

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Factores predictivos de candidemia en pacientes ingresados en servicios médicos, no neutropénicos y sin patología quirúrgica durante el ingreso.

SCORE CAMED

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Ruiz Ruigómez

Bajo la dirección de los doctores

José Hernández Quero

Jorge Parra Ruiz

Granada 2019

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Ruiz Ruigómez
ISBN: 978-84-1306-263-1
URI: <http://hdl.handle.net/10481/56527>

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN	8
2. ABREVIATURAS	11
3. INTRODUCCIÓN	13
3.1 Bacteriemia y Sepsis	14
3.2 Candida. Generalidades. Microbiología	27
3.3 Candidemia	30
3.3.1 Generalidades. Patogenia	30
3.3.2 Epidemiología	38
3.3.3 Factores de Riesgo	42
3.3.4 Clínica	47
3.3.5 Diagnóstico	49
3.3.6 Tratamiento	55
3.3.7 Repercusión clínica. Mortalidad	64
4. JUSTIFICACIÓN	67
5. HIPÓTESIS	73
6. OBJETIVOS	75
7. PACIENTES Y MÉTODOS	77
7.1 Ámbito y diseño del estudio	78
7.2 Características de los hospitales participantes	78
7.3 Criterios de inclusión y criterios de exclusión	79
7.4 Variables del estudio	79
7.5 Metodología de recogida de la información	81
7.6 Procedimientos microbiológicos	82
	5

7.7	Definiciones.....	83
7.8	Aspectos éticos	85
7.9	Análisis estadístico.....	85
8.	RESULTADOS.....	88
8.1	Descripción de la cohorte global	89
8.2	Análisis univariante y multivariante	89
8.3	Validación y calibración del modelo.....	92
9.	DISCUSIÓN	96
10.	CONCLUSIÓN	107
11.	REFERENCIAS	110
12.	ANEXOS	136

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Escala SOFA [<i>Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score</i>]	18
Tabla 2.	Quick SOFA (qSOFA).....	18
Tabla 3.	Patrones generales de sensibilidad a antifúngicos de las distintas especies de <i>Candida</i>	59
Tabla 4.	Recomendaciones en el tratamiento empírico de candidemia	60
Tabla 5.	Candida Score	71
Tabla 6.	Características basales de la muestra	90
Tabla 7.	Resultados del análisis multivariante y cálculo del Score CaMed.....	91
Tabla 8.	Cálculo del índice C para los dos scores no corregidos y corregidos para la sobrestimación.	93
Tabla 9.	Score CaMED.....	103

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Impacto del retraso en el inicio de tratamiento antibiótico en episodio de sepsis sobre la supervivencia [2].....	24
Figura 2. Impacto del retraso en el inicio de tratamiento antibiótico en episodio de sepsis sobre la supervivencia [2].	24
Figura 3. Paquete de medidas para aplicar en la primera hora de la sepsis. Adaptado de (Levy, Evans et al. 2018)	26
Figura 4. Imagen de microscopía electrónica de las diferentes morfologías que puede adoptar <i>Candida</i> spp. 1. Pseudohifa, 2. Levadura y 3. Hifa. Tomado de[3].	27
Figura 5. Patogénesis de la Candidiasis Invasiva. Tomado de [4]	34
Figura 6. Respuesta inmune frente a <i>Candida</i> [5].	35
Figura 7. Respuesta del sistema frente a <i>Candida</i> , variable en función de la morfología de <i>Candida</i> [6]	37
Figura 8. Estructura de la pared de <i>Candida</i> . Modificado de [7].	54
Figura 9. Lugar de actuación de las distintas familias de antifúngicos. Adaptado de [8].	56
Figura 10. Probabilidad de candidemia observada (eje-y) y predichas (eje-x). (A) Score discretizado y (B) Score no-discretizado [9].	94
Figura 11. Curvas ROC para la probabilidad predicha y el score discretizado.....	95
Figura 12. Interpretación de un valor de 1,51 de la d de Cohen. Tomada de https://rpsychologist.com/d3/cohend/	106

1. RESUMEN

Resumen

Introducción: *Candida* es la principal causa de infección fúngica invasiva en pacientes hospitalizados y es el cuarto aislamientos más frecuente en hemocultivos. Existen pocos datos sobre los factores de riesgo de candidemia en pacientes no ingresados en Unidades de cuidados Intensivos (UCI). Se realizó un estudio de casos y controles basado en la población para evaluar los principales factores predictivos de candidemia en pacientes no neutropénicos, no quirúrgicos y no ingresados en UCI.

Métodos y hallazgos: Se incluyeron todos los pacientes adultos no neutropénicos, no críticamente enfermos y no quirúrgicos con candidemia entre enero de 2010 y junio de 2014. Los pacientes con hemocultivos positivos no candida obtenidos el mismo día (\pm 2 días) fueron seleccionados como controles. Los casos y los controles fueron emparejados de acuerdo con el servicio de ingreso hospitalario y las características clínicas. Los factores de riesgo para candidemia se identificaron a través de un análisis de regresión logística. Se incluyeron 56 pacientes con candidemia y 512 controles. La mayoría de los pacientes con candidemia (52) habían recibido antibióticos antes de la candidemia. Entre ellos, la tasa de mortalidad a 30 días fue del 34% (19/56). El análisis multivariado identificó el sexo masculino, el uso previo de esteroides, el uso previo de antibióticos, la nutrición parenteral total y la cateterización urinaria como factores predictivos independientes de candidemia. Para desarrollar el puntaje de CaMed, redondeamos las ponderaciones de diferentes factores de riesgo de la siguiente manera; nutrición parenteral total (+2), tratamiento antibiótico previo (+5), cada uno de los otros factores de riesgo (+1). Una puntuación de ≥ 7 pacientes identifica pacientes con alto riesgo de candidemia ($p < 0,001$; RR 29,805; IC95% 10.652-83.397; sensibilidad 79.2, especificidad 82.6%, índice de Youden 0,62).

Conclusiones: Nuestro score muestra un conjunto de predictores independientes de candidemia en pacientes no neutropénicos, no UCI y no quirúrgicos, permitiendo identificar de fácilmente pacientes en riesgo y en los que estaría justificado el inicio temprano de antifúngicos lo que podría reducir la mortalidad relacionada con la candidemia.

Abstract

Introduction: Candida species are the leading cause of invasive fungal infections in hospitalized patients and are the fourth most common isolates recovered from patients with bloodstream infection. Few data exist on risk factors for candidemia in non-ICU patients. We performed a population based case-control study to evaluate the main predictors for candidemia in non-ICU patients.

Methods and findings: We included all non-neutropenic, non-critically ill and non-surgical adult patients with candidemia between January 2010 and June 2014. Patients with positive, non-candidal blood culture obtained at the same day (± 2 days) were selected as controls. Cases and controls were matched according to hospital ward and clinical characteristics. Risk factors for candidemia were identified through a logistic regression. We included 56 candidemic and 512 bacteriemic non-candidemic patients. Most of candidemic patients (52) had received antibiotics prior to candidemia. Among them, the 30-day mortality rate was 34% (19/56). Multivariate analysis identified male sex, prior use of steroids, prior use of antibiotics, total parenteral nutrition and urinary catheterization as independent predictors of candidemia. To develop the CaMed score we rounded up weights of different risk factors as follows; total parenteral nutrition (+2), prior antibiotic therapy (+5), each of the other risk factors (+1). A score ≥ 7 identified patients at high risk of candidemia ($p < 0.001$; RR 29.805; CI95% 10.652-83.397; sensitivity 79.2, specificity 82.6%, Youden index 0,62).

Conclusions: Our set of easy independent predictors of candidemia in non-neutropenic, non-ICU, non-surgical patients provide a rationale for early initiation of antifungals and could reduce candidemia-related mortality.

2. ABREVIATURAS

AMB-L:	Anfotericina B liposomal
BDG:	1-3--D-glucano
CMI:	concentración mínima inhibitoria
DM:	Diabetes Mellitus
EE:	error estándar
EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC:	enfermedad renal crónica
CAGTA:	<i>C. albicans germ tuve antibodies</i>
ELISA:	<i>Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay</i>
TNF- β :	factor de necrosis tumoral beta
HC:	hemocultivo
IC:	intervalo de confianza
FMO:	fracaso multiorgánico
NE:	nutrición enteral
NTP:	nutrición parenteral total
OR:	<i>odds ratio</i> (razón de ventajas)
PCR:	proteína C reactiva
ROC:	<i>receiver operating characteristic</i> (característica operativa del receptor)
RRP:	receptores reconocedores de patrones
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina
SIDA:	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIRS:	<i>síndrome de respuesta inflamatoria sistémica</i>
SNG:	sonda nasogástrica
SV:	sonda vesical
SDMO:	síndrome de disfunción múltiple de órganos
SOFA	<i>Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score</i>
TAfE:	tratamiento antifúngico empírico
TLR:	<i>Toll like receptor</i>
TOS:	trasplante de órgano sólido
UCI:	unidad de cuidados intensivos
VPN:	valor predictivo negativo
VPP:	valor predictivo positivo

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Bacteriemia y sepsis

La bacteriemia es un concepto esencialmente microbiológico que consiste en la presencia de bacterias viables en la sangre. Pese a que la bacteriemia puede tratarse de un fenómeno transitorio y auto limitado, por lo general refleja la presencia de una infección grave. La gravedad de la bacteriemia se relaciona con factores dependientes del paciente (edad, estados de inmunosupresión, comorbilidades, etc.) y de la bacteria misma (factores de virulencia).

La clasificación de los distintos tipos de bacteriemia puede realizarse en base al lugar de adquisición y al origen de la misma; en función del **lugar de adquisición** y, concretamente, en relación con la existencia de contacto o no, con algún tipo de asistencia sanitaria en el momento de adquirir la infección:

- **Bacteriemia nosocomial**: Hemocultivo positivo para bacterias u hongos, considerado como clínicamente significativo, en un paciente que lleva ingresado más de 48h en el hospital. También se incluyen bajo este epígrafe, episodios de bacteriemia que ocurren dentro de las primeras 48 h, si están directamente relacionadas con algún tipo de manipulación invasiva realizada al ingreso en el hospital (colocación de un catéter intravascular, sonda vesical, etc.).
- **Bacteriemia comunitaria**: Bacteriemia que ocurre en un paciente antes del ingreso en el hospital o cuando el episodio sucede dentro de las primeras 48 h de ingreso, y no está relacionada con ningún procedimiento realizado después del ingreso.
- **Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios**: Infección que ocurre dentro de las primeras 48h de ingreso en pacientes que tienen un contacto periódico con algún tipo de asistencia sanitaria. Esto incluye estar recibiendo cuidados médicos a domicilio

(hospitalización domiciliaria), vivir en centros socio sanitarios, residencias de ancianos o centros de rehabilitación, recibir hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal y/o acudir periódicamente a hospitales de día. Estas infecciones representan hasta un 40% de las infecciones clasificadas anteriormente como comunitarias, pero presentan características similares a las infecciones intrahospitalarias y, por tanto, hay que considerar este aspecto en el momento de iniciar el tratamiento antibiótico empírico.

En función del **origen de la infección** responsable de la bacteriemia también se clasifican en:

- **Bacteriemias primarias o de origen desconocido**: son aquellas en las que no se conoce la infección de origen causante de la bacteriemia.
- **Bacteriemias secundarias**: todas aquellas que se desarrollan secundariamente a una infección localizada y documentada microbiológicamente con el mismo microorganismo aislado en el hemocultivo.

La presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo desencadena una respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmunitario del huésped. La sepsis se produce cuando existe una respuesta inmunitaria exagerada a la infección, lo que conduce a un deterioro progresivo de las funciones orgánicas, resultando en una elevada tasa de mortalidad que depende, entre otros factores, de la gravedad de la sepsis [10-12]. Debemos considerar la sepsis como un proceso dinámico que va desde la infección y la bacteriemia hasta la sepsis y el shock séptico, pudiendo resultar en un síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) y la muerte.

Desde las primeras definiciones de sepsis en los años noventa se han utilizado diferentes terminologías (SIRS, septicemia, sepsis, sepsis grave y shock séptico) lo que ha creado

confusión y ha dado lugar a un conocimiento impreciso de la sepsis. Para conseguir una mayor clarificación recientemente, el Grupo de Trabajo de las Definiciones de Sepsis (Sepsis Definitions Task Force) ha publicado el consenso SEPSIS-3 [13], con las definiciones actualizadas de sepsis y shock séptico.

Hasta este momento la definición de sepsis estaba basada en los criterios de SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) siendo estos: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg; y recuento de leucocitos $> 12\ 000$ cel/ μl , <4000 cel/ μl , o $>10\%$ de formas inmaduras, la presencia de 2 o más de estos criterios manifiesta la respuesta del organismo a una variedad de insultos clínicos, hablamos de sepsis cuando el SIRS se produce como respuesta a una infección. El diagnóstico de sepsis siguiendo estos criterios ha sido ampliamente criticado no por su alta sensibilidad, y baja especificidad [14,15], ya que la respuesta inflamatoria sistémica se presenta en múltiples patologías como infarto agudo de miocardio, pancreatitis, o quemaduras, entre otras, que son procesos inflamatorios estériles. Además, la presencia de infección por sí sola no implica la presencia de sepsis., la sepsis, más que una respuesta inflamatoria con infección, es un síndrome en el que se encuentran involucrados diversos procesos fisiopatológicos e inmunológicos, muchos de ellos todavía no conocidos y con diversidad en sus manifestaciones clínicas que puede variar dependiendo de la edad, comorbilidades, estado inmunológico, y medicación del paciente[16]. Por todo esto el concepto de SIRS ha sido finalmente abandonado y ya no forma parte de la definición de sepsis. Por similares razones este grupo recomienda abandonar también el concepto de sepsis grave por la confusión que genera y el escaso beneficio que aporta en la clasificación de gravedad [17].

Las definiciones actualizadas en el consenso SEPSIS-3 son las siguientes [13]:

- Sepsis: Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección
 - Criterios clínicos de sepsis: sospecha de infección, o, infección documentada además de un aumento agudo de ≥ 2 puntos en la escala SOFA del inglés: *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score* (Tabla 1)
- Shock séptico: Sepsis con alteración circulatoria y celular/metabólica suficientemente graves como para aumentar considerablemente la mortalidad.
 - Criterios clínicos de shock séptico: Pacientes con sepsis que requieran vasopresores para mantener una presión arterial media (MAP) ≥ 65 mmHg y tengan un lactato > 2 mmol / L (> 18 mg / dL) pese a resucitación adecuada con sueroterapia.

La sepsis es un proceso dinámico y continuo que al ir evolucionando incrementa la morbilidad y mortalidad del paciente [17-21], por esto es de vital importancia la identificación precoz de esta entidad a fin de iniciar un tratamiento adecuado de forma precoz que evite la progresión de la sepsis. Para ello, disponemos de herramientas como el score SOFA (Tabla 1), una puntuación en la escala SOFA ≥ 2 , identifica a pacientes con un aumento del riesgo de muerte entre 2 a 25 veces comparado con pacientes con una puntuación menor a 2[21]. Este modelo ha sido validado en unidades de cuidados intensivos (UCI) donde se ha extendido su uso. Para pacientes no ingresados en UCI, se ha validado un modelo simplificado derivado del SOFA nombrado Quick SOFA (qSOFA) (Tabla 2) con capacidad predictiva en cuanto al riesgo de mortalidad similar a la que presenta la escala SOFA en pacientes no ingresados en UCI y con la ventaja de que puede calcularse a la cabecera del enfermo y sin necesidad de pruebas invasivas. La utilidad de estas escalas radica en la capacidad de identificar a aquellos pacientes

que se beneficiarían del inicio precoz de medidas de resucitación agresiva, o de ingreso inmediato en UCIs, lo que se traduciría en una reducción de la mortalidad.

Tabla 1. Escala SOFA [*Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score*]. Adaptado de [13]

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: Fracción inspirada de oxígeno; PAM: presión arterial media

*Dosis de catecolaminas se dan a µg/Kg/min por lo menos 1 hora

Tabla 2. Criterios Quick SOFA (qSOFA). Adaptado de [13]

Criterios qSOFA (Quick SOFA)
Frecuencia respiratoria ≥ 22rpm
Estado confusional
Presión arterial sistólica ≤ 100mmHg

Estas nuevas definiciones de sepsis reflejan la opinión de expertos de los grupos de trabajo generados por distintas sociedades internacionales, incluida la *Society of critical care medicine* (SCCM) y la *European society of intensive care medicine* (ESICM) sin embargo, estas definiciones no son aceptadas por unanimidad, existiendo aun distintas sociedades y grupos que siguen respaldando la definición anterior de SIRS, sepsis y sepsis grave como se refleja en sus publicaciones. En este texto se hará referencia a la definición previa de sepsis, sepsis grave

y shock séptico dado que el periodo de estudio del trabajo es anterior a la publicación de los nuevos criterios y por tanto se utilizaron las definiciones previas.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de sepsis son: la estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la presencia de bacteriemia, la edad avanzada (>65 años), comorbilidades como la diabetes mellitus (DM) y el cáncer, situaciones de inmunosupresión y factores genéticos.

De entre estos, la bacteriemia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la sepsis; Jones *et al.* evaluaron prospectivamente 270 hemocultivos (HC), hallando criterios de SIRS, sepsis grave y shock séptico en el 55%, 5% y 3% de estos, respectivamente. Identificaron 64 episodios de bacteriemia clínicamente significativa observándose asociación con sepsis, sepsis grave o shock séptico en 61 (95%) de estos episodios, concluyendo que el 24% de todos los HC positivos se relacionaron con sepsis [22].

En otro estudio en el que se incluyeron 85.750 pacientes ingresados, se observó una relación entre la incidencia de HC positivos y la gravedad del cuadro clínico, encontrándose un 17% de HC positivos en los casos de sepsis y un 69% en los casos de shock séptico [23].

Si bien en los estudios anteriores no se demostró una asociación causal entre la existencia de bacteriemia y mortalidad, sí se demostró la asociación entre bacteriemia (HC positivo) y sepsis grave o fallo multiorgánico, por lo tanto, estadísticamente hablando, sin poder establecer una relación causal, sí se muestra la importancia y la implicación de la bacteriemia en la mortalidad de los pacientes.

Muchos autores han analizado factores pronósticos de mortalidad en cohortes de pacientes con bacteriemia y sepsis, siendo los más recurrentemente identificados los que se describen a continuación:

- Características del huésped:

Respuesta del huésped: La interacción entre los patógenos infecciosos y el sistema inmunitario del huésped desencadena una complicada respuesta en la que participan múltiples componentes responsables de los signos, síntomas y de la evolución de la sepsis. Se conoce por ejemplo, que la leucopenia y la ausencia de fiebre, se relacionan con un peor pronóstico [24-26].

En las primeras fases de la sepsis los neutrófilos maduros son movilizados desde la médula ósea a la sangre periférica para actuar en el sitio de la infección activando a otros componentes del sistema inmune y desencadenando el inicio de la respuesta de defensa. Esto explica por qué en las fases iniciales hay un aumento llamativo de neutrófilos en sangre periférica [27]. La migración de los neutrófilos a la sangre periférica está regulada por múltiples factores, productos bacterianos, citoquinas, leucotrienos, interacciones células-endotelio, etc. [28], cuya alteración puede resultar en un defecto en la migración de los neutrófilos. Por lo tanto, como elemento efector esencial de la respuesta inmune innata, las alteraciones en la migración y activación de los neutrófilos que se traducen como una leucopenia en sangre periférica, se correlacionan con una peor evolución de la sepsis y una mayor tasa de mortalidad.

Una vez que se ha iniciado la respuesta inmunitaria, múltiples factores pro y anti inflamatorios son liberados al torrente sanguíneo. En esta etapa se presentan los signos clínicos y de laboratorio que ponen de manifiesto la activación de la cascada inflamatoria (elementos básicos responsables del SIRS). Como respuesta a estas sustancias inflamatorias se produce liberación de hormonas relacionadas con estrés desde la hipófisis y síntesis hepática de reactantes de fase aguda [proteína C reactiva (PCR), y fibrinógeno], además de aparecer

signos como la fiebre. La hipotermia, por tanto, traduce la existencia de una alteración de la neurotransmisión periférica o central, o de la atenuación del sistema de las citoquinas [29].

La elevación del valor del lactato como marcador de sepsis se incluye en los criterios diagnósticos y traduce una disfunción celular secundaria a hipoxia de los tejidos, alteración del metabolismo celular aeróbico, aumento de la glicolisis y alteración del metabolismo hepatocelular[30]. La elevación en el lactato es proporcional al riesgo de muerte, por lo que es un buen marcador de gravedad[31]

Diversos trabajos han mostrado la relación entre varios marcadores biológicos (PCR, procalcitonina, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral) y una evolución más desfavorable de la sepsis [31,32].

Comorbilidades: La presencia de enfermedades subyacentes debilitantes como neoplasias, cirrosis hepática, insuficiencia renal, coagulopatía, SIDA, etc., también condicionan un peor pronóstico.

Existen diversas escalas de puntuación de gravedad que intentan integrar datos clínicos en una única variable numérica con capacidad para predecir el curso clínico de un paciente. De estas, el Índice de Pitt ha mostrado superioridad en cuanto a su utilidad en la valoración del pronóstico de bacteriemia por distintos microorganismos [33] [34] [35,36]. Este índice, que no precisa de procedimientos complicados, es fácilmente aplicable a la cabecera del paciente, y ha demostrado en distintos estudios que una puntuación superior a 4 se relaciona con un peor pronóstico del paciente, con una especificidad y valor predictivo negativo (VPN) superior al de otros algoritmos [37].

- Características de la infección:

Foco de la infección: Como es evidente, el foco infeccioso puede localizarse en distintos órganos de la economía humana, y dependiendo de cuál sea el órgano o los órganos de origen, la gravedad y el pronóstico variará. Así, la sepsis de origen urinario se ha asociado a una mortalidad más baja que la de otras localizaciones [24,38,39]. Un estudio retrospectivo de principios de esta década, que evaluó 8000 casos de shock séptico, halló una mortalidad mayor en la sepsis secundaria a isquemia intestinal (78% de los casos) y menor en la secundaria a sepsis urinaria relacionada con uropatía obstructiva [39].

Nosocomialidad: La mortalidad cruda de la bacteriemia adquirida en la comunidad varía entre el 11 y el 16% [40], sin embargo, la mortalidad global observada en la sepsis de origen nosocomial es muy superior encontrándose en torno al 27-37%, con amplias diferencias según la etiología [35,41-43]. En las últimas décadas se ha observado un importante aumento en la incidencia de bacteriemias significativas en el ámbito nosocomial, todo ello condicionado por el uso cada vez mayor de materiales protésicos, accesos intravasculares, aparición de procesos patológicos relacionados con estados de inmunodepresión grave, avances terapéuticos que condicionan técnicas intervencionistas y tratamientos antibióticos de amplio espectro. [44].

Microorganismos: En general, se observa una **mortalidad más elevada** en la sepsis asociada a bacteriemias por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), ***Candida spp***, hongos no candida, *Pseudomonas spp* e infecciones polimicrobianas [45-48].

- Precocidad en el inicio de la antibioterapia y de las medidas de resucitación:

A pesar de los avances en el tratamiento antibiótico y las medidas para modular la respuesta inmunitaria, la sepsis continúa teniendo una elevada mortalidad, que alcanza más del 40% en las formas de *shock séptico*, y su incidencia va en aumento. Lo primordial en cuanto al manejo de la sepsis es tener en cuenta que la sepsis es una emergencia médica y por tanto, la aplicación precoz y dirigida de una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas, entre las que se incluyen el tratamiento antibiótico, el soporte hemodinámico adecuado y el control del foco infeccioso, mejoran de manera significativa la supervivencia [49-53].

El retraso en la restauración de la perfusión tisular se ha asociado con un aumento en la mortalidad [54-56].

La administración inmediata de agentes antimicrobianos con un espectro de actividad que trate los patógenos responsables de manera eficaz dentro de la primera hora a partir del diagnóstico de sepsis grave y shock séptico debe ser una prioridad [2,57,58].

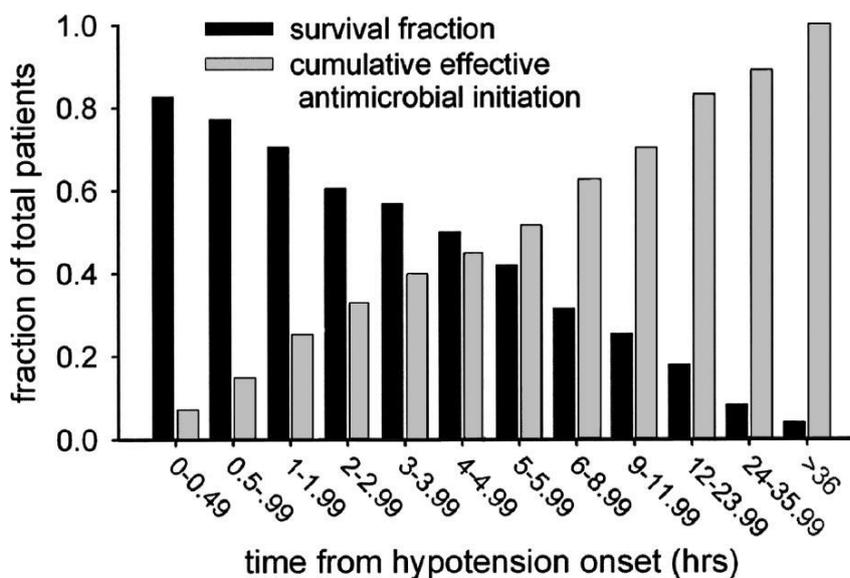
En presencia de sepsis grave o shock séptico, cada hora de demora en lograr la administración de antibióticos efectivos se asocia con un aumento medible de la mortalidad [2,19,50,59,60].

Kumar *et al.* Llevaron a cabo un estudio que incluyó a 14 Unidades de Cuidados Intensivos con el objetivo de valorar si el retraso en la administración de la primera dosis de antibiótico desde el diagnóstico de shock influía en la mortalidad. El estudio, que incluyó, a 2.731 pacientes de una cohorte retrospectiva, permitió a los autores encontrar una fuerte asociación entre el tiempo de inicio de la antibioterapia y la supervivencia intrahospitalaria del paciente. Como se muestra en las Figura 1 y 2 la administración del AB en la primera hora tras la hipotensión (inicio de la sepsis grave/shock séptico) se asoció a una supervivencia del 79,9%. Cada hora de retraso en la administración del antibiótico, durante el periodo de estudio de 6h, se asoció a

un descenso en la supervivencia del 7,6%. La fuerza de esta asociación se confirmó en el análisis multivariante, donde se observó que el tiempo hasta el inicio del tratamiento antibiótico fue el predictor de riesgo más fuertemente asociado al pronóstico vital del paciente. Datos que, a día de hoy, siguen vigentes [53,61,62].

Figuras 1 y 2. Impacto del retraso en el inicio de tratamiento antibiótico en episodio de sepsis sobre la supervivencia [2]

Retraso de la administración del antibiótico desde el inicio de la hipotensión	Mortalidad
0-29 min	17,3 %
30-59 min	22,8 %
1-2 h	29,5 %
6 h	58 %
9-12 h	74,6 %



En el eje de abscisas se representa el tiempo (horas) desde el momento en el que se documenta la hipotensión secundaria a shock séptico. Las barras negras representan la fracción de pacientes que sobrevivieron al alta hospitalaria por tratamiento efectivo iniciado en un intervalo de tiempo dado. Las barras grises representan la fracción acumulativa de pacientes que recibieron antimicrobianos eficaces en cualquier momento. [2]

La mortalidad global de la sepsis oscila entre el 10 y el 52% [13,63-69]. Esta variabilidad observada entre las distintas series se debe principalmente a que en la mortalidad influyen distintos factores como la gravedad de la sepsis además de factores dependientes del huésped y del microorganismo responsable de la infección.

Debido a la importancia de la sepsis y a la necesidad de un diagnóstico y tratamiento adecuado en las primeras horas, se desarrolló la denominada campaña “Sobrevivir a la sepsis”, existiendo indicaciones claras del manejo de los pacientes, tanto de manera general, como en función del origen de la infección [19,20,53]. Como consecuencia algunos estudios muestran una disminución de la mortalidad por sepsis a lo largo de los años lo que parece estar relacionado principalmente con la mejoría en la identificación precoz y manejo de la sepsis [63-65]. En 2018 se publicó la actualización en el manejo inicial de la sepsis, en esta actualización se contemplan un paquete de medidas que deben iniciarse en la primera hora desde la detección de la sepsis y se reflejan en la Figura 3.

Figura 3. Paquete de medidas para aplicar en la primera hora de la sepsis. Adaptado de [53]

- Medir niveles de lactato inicial. Reevaluar si el valor inicial es $>2\text{mmol}$
- Obtener hemocultivos antes de iniciar tratamiento antibiótico
- Administrar antibióticos de amplio espectro
- Iniciar de forma precoz la resucitación con sueros cristalinos 30ml/Kg si hipotensión o lactato $\geq 4\text{mmol/L}$
- Iniciar vsopresores si hipotensión durante o tras la resucitación con sueroterapia a fin de mantener una PAM $\geq 65\text{mmHg}$

Se define “tiempo cero” o “tiempo de presentación” como el momento del triage en Emergencias o del primer registro consistente con todos los elementos de sepsis o shock séptico.

Por tanto, lo prioritario es considerar a la sepsis como una emergencia médica, siendo necesario unificar los criterios diagnósticos a fin de identificar de forma precoz a los pacientes con datos de sepsis y así iniciar en la primera hora las medidas que han demostrado disminuir la mortalidad.

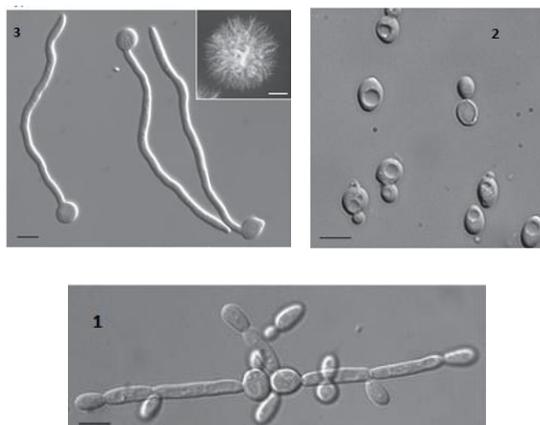
Del mismo modo, en el caso de la candidemia la clave para el manejo incluyen la prevención, el reconocimiento temprano y rápido inicio de la terapia antifúngica sistémica apropiada. Debido a la escasez de ensayos de diagnóstico rápido para la candidiasis invasiva, la mayoría de los médicos confían en los cultivos fúngicos de rutina (que tienen una baja sensibilidad) para establecer un diagnóstico. Esto supone en la mayoría de los casos retrasos en el diagnóstico y en el inicio de medidas terapéuticas y por tanto a peores resultados clínicos.

3.2 *Candida*. Generalidades. Microbiología

La *Candida* es un hongo unicelular, es decir, una levadura. Tiene un tamaño pequeño (4-6 micras), con una pared fina y blastoesporas, mediante las que se reproduce por gemación. Son capaces de crecer en medios de cultivo habituales, como la sangre, sin que sea necesario emplear medios especiales. Presentan una tinción de Gram positiva.

En cultivo, las especies de *Candida* forman colonias blanquecinas, algodonosas y brillantes que pueden confundirse con colonias de estafilococo. En el examen microscópico es posible observar hifas y pseudohifas (Figura 4), facilitándose la visualización de éstas con hidróxido potásico al 10% que permite aclarar las células epiteliales.

Figura 4. Imagen de microscopía electrónica de las diferentes morfologías que puede adoptar *Candida* spp. 1. Pseudohifa, 2. Levadura y 3. Hifa. Tomado de: [3]



La *Candida* es un microorganismo ubicuo, se ha aislado en el suelo, animales, entornos hospitalarios y alimentos. En el humano, *Candida* es un comensal habitual, colonizador de varias regiones corporales, entre las que se incluyen la piel, orofaringe, vías respiratorias

inferiores, aparato gastrointestinal, aparato genitourinario femenino y en la orina de los pacientes con sondaje vesical. [70,71].

En la pared celular de la *Candida* se encuentran un gran número de antígenos; los glucanos, mananos, manoproteínas, quitina y proteínas. Salvo los glucanos y la quitina que aportan estabilidad a la célula y que presentan una muy escasa actividad antigénica, el resto son responsables de la activación del sistema inmunitario [72-74]. Los componentes de la pared celular de *Candida* pueden desencadenar una respuesta inmunitaria humoral o celular durante el curso de la infección tanto local como sistémica [75], hecho demostrado por la existencia de cepas deficitarias en algunos de estos antígenos que se asocian a una menor virulencia [72].

Como se ha señalado anteriormente la especie *Candida* tiene la capacidad de existir como comensal en humanos y otros animales debido a su escasa virulencia inherente. Sin embargo, la prevalencia de las infecciones causadas por *Candida* está aumentado en las últimas décadas, esto puede traducir la existencia de una alteración en la interrelación entre los factores de virulencia del hongo y el huésped. Entre los factores que se postulan como responsables de este cambio en la interrelación entre *Candida*-Huésped cabe destacar el pH del ambiente [76] o la presencia de calcineurina (enzima regulada por calcio), cuya inhibición ha demostrado aumentar la sensibilidad a los antifúngicos del grupo de los azoles *in vitro* e *in vivo* [77], el empleo de fármacos inmunosupresores y de antibióticos de amplio espectro, situaciones de inmunosupresión (VIH, trasplante de médula ósea, neoplasias, etc.) además del uso de diferentes métodos invasivos diagnósticos y terapéuticos (catéteres intravasculares, intubación orotraqueal, nutrición parenteral, etc.). [70,78-81].

El primer paso de la infección por *Candida* comienza por su adherencia a los tejidos o a la superficie de un dispositivo médico, habiéndose identificado en la actualidad muchos de los factores implicados en este paso. Estos factores, denominados adhesinas se incluyen dentro de tres grandes familias, HWP, ALS e IFF/HYR, son fundamentalmente proteínas de superficie capaces de favorecer la adhesión de *Candida* a todo tipo de superficies, inertes o no [82].

Una vez se ha iniciado la invasión por *Candida*, la IL-12 y el INF-*gamma*, por un lado, y la activación de leucocitos polimorfonucleares, por otro, son los responsables de desencadenar la respuesta inmunitaria celular frente a *Candida* [83,84]. La respuesta inmune celular juega un papel primordial en la defensa frente a la infección por *Candida*, lo que explica la mayor incidencia de estas infecciones en pacientes con inmunosupresión celular [4].

En cuanto a la respuesta humoral su papel protector es confuso, y ha sido motivo de controversia. Sin embargo, Spellberg *et al.* demostraron, en un modelo animal, una disminución de la carga fúngica y una mejoría en la supervivencia mediante el uso de una vacuna frente a *Candida* [85].

3.3 Candidemia

3.3.1 Generalidades. Patogenia

La fungemia, al igual que la bacteriemia, es un concepto esencialmente microbiológico, y consiste en la presencia de hongos en el torrente sanguíneo demostrada mediante hemocultivo. Cuando el hongo aislado es del género *Candida*, hablamos de candidemia.

La candidemia es una infección nosocomial grave, rápidamente progresiva y asociada a una elevada morbi-mortalidad, condicionando, además del aumento de la mortalidad, una prolongación en la estancia hospitalaria y un alto coste hospitalario [86,87]. Como se ha comentado anteriormente la sepsis producida por *Candida* presenta un peor pronóstico en comparación con otras etiologías[48,88]. La elevada mortalidad asociada a candidemia se encuentra estrechamente relacionada con la dificultad en el diagnóstico precoz y la refractariedad al tratamiento. En los últimos años ha mejorado el manejo inicial terapéutico de la candidemia [89], sin embargo, persiste un retraso en la sospecha diagnóstica lo que tiene un enorme impacto en la mortalidad.

La candidiasis invasiva no debe considerarse como entidad única sino que es un trastorno con innumerables manifestaciones que potencialmente afectan a cualquier órgano. Cada *Candida spp.* posee sus propias características únicas en relación al potencial invasivo, virulencia y susceptibilidad a antifúngicos.

Como se ha señalado, las especies de *Candida* colonizan las mucosas gastrointestinal, genitourinaria y respiratoria, así como la piel, por lo que el aislamiento de *Candida* en estas localizaciones no implica siempre la presencia de infección. La transición entre la colonización

y la invasión de mucosas, o la diseminación de la infección, depende principalmente de la respuesta del sistema inmunitario del huésped frente al hongo.

La colonización por *Candida* es un factor predictor independiente en el desarrollo de candidemia [66], y si bien la condición de colonización por *Candida* no predice qué pacientes van a desarrollar una candidemia, es muy infrecuente que pacientes no colonizados por *Candida* la desarrollen. Así pues, la gran mayoría de las infecciones por *Candida* son de procedencia endógena a consecuencia de situaciones tales como el sobre crecimiento de *Candida* en el tubo digestivo, que ocurre tras la exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro que reducen la microbiota bacteriana [90,91], o la translocación de cepas de *Candida* desde el intestino al torrente circulatorio, que ocurre tras cirugía abdominal o trasplante de hígado, en pacientes con pancreatitis, o en inmunodeprimidos con mucositis [92]. En todas estas situaciones, la candidemia se desarrolla cuando las cepas endógenas propias del paciente acceden al torrente circulatorio.

Existen tres vías principales por las que la *Candida* alcanza el torrente sanguíneo, atravesando la barrera de la mucosa gastrointestinal, a través de un catéter intravascular o desde una infección localizada.

La penetración de la *Candida* a través de la mucosa gástrica es seguramente la forma más frecuente por la que se produce la candidemia en los pacientes críticos y en los pacientes neutropénicos. La *Candida* forma parte de la flora intestinal habitual, la presencia de otros gérmenes parece tener un papel en la inhibición de factores de adhesión y proliferación de la *Candida*, esto explica el papel de los antimicrobianos de amplio espectro como factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva, ya que su uso favorece el sobre crecimiento de las levaduras y su posterior salida al torrente sanguíneo. No siempre es preciso que exista una

rotura de la barrera intestinal, ya que un gran inóculo de *Candida* en presencia de especies más virulentas, pueden romper el equilibrio ecológico, produciéndose una translocación de hongos viables a través de la mucosa del tracto digestivo sin que existan aparentemente alteraciones de la misma [93,94].

Es posible la existencia de transmisiones interpersonales como por ejemplo la infección neonatal del feto en el canal del parto, ya sea por colonización previa del canal vaginal de la madre, o por la transmisión horizontal de cepas por parte del personal sanitario [95-97], o la balanitis candidiásica, en pacientes no circuncidados, por contacto con una pareja infectada.

La mayor parte de los casos de candidemia aparecen durante la estancia hospitalaria del paciente [98]. El carácter nosocomial de esta infección es más evidente cuando aparecen brotes hospitalarios, en los que se supone que la transmisión horizontal de *Candida* juega un papel importante [99].

Candida tiene una alta capacidad para formar biopelículas lo que le permite adherirse a catéteres y otros dispositivos médicos implantables, a superficies inertes del medio hospitalario, o encontrarse en las soluciones de nutrición parenteral [70]. Todos estos factores hacen posible la persistencia de *Candida* en el medio hospitalario, favoreciendo su acceso al torrente circulatorio de pacientes con alteración de la barrera cutánea, fundamentalmente en portadores de catéteres intravasculares [100] [92].

Del mismo modo, existe evidencia del papel que desempeñan en la transmisión las manos del personal sanitario, que una vez colonizadas por *Candida*, conduce, por ejemplo, a la contaminación de catéteres durante su manipulación, facilitando la colonización y posterior

desarrollo de candidemia [99,101,102]. Las candidemias asociadas a catéteres intravasculares son infecciones de creciente interés, la colonización de los catéteres venosos, principalmente de los catéteres venosos centrales por *Candida* puede darse tanto en el punto de inserción, como en el trayecto del catéter. Todas estas características particulares convierten a *Candida* en un patógeno de transmisión hospitalaria.

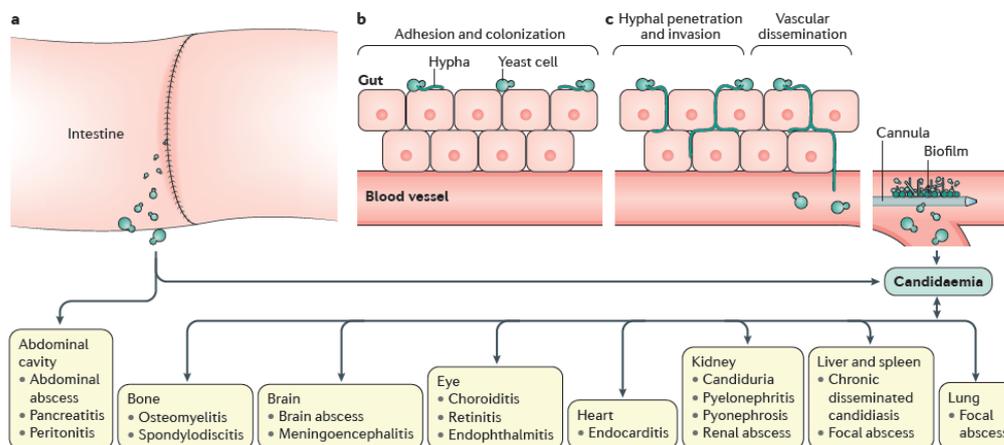
Finalmente, la candidemia secundaria a un foco de infección localizada es una situación poco frecuente que sin embargo está bien establecida en el caso de la pielonefritis con obstrucción intrínseca o extrínseca de la vía urinaria.

Mecanismos de defensa frente a la invasión por *Candida*

Las mucosas, actúan como primera línea de defensa frente a la *Candida*. La saliva, contiene proteínas como lactoferrina, lisozimas, mucinas, transferrina o IgA, que dificultan la adhesión y el crecimiento de la *Candida*.

Las células epiteliales de la mucosa son las encargadas de controlar la invasividad del hongo mediante la secreción de IL-8 y factores estimuladores de colonias de granulocitos, como respuesta al aumento en la población de *Candida*. Cuando la *Candida* es capaz de sobrepasar estas defensas locales hablamos de infección invasora (Figura 5).

Figura 5. Patogénesis de la Candidiasis Invasiva. Tomado de [4]



- Cuando se producen brechas en las barreras intestinales, por ejemplo, después de una cirugía gastrointestinal, *Candida spp.* puede diseminarse directamente a la cavidad abdominal e invadir el torrente sanguíneo (candidemia).
- En condiciones normales, el hongo se comporta como un organismo comensal sin causar enfermedad. *Candida spp.* Puede detectarse en las mucosas del 50–70% de personas sanas.
- Alteraciones de la inmunidad, entre otros factores, puede promover el crecimiento excesivo de hongos en el intestino y a candidemia lo que puede conducir a la afectación de distintos órganos (candidiasis invasiva).

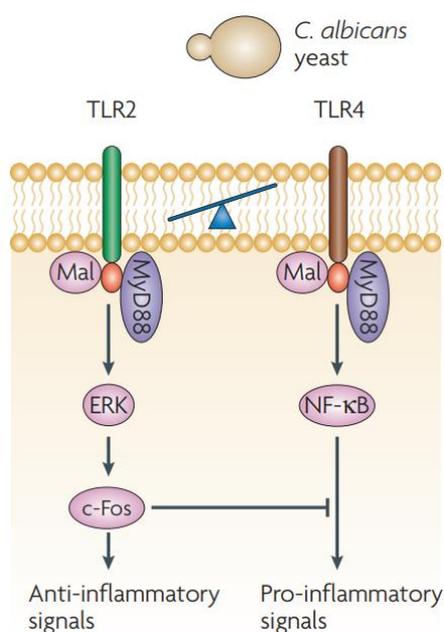
Una vez atravesadas las barreras mucocutáneas, los neutrófilos y monocitos son las células clave implicadas en los estadios iniciales de la respuesta inmunitaria innata. En las células fagocíticas se encuentran los receptores reconocedores de patrones (RRP), proteínas de membrana celular encargadas del reconocimiento de patógenos o estrés celular, que reconocen los patrones moleculares común y constante (PMAP), secuencias moleculares que se encuentran en la pared de los microorganismos, en este caso de la *Candida*. Los RRP más

importantes en el reconocimiento de la *Candida* son los *Toll like receptors* (TLR), en castellano receptores tipo toll, que interaccionan con diferentes proteínas y activan una serie de factores de transcripción que lideran la producción de citoquinas proinflamatorias o antiinflamatorias y, consecuentemente, la activación de una respuesta inmune adaptativa (Figura 6).

Los diferentes receptores interaccionan entre si formando un entramado muy complejo, que da lugar a la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa y a una serie de procesos dirigidos a producir la muerte de la *Candida*. Entre estos procesos destacan los procesos oxidativos, que incluyen la generación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, y los procesos no-oxidativos.

Los factores humorales también participan en la defensa del huésped frente a la infección por *Candida*. Este hongo activa el complemento por su vía clásica y alternativa. Esta activación del complemento facilita el reclutamiento de células fagocíticas y su activación, aumentando así su efecto anti-candida.

Figura 6. Respuesta inmune frente a *Candida* [5]



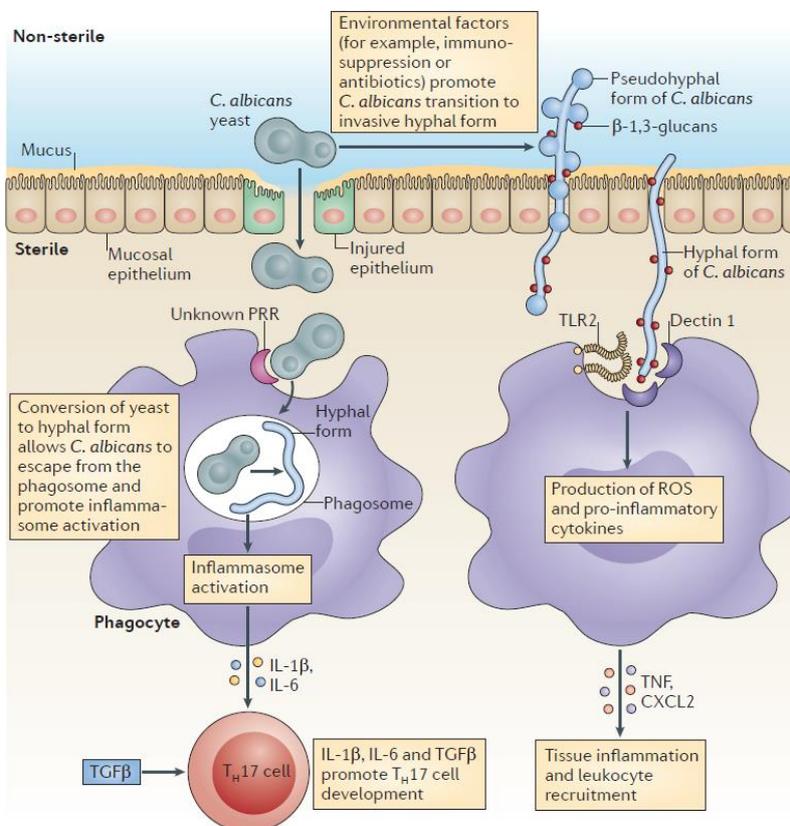
En cuanto a la respuesta adaptativa, según la forma de la *Candida*, levadura o pseudohifa, las células dendríticas utilizarán diferentes receptores para interactuar con ella y, por tanto, ofrecerán respuestas dispares (Figura 7). Las células dendríticas que hayan fagocitado *Candida* en forma de levadura inducirán una diferenciación de las células CD4+ activando una respuesta Th1, mientras que, por el contrario, las células dendríticas que captan las formas de pseudohifas inducen una respuesta Th2.

La diferencia entre estas dos respuestas radica principalmente en el tipo de citoquinas que producen. Así, los linfocitos Th1 liberan interferón gamma y factor de necrosis tumoral beta (TNF- β), activando a los macrófagos y dando lugar por tanto a una respuesta citotóxica, mientras que los linfocitos Th2 segregan IL-4 e IL-5, activando así a los linfocitos B y dando lugar a una respuesta fundamentalmente humoral.

La respuesta mediada por las células Th1 se asocia a una protección del huésped frente a la infección fúngica. Por el contrario, la respuesta Th2 se relacionará con la capacidad del microorganismo de evadir o inhibir la respuesta inmunitaria del huésped [5,103,104].

El papel de la formación de anticuerpos en la respuesta del huésped frente a la infección por *Candida* es aún poco conocido. Clínicamente, un déficit en la inmunidad de las células B no se asocia a un aumento en la susceptibilidad de la infección. Sin embargo, se ha observado que existen algunos anticuerpos que son capaces de potenciar de manera considerable la respuesta de las células fagocíticas frente a la infección fúngica, e incluso de activar por sí mismos acciones beneficiosas del complemento [105].

Figura 7. Respuesta del sistema frente a *Candida*, variable en función de la morfología de *Candida* [6].



3.3.2 Epidemiología

Actualmente se conocen más de 150 especies de *Candida*, lista que aumenta cada año con el aislamiento de nuevas especies motivado, principalmente, por el desarrollo de las técnicas diagnósticas. Solo 15 de todas las especies descritas son patógenas para el hombre y, hasta en el 95% de las veces, las infecciones por *Candida* están causadas por las siguientes especies; *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, y *C. krusei* [70,71,106] [4,107]. De entre todas estas, *C. albicans* es la más frecuentemente aislada, pese a la disminución observada en los últimos años.

La epidemiología de la candidiasis invasiva varía entre las distintas regiones y países, con una mayor incidencia en Norte América que en Europa, observándose un aumento en la incidencia en las regiones del norte frente a las del sur en ambos continentes.[108] [109].

La incidencia de candidemia en pacientes hospitalizados ha experimentado un incremento progresivo en las últimas décadas, siendo hoy en día la *Candida* el cuarto microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos [79,80,109], tanto en España como en Europa [110], constituyendo la infección fúngica invasiva más frecuente (70-87%) [111] .

El incremento en la incidencia de la candidemia nosocomial en las últimas décadas está relacionado con los siguientes aspectos [112] [63,113]:

- Aumento en el uso de catéteres intravasculares
- Uso extendido de antimicrobianos de amplio espectro, nutrición parenteral y terapias invasivas

- Uso de esquemas de quimioterapia antineoplásica cada vez más intensas, que producen neutropenias más prolongadas, y mayor grado de mucositis
- Número creciente de trasplante de órganos sólidos con sus correspondientes progresos en la inmunomodulación
- Avances en el control del shock séptico y la reducción de la mortalidad por bacterias gramnegativas
- Aplicación de nuevas estrategias terapéuticas en los recién nacidos de bajo peso, como la administración prenatal de corticoides y el reemplazo postnatal del surfactante

En general, la cepa responsable de la infección forma parte de la flora endógena del paciente, aunque se han identificado infecciones nosocomiales por contaminación de soluciones y, más frecuentemente, secundarias a la colonización de las manos del personal sanitario [70,114,115].

Los aislamientos de *Candida* son similares en todos los servicios hospitalarios, sugiriendo que la candidiasis invasiva y la candidemia no son entidades exclusivas de los servicios de cuidados intensivos [98,116,117].

En España, la incidencia de candidemia es de 8,1 episodios por 100.000 habitantes, con una mortalidad atribuible de un 15-35% en adultos, y de un 10-15% en neonatos. Los costes por hospitalización por paciente infectado ascienden a más de 30.000 euros [118-120].

Como se ha señalado con anterioridad, la especie de *Candida* más frecuentemente aislada en hemocultivos es *C. albicans* [95] [121]. Sin embargo, publicaciones de series recientes han mostrado que, tomadas de forma global todas las especies no-albicans, incluidas especies

menos sensibles a fluconazol, superan en frecuencia a las cepas de *C. albicans*, especialmente en pacientes con procesos hematológicos, trasplantados y pacientes críticos [122] [123] [79-81,124,125]. Este cambio está relacionado principalmente con el uso cada vez más frecuente de fluconazol [98,125,126].

Es importante conocer la prevalencia de las candidemias producidas por especies no-albicans debido principalmente a que la susceptibilidad a los antifúngicos varía entre especies, como por ejemplo la resistencia a fluconazol de *C. krusei* y en un porcentaje variable de *C. glabrata*. Las tasas de aislamiento de las especies no-albicans varían en función de determinadas circunstancias del paciente como la edad, comorbilidades, servicio de hospitalización, etc., aunque existen algunos factores que favorecen la infección por una determinada especie de *Candida*, así:

- *C. parapsilosis*; esta especie es responsable de hasta el 33% de casos de candidemia en neonatos, principalmente en prematuros y de bajo peso al nacer [95,127], mientras que es solo responsable del 10-15% de candidemia en adultos. Es un colonizador cutáneo con gran capacidad para formar biofilm en catéteres y se ha asociado con la contaminación de la nutrición parenteral [128-130] [70,131]. Su menor capacidad patogénica explica la menor tasa de mortalidad de los pacientes infectados[132]
- *C. glabrata*; es un patógeno frecuente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con neoplasias o con trasplante de órgano sólido. Es la segunda especie en términos de frecuencia, siendo la tercera especie encontrada en España, su incidencia está aumentando [80,126,132-135]

- *C. tropicalis*; está relacionada con infección fúngica invasiva en pacientes con leucemia o neutropénicos [130,136] presenta una mortalidad que oscila entre el 33 y el 90% [132].
- *C. krusei*; se relaciona con infecciones en pacientes con trasplante de médula ósea, pacientes neutropénicos o con leucemia. Por el contrario, raramente se asocia a la infección de catéter. El uso amplio de fluconazol como profilaxis, antifúngico al que esta especie es intrínsecamente resistente, puede explicar el aumento de las infecciones por *C. krusei* [70] [71,125,132,137,138]

3.3.3 Factores de Riesgo

La capacidad de *Candida* para adherirse a las células de la vagina, del aparato digestivo y de la boca, a la fibronectina, a los coágulos de fibrina plaquetaria, al acrílico, al endotelio y a los plásticos, ha sido ampliamente demostrada, lo que explica la enorme cantidad de individuos colonizados, sin embargo, para que este microorganismo comensal se convierta en patógeno es necesario que exista una interrupción de los mecanismos de defensa del huésped. Éstos se dividen en dos grupos, los relacionados con el huésped y los relacionados con los cuidados sanitarios.

Factores de riesgo relacionados con el huésped:

Inmunosupresión

Los pacientes inmunocomprometidos presentan un riesgo aumentado a infecciones por *Candida* [139-141]. Entre estos pacientes los grupos de alto riesgo son aquellos con enfermedades hematológicas malignas, receptores de trasplante de órgano sólido o precursores hematopoyéticos y pacientes que reciben agentes quimioterápicos, principalmente aquellos que presentan mayor lesión de la mucosa gastrointestinal. En este grupo de pacientes, además, se ha observado un aumento muy llamativo de infecciones por el grupo no-albicans, en comparación con la población general [141-143]. Sin embargo, otros autores han cuestionado esta relación entre la inmunosupresión y la existencia de candidemia o candidiasis invasiva [118,144].

Neutropenia

Generalmente secundaria a tratamiento con quimioterápicos en pacientes con cáncer o sometidos a trasplante, la neutropenia es uno de los factores de riesgo más frecuentemente hallados en los distintos estudios [145,146].

Factores de riesgo relacionados con los cuidados sanitarios:

Pacientes con ingreso prolongado en UCI

Los pacientes ingresados en UCI presentan el mayor número de candidemias en casi todos los hospitales [70] [147] [148]. La mayoría de estos pacientes presentan factores de riesgo adicionales, como por ejemplo, ser portadores de catéteres intravasculares, y además, son susceptibles de infectarse por cepas exógenas, fundamentalmente de *C. parapsilosis* [131].

Esta población ha sido la más estudiada y, por tanto, la mayoría de trabajos acerca de la candidiasis invasiva, y los modelos predictivos de candidemia están realizados sobre esta población. Esto explica que se hayan identificado de una manera clara los factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de una candidemia en pacientes críticos. Entre estos factores se encuentran la edad, la duración de la estancia en UCI, el uso de antibioterapia previa, el uso de corticoides, los catéteres venosos centrales, la diabetes mellitus, la nutrición parenteral, la insuficiencia renal, la necesidad de ventilación mecánica, el tratamiento profiláctico con antifúngicos, la hemodiálisis y hemofiltración, la cirugía abdominal como motivo de ingreso en UCI, y la pancreatitis necrotizante [149].

Pacientes politraumatizados y grandes quemados

Estos pacientes presentan una alteración casi total en la respuesta inflamatoria y de la inmunidad mediada por células, lo que supone un riesgo aumentado para el desarrollo de candidemia. Además, al igual que sucede en los pacientes ingresados en UCI, en los pacientes politraumatizados, o con grandes zonas corporales quemadas, coinciden al mismo tiempo diversos factores predisponentes de candidiasis, potenciándose la posibilidad de desarrollo de candidemia.

Procedimiento quirúrgico previo (principalmente abdominal)

Especialmente aquellos pacientes que precisan cirugía urgente, cirugía sobre colon y páncreas, así como peritonitis grave postoperatoria. Como se ha señalado, la *Candida* es un comensal del tracto digestivo y, por lo tanto, cualquiera de las situaciones expuestas supone una lesión en la pared intestinal que permite la entrada de *Candida* a la cavidad peritoneal. En función de la situación subyacente, las cepas que han traslocado su ubicación podrán ser eliminada por el sistema inmune del huésped, o por el contrario, provocarán una infección que podrá extenderse por el torrente sanguíneo y afectar a otros órganos [78,150] [92]

La nutrición parenteral total (NPT)

Ha sido identificada en la mayoría de los estudios como un importante factor de riesgo para candidemia. Swindell K. *et al*, observaron que, *in vitro*, la emulsión grasa presente en la NPT aumentaba la formación de biofilm en los catéteres de silicona y favorecía el crecimiento de *Candida* lo que explica el aumento en la incidencia de candidemia en los pacientes que reciben NPT [151].

Uso de antibioterapia previa

En distintas series este factor de riesgo estaba presente hasta en el 70% de los casos de candidemia [125,152]. Como se ha comentado en anteriores apartados, el empleo de antimicrobianos de amplio espectro afecta a la flora bacteriana cutánea y del tubo digestivo, disminuyéndola, lo que permite un sobre crecimiento de *Candida* y, secundariamente, un mayor riesgo de candidemia [90,91].

Colonización por Candida:

La colonización por *Candida* es en la mayoría de los casos el primer paso para la aparición de una candidemia. Tradicionalmente se ha considerado que el número de regiones colonizadas por *Candida* se relacionaba con el aumento de riesgo de candidemia. Sin embargo, en la actualidad, el riesgo de candidemia se relaciona con la presencia o ausencia de colonización por *Candida*, no siendo importante el número de regiones colonizadas. La ausencia de colonización por *Candida* es un potente factor predictor a la hora de descartar el diagnóstico de candidiasis invasiva [90,153].

En estudios de genotipado se ha observado que la mayor parte de las infecciones por *Candida* son de origen endógeno [154], es decir, provocadas por cepas que forman parte de la microbiota del huésped. El sobre crecimiento de *Candida* a nivel del aparato digestivo en pacientes colonizados se asocia con translocación tras cirugía abdominal, pancreatitis, mucositis, etc. [99].

La ubicuidad de *Candida* en el ambiente hospitalario, así como su capacidad para sobrevivir durante largo tiempo en dispositivos y superficies inertes, gracias a su capacidad para la formación de biofilm, hace que, en ocasiones, la candidemia sea de origen exógeno,

especialmente en los casos asociados a catéteres. Los brotes epidémicos y la transmisión de persona a persona (contaminación de las manos del personal sanitario) son otras causas de origen exógeno de candidemia [99,155].

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la colonización por *Candida* es un factor de riesgo y no una enfermedad *per se*, por lo que no se debe iniciar tratamiento antifúngico en presencia de una colonización si no existen datos de infección asociada.

Finalmente, si bien todas las candidemias comparten los factores de riesgo descritos, independientemente de la especie de *Candida* responsable de la infección, estudios observacionales han permitido identificar algunos factores de riesgo cuya presencia se asocia con mayor frecuencia a candidemias causadas por especies no-albicans, como por ejemplo, el uso de corticoides, la presencia de catéter venoso central, la cirugía abdominal, la candiduria, la edad avanzada, el tratamiento previo con fluconazol y la adicción a drogas por vía parenteral [156] [4,110,157].

Teniendo en cuenta la creciente importancia de las especies no albicans como causantes de candidemia en los últimos años es importante considerar estos factores de riesgo junto con los descritos previamente para la candidemia.

3.3.4. Clínica

Desde el punto de vista clínico, la *Candida* se caracteriza por producir un espectro de manifestaciones variable, que oscila desde una enfermedad superficial o leve, como son la afectación esofágica u orofaríngea, hasta infecciones graves, dando lugar a un cuadro de sepsis grave o shock séptico que, en la mayor parte de las ocasiones, es indistinguible de un cuadro séptico bacteriano.

Aunque hay pacientes en los que la candidemia puede resolverse de forma espontánea, no existe ninguna variable que prediga esta evolución y, por consiguiente, la recomendación es que todo paciente con aislamiento de *Candida* en sangre, independientemente de si la muestra ha sido obtenida a través del catéter o por punción venosa, debe recibir tratamiento antifúngico eficaz [158].

Existen algunos signos clínicos que orientan hacia el diagnóstico de candidemia como son algunas lesiones oftálmicas características (coriorretinitis con o sin vitritis) y lesiones cutáneas. La frecuencia con la que se encuentran las lesiones oftálmicas en el contexto de una candidemia presenta una gran variabilidad entre las distintas series, oscilando entre el 2 y el 26%. En los últimos años se ha observado una disminución en los casos de coriorretinitis asociado a vitritis, probablemente por un diagnóstico más temprano de la afectación oftálmica una vez que se diagnostica la candidemia así como la práctica extendida de iniciar tratamiento antifúngico ante el hallazgo de *Candida* en hemocultivo.

Las lesiones cutáneas varían desde pequeñas pústulas que pueden pasar desapercibidas en el momento de la exploración hasta lesiones nodulares con centro necrótico. Aparecen de forma

espontánea y son indoloras. En los pacientes neutropénicos las lesiones pueden ser maculares en vez de pústulas. En pacientes con HC negativos la identificación de estas lesiones y su diagnóstico anatomopatológico puede llevar a la identificación de pacientes con candidemia. Además de estas localizaciones, pueden aparecer, con menos frecuencia, abscesos musculares, signos de disfunción orgánica múltiple por afectación de los riñones, corazón, bazo, hígado, pulmones y SNC.

3.3.5. Diagnóstico

No hay signos ni síntomas clínicos específicos de candidemia, por lo tanto, el diagnóstico de la candidiasis invasiva se realiza con frecuencia de forma tardía, lo que se relaciona estrechamente con la evolución desfavorable de esta infección[57,159]. La demora en el diagnóstico es el resultado no solo de la ausencia de signos o síntomas específicos en la enfermedad avanzada y diseminada sino también de otros factores, como el crecimiento tardío de la *Candida* en los hemocultivos, la precisión variable de las técnicas diagnósticas, el inadecuado volumen de la muestra obtenida para los HC o el uso de antimicóticos en la profilaxis [160-163].

Se puede realizar el diagnóstico a través de métodos convencionales, como el hemocultivo, o mediante la detección de marcadores serológicos, como el 1-3-D-glucano (BDG), el manano y/o anticuerpos antimanano, o anticuerpos antimicelio (*C. albicans germ tuve antibodies* CAGTA). Los métodos diagnósticos más recientes incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *Polymerase Chain Reaction*) en muestras de sangre o biopsia de tejido, y el enzoinmunoensayo (ELISA, del inglés *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*) para detectar antígenos de *Candida*. El examen microscópico directo con blanco de calco-flúor o con tinción argéntica de biopsias de localizaciones afectadas permite el diagnóstico de la infección en algunas circunstancias.

Tras la identificación, las muestras deben sembrarse en medios de cultivo (agar sangre y chocolate y medios específicos para hongos como el agar glucosado de *Sabouraud*). La identificación de las distintas especies combina características morfológicas y fisiológicas. En condiciones *in vitro*, las características específicas de la morfología filamentosa de las especies

más comunes permiten la identificación de las mismas. También existen medios cromogénicos que permiten distinguir entre varias especies de levaduras, adelantando el diagnóstico entre 24-48 horas, y permitiendo por tanto la identificación de especies resistentes a fluconazol como *C. krusei* y *C. glabrata* [164].

La técnica considerada como patrón oro para el diagnóstico de candidemia es el aislamiento de *Candida* en hemocultivo, sin embargo, requiere mucho tiempo (1-3 días), pudiendo prolongarse varios días en el caso de *C. glabrata* y, además, presentan una muy baja rentabilidad. Esto puede afectar el momento de inicio de la terapia antimicótica y contribuir a un incremento de la morbimortalidad [57,159]. La rentabilidad de los hemocultivos para la detección de *Candida* es muy variable, oscilando entre el 26% de algunas series y el 50% en otras [80,165-167]. A fin de optimizar este método se deben considerar cuidadosamente algunos factores como por ejemplo, el volumen de sangre, el número de cultivos obtenidos, así como el tipo de frascos y medios de cultivo utilizados. En un estudio con 15 especies de *Candida*, los inóculos de mayor tamaño (10, 100, 1.000 células por frasco) tuvieron una tasa de detección de crecimiento del 70, 73 y 79%, respectivamente [163].

De acuerdo con las recomendaciones en adultos, debe obtenerse un volumen total diario de 60 ml de sangre, realizando 3 venopunciones de 20 ml en diferentes zonas anatómicas, en un periodo de 30 min. Se deben inocular 3 frascos aerobios y 3 anaerobios, e incubar al menos durante 7 días en sistemas automatizados validados para el diagnóstico clínico. Puede reducirse el volumen de las tomas en pacientes con condiciones especiales, como bajo peso o anemia [168]. Sin embargo, incluso siguiendo estas recomendaciones, la sensibilidad de la técnica es del 50-75% [168]. La detección de *Candida* es superior en frascos aerobios y micológicos que en anaerobios [163,169].

Para intentar mejorar esta baja rentabilidad de los hemocultivos se introdujeron métodos como el de lisis-centrifugación, que mejoró la sensibilidad de la detección de levaduras en comparación con las técnicas de hemocultivos previos. Variaciones posteriores en el medio de cultivo utilizados en los sistemas de BACTEC y BactiAlert, permitieron mejorar el crecimiento de las levaduras [170].

Sin embargo, y aún a pesar de haber mejorado algo la sensibilidad en la detección con esas variaciones metodológicas, el principal inconveniente de los distintos métodos de hemocultivos sigue siendo el tiempo requerido ya que, por lo general, se precisan de uno a tres días para el crecimiento de la levadura, y uno o dos días más para la identificación del microorganismo una vez realizado el subcultivo en medio agar. Debido a esta baja rentabilidad y el tiempo empleado en su detección, en pacientes graves, como suele ser el caso de los pacientes con candidemia, se requieren técnicas más sensibles y que permitan un diagnóstico más rápido.

Como se comentaba anteriormente, en las últimas décadas, se han desarrollado nuevas técnicas con el fin de disminuir el tiempo de identificación de las especies más frecuentes de *Candida* implicadas en candidemia. Entre éstas se encuentra la tinción *in situ* de ácidos nucleicos (PNA-FISH), que permite la diferenciación entre *C. albicans* y *C. glabrata* en horas [171], y el espectrómetro de masas, MALDI-TOF, que permite identificar las proteínas liberadas por *Candida*, y comparar éstas en una gran base de datos que contiene información sobre distintas especies de levaduras, permitiendo identificar la especie en 30 minutos tras su crecimiento en los hemocultivos [172]. Tienen la ventaja adicional de poder ser utilizadas

directamente sobre los hemocultivos, sin necesidad de realizar subcultivos intermedios, lo que agiliza el diagnóstico [173,174].

Sin embargo, estas nuevas técnicas de identificación precoz sufren también de limitaciones, derivadas de la necesidad del aislamiento inicial de la *Candida* en el hemocultivo que, como hemos señalado, tiene una baja rentabilidad diagnóstica. Debido a ello, en los últimos años se han desarrollado distintas técnicas para el diagnóstico de candidemia sin necesidad del cultivo.

Las técnicas serológicas, permiten la detección de distintos componentes fúngicos liberados durante la infección y los anticuerpos producidos como respuesta a los mismos. De entre todas las nuevas técnicas diagnósticas, quizás la más prometedora sea la detección del antígeno 1,3-Beta-D-glucano (BDG), el antígeno BDG está presente en la pared celular de distintos hongos, y se libera durante la infección, por lo que no es una prueba específica para la detección de *Candida*, pero presenta un alto valor predictivo negativo, permitiendo excluir la presencia de candidemia, y puede ser útil para complementar a otras pruebas diagnósticas [175-177] (Figura 8). Debe señalarse la existencia de situaciones no poco comunes que pueden resultar en un falso positivo en esta prueba y que se producen por contaminación de beta-glucanos con algunos antibióticos y materiales, como las membranas de diálisis, los filtros de celulosa, restos de algodón y esponjas de cirugía, etc. [162].

La detección combinada de manano (antígeno predominante en la pared de *Candida*) y de anticuerpo anti-manano ha demostrado, en trabajos retrospectivos multicéntricos y varios estudios de cohortes y de casos-contróles, una gran fiabilidad para la detección de la candidemia, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85%. Se recomiendan hacer determinaciones seriadas (dos a la semana) en pacientes de riesgo, y, de esta forma, se

adelanta la detección de la infección unos 6 días. La técnica tiene un valor predictivo negativo del 95%, por lo que puede ser muy útil para descartar la infección y ahorrar tratamientos innecesarios [178].

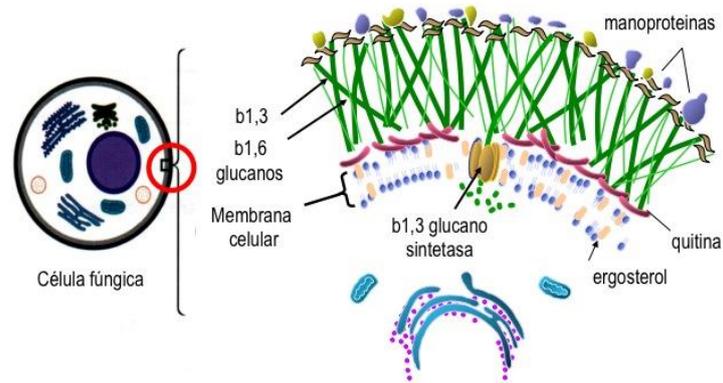
Por todo ello, la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas (ESCMID) recomienda, en su guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la candidiasis, [168] la utilización de esta técnica diagnóstica en los laboratorios asistenciales para la detección de la candidemia.

De una forma más precisa se puede realizar una PCR de *Candida*. Este formato permite la amplificación de cantidades muy pequeñas de ADN presente en la muestra clínica, minimiza el riesgo de contaminaciones cruzadas y, por tanto, de falsos positivos. La sensibilidad y especificidad de la PCR reflejada en un reciente meta-análisis es de un 95% y 92%, respectivamente [179]. El análisis de la secuencia molecular permite el reconocimiento de la especie de *Candida* en horas, sin embargo, su principal limitación es la falta de estandarización y las distintas metodologías empleadas, por lo que hasta el momento, no se han aprobado equipos de laboratorio para su uso en la clínica.

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 2014 la comercialización del T2Candida. Esta PCR comercial permite la identificación en horas de las 5 especies de *Candida* más frecuentemente implicadas en infección humana (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, y *C. krusei*) directamente de una muestra de sangre, utilizando la tecnología de resonancia magnética para leer los resultados de la amplificación de la PCR. Esta técnica ha sido validada en un ensayo clínico multicéntrico en el que se demostró su capacidad de

identificar y diferenciar entre las especies de *Candida*, con una sensibilidad de 91% y una especificidad de 99.4% en un tiempo de 4 horas [180,181].

Figura 8 Estructura de la pared de *Candida*. Modificado de [7].



3.3.6. Tratamiento

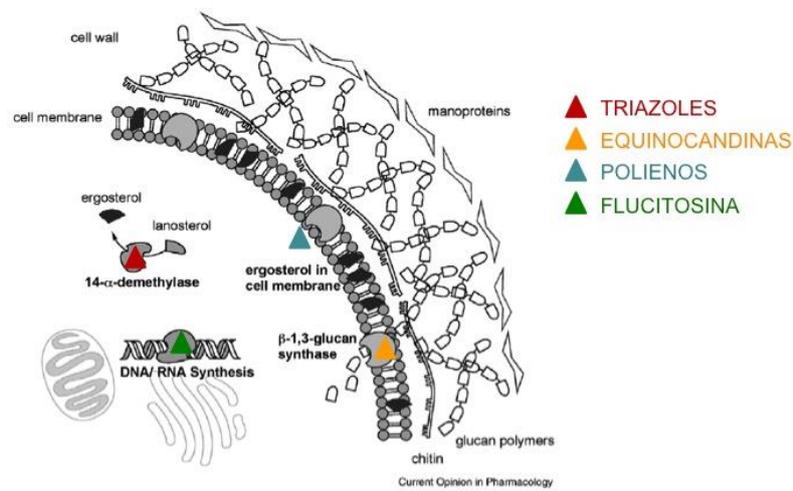
Hay dos intervenciones clínicas esenciales en el manejo de la candidiasis invasiva además del reconocimiento precoz de la enfermedad, estos son: el inicio temprano de la terapia antifúngica, incluso antes de que se confirme la infección, y el control del foco [181-183].

El control del foco se refiere a la eliminación del nido sospechoso de infección, como por ejemplo la retirada de catéteres intravasculares, prótesis, marcapasos u otros dispositivos presumiblemente contaminados o el drenaje de colecciones. El control del foco es muy importante para un resultado exitoso[181].

Además del control del foco de infección, el inicio precoz del tratamiento antifúngico empírico (TAfE) es crucial en el manejo de la candidemia ya que está relacionado directamente con la disminución en la mortalidad [57,184-186].

Los cambios epidemiológicos de la candidiasis, y la creciente resistencia a antifúngicos de las especies de *Candida* han creado múltiples controversias, fundamentalmente dirigidas a la selección del tratamiento empírico adecuado. De entre las numerosas clases de fármacos disponibles, los antifúngicos utilizados en el tratamiento de la candidemia son los polienos, los azoles y las equinocandinas (Figura 9) [80].

Figura 9. Lugar de actuación de las distintas familias de antifúngicos. Adaptado de [8].



- **Azoles:** Actúan inhibiendo el enzima Lanosterol 14- α -demetilasa (CTP51), enzima dependiente del citocromo P450 [187]. Este enzima permite la conversión de lanosterol a ergosterol, componente vital de la membrana celular de los hongos.

En 1990 la FDA aprobó el empleo de fluconazol para el tratamiento de la candidiasis; desde entonces se ha extendido su uso tanto para profilaxis como para tratamiento de la candidiasis. El fluconazol presenta un excelente perfil de seguridad, una actividad previsible *in vitro* frente a *C. albicans* con una favorable farmacocinética y es, hoy en día, un fármaco de bajo coste.

El cambio en la epidemiología de las candidiasis invasivas ha producido un aumento de infecciones provocadas por *Candida* no *albicans*, siendo algunas de ellas resistentes a fluconazol como es el caso de *C. krusei* y un porcentaje de *C. glabrata*, en las que el tratamiento empírico con fluconazol no es adecuado.

La aparición de otros azoles, como el itraconazol, voriconazol o el posaconazol, mejoran el espectro de este grupo para las especies no *albicans* así, por ejemplo, el voriconazol presenta mayor actividad frente a *Candida*, incluida *C. krusei* debido a que establece una unión más efectiva con el isoenzima P450 [188], sin embargo presenta

resistencia cruzada con fluconazol sobre todo en el caso de *C. glabrata*. Posaconazol e itraconazol son utilizados en profilaxis y tratamiento de candidiasis oral pero no están indicados en candidiasis sistémica.

- **Equinocandinas:** Son inhibidores de la síntesis del 1-3-beta-D-glucano, componente integral de la pared fúngica [189] lo que lleva a la inestabilidad osmótica y muerte celular. Presentan una excelente actividad frente a casi todas las especies de *Candida*, un perfil de seguridad favorable, y están aprobadas para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Las equinocandinas se prefieren como tratamiento de inicio en candidemia, en vez de los azoles si se sospecha infección por *C. krusei* o *C. glabrata* [190], y en situaciones de sepsis grave o shock séptico [191]. Las especies de *Candida* con una concentración mínima inhibitoria (CMI) más elevada frente a las equinocandinas son *C. parapsilosis* y *C. guilliermondi* [192,193], sin embargo, el uso de equinocandinas no es un factor que influya negativamente en la evolución de pacientes infectados con *C. parapsilosis* [134]. Hasta la fecha las resistencias a equinocandinas se limitan a casos aislados. A diferencia de los azoles, su administración es exclusivamente por vía intravenosa.
- **Polienos:** alteran la síntesis de la pared celular mediante su unión a los esteroides. Su unión con el ergosterol da lugar a la formación de poros, permitiendo la salida de los componentes intracelulares [194]. La Anfotericina B deoxicolato fue durante años el tratamiento estándar para la candidiasis, pero debido a su nefrotoxicidad, y a las reacciones relacionadas con su infusión, se desarrollaron nuevos derivados lipídicos, que presentan mucha menos toxicidad que la Anfotericina deoxicolato, aunque su precio es muy superior. Entre todos ellos el más utilizado es la Anfotericina B liposomal (AMB-L) [187].

En general la sensibilidad a los antifúngicos es constante entre especies (Tabla 3) y, por tanto, conociendo la epidemiología, el tratamiento empírico puede ser adecuado en la mayoría de los casos. En la elección del tratamiento antifúngico empírico, además de la epidemiología se deben considerarse los siguientes aspectos:

- Uso previo de azoles
- Situación clínica del paciente: las comorbilidades aumentan el riesgo de especies resistentes a fluconazol (neutropenia)
- Afectación del SNC
- Presencia de válvulas cardíacas protésicas
- Afectación ocular u otras vísceras
- Historia de alergias farmacológicas del paciente.

Si bien, basándonos en las circunstancias que hemos comentado, el tratamiento antifúngico empírico debería ser bastante homogéneo, existe todavía controversia acerca del tratamiento empírico de elección, variando las recomendaciones de tratamiento antifúngico en función de las distintas sociedades científicas que se consulten (Tabla 4).

Tabla 3. Patrones generales de sensibilidad a antifúngicos de las distintas especies de *Candida*

ESPECIE	FLUCONAZOL	ITRACONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL	FLUCITOSINA	ANFOTERICINA		EQUINOCANDINAS
						B	B	
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S a R*
<i>C. glabrata</i>	S-DD a R	S-DD a R	S a R	S a R	S	S-I	S	S a R*
<i>C. krusei</i>	R	S-DD a R	S	S	I-R	S-I	S	S
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S a R	S	S

I: sensibilidad intermedia; NS: no sensible; R: resistente; S: sensible; S-DD: sensible dosis dependiente.

* La resistencia de *C. parapsilosis* y *C. glabrata* a Equinocandinas es infrecuente.

Tabla modificada de [195].

Tabla 4. Recomendaciones en el tratamiento empírico de candidemia

	IDSA (Pappas, Kauffman et al. 2016)	ESCMID (Cornely, Bassetti et al. 2012)	SEIMC (Aguado, Ruiz-Camps et al. 2011)
Paciente NO neutropénico			
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente inestable: <ul style="list-style-type: none"> - APACHE \geq 15, ó, - Sepsis grave, ó, - Consumo previo azoles, o, - Sospecha de <i>Candida R a azoles</i> • Paciente ESTABLE sin consumo previo de azoles 	CANDINA(AIII)	CANDINA(AIII)	CANDINA(AIII)
	FLUCONAZOL (AIII)	CANDINA(AIII) FLOCONAZOL (Ci)	FLUCONAZOL (A1)
Paciente NEUTROPÉNICO			
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente ESTABLE 	CANDINA(AII) AMB-L FLUCONAZOL (BIII)	CANDINA(AII) ANIDULAFUNGINA (BII)	CANDINA AMB-L

Candida R a azoles: *Candida* Resistente a azoles. **Fluco:** fluconazol. **AMB-L:** anfotericina B liposoma

Si bien en distintos estudios aleatorizados la eficacia de las equinocandinas, comparada con la eficacia de azoles o AMB-L, fue superior [89,196], no todos los autores comparten la interpretación que se ha realizado de dichos ensayos, lo que explicaría la discrepancia en las distintas recomendaciones de las diferentes sociedades.

Con respecto a la terapia de combinación, que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones por otros hongos, y en infecciones bacterianas, los datos existentes en la candidemia, si bien demuestran la existencia de una esterilización más rápida de los hemocultivos, no han sido capaces de demostrar una mejora del resultado clínico [197], por lo que no se recomienda su empleo de manera habitual.

Duración del tratamiento antifúngico

La duración del tratamiento de la candidemia no está bien establecida, asumiéndose en las guías de práctica clínica que, dado que en la mayoría de ensayos clínicos publicados, la duración de tratamiento de candidemia han sido 2 semanas [198] [191] [199], no deben emplearse tiempos inferiores a las dos semanas en el tratamiento de la candidemia. Además, tanto la resolución de la clínica atribuible a la candidemia, como la resolución de la neutropenia (recuento de neutrófilos > 500 células/ μL con tendencia de incremento, en el caso de que exista esta condición al inicio) son dos condiciones necesarias antes de la interrupción de la terapia antifúngica.

Muy recientemente, Martínez-Jiménez y colaboradores evaluaron la utilidad de anticuerpos antimicelio o anti tubos germinales de *C. albicans* y el componente de pared BDG (CAGTA/BDG) para la monitorización en la duración del tratamiento antifúngico. Los resultados mostraron que las determinaciones seriadas de estos marcadores serológicos tienen un alto

valor predictivo negativo para candidemia, concluyendo que su utilidad pueda residir en la optimización de la duración del tratamiento antifúngico empírico [200].

Hemocultivos de control

Una vez iniciado el tratamiento antifúngico, se deben extraer hemocultivos diarios para establecer la fecha de esterilización de los cultivos [35,168] [191], y si estos continuasen siendo positivos, deberá realizarse una búsqueda de focos metastásicos como endocarditis, abscesos o infección en el SNC.

Tratamiento oral

El tratamiento puede simplificarse a formulaciones de fluconazol oral pasados 10 días de tratamiento intravenoso, siempre y cuando el paciente se encuentre estable clínicamente, tenga tolerancia por vía oral y la especie de *Candida* aislada sea sensible [196,199,201,202].

Evaluación de compromiso orgánico

Las recomendaciones para el diagnóstico de afectación de algún órgano son la realización de ecocardiografía transesofágica, fundoscopia y despistaje de trombos en aquellos pacientes que dispongan de dispositivos intravasculares [191,203].

Evaluación oftalmológica

Todos los pacientes con candidemia, con o sin síntomas oftalmológicos, deben ser evaluados para descartar la existencia de endoftalmitis [203], siendo la inmunosupresión y la persistencia de hemocultivos positivos factores de riesgo para la afectación oftálmica por *Candida* [204]. La recomendación de realizar una valoración oftalmológica en todos los pacientes con candidemia viene dada por la existencia de afectación oftálmica hasta en el 16% de los pacientes, siendo detectada, en la mayoría de los casos, una vez iniciado el tratamiento [205,206]

Manejo de catéteres centrales

Los catéteres venosos centrales (CVC) deben retirarse en presencia de candidemia. La retirada del catéter venoso central se asocia a una curación microbiológica más temprana y a una menor mortalidad [89,207-210] [191].

No obstante, la retirada del catéter no debe ser la única medida, siendo imprescindible el tratamiento con antifúngicos[203].

La retirada de CVC en pacientes neutropénicos ha sido cuestionada debido a que, por lo general, el origen de la candidemia en estos pacientes es el tracto gastrointestinal y no el CVC [211,212], por lo que algunos autores han postulado que podría considerarse el mantenimiento de algunos catéteres [212]. Sin embargo, por los datos disponibles en otros grupos de pacientes, y dada la escasez de estudios de calidad al respecto en pacientes neutropénicos, las guías de práctica clínica recomiendan la retirada de los CVC, en todos los casos que sea posible su retirada, incluso en los pacientes neutropénicos [195,213] [191,203].

3.3.7 Repercusión clínica. Mortalidad

La mortalidad global de la candidemia se estima entre el 40-60% en diferentes trabajos [95,125,152,191], habiéndose comunicado una mortalidad cruda y atribuible a candidemia de hasta el 81% [214] [139] [215]. A pesar de los avances alcanzados en los últimos años y la introducción de nuevos antifúngicos, no se ha conseguido disminuir la elevadísima mortalidad asociada a la candidemia [152] [216] [136]. Esta mortalidad podría ser aún mayor si tomamos en consideración que, en las Unidades de Cuidados Intensivos, hasta en el 4% de los pacientes que fallecen, en el examen necrópsico, se diagnostica una infección fúngica, no sospechada en vida, [217].

El riesgo de muerte por candidemia está íntimamente relacionado con la edad avanzada, puntuaciones más altas en escalas de gravedad, como la APACHE II, infección por determinadas especies de *Candida spp.* (por ejemplo, *C. parapsilosis* es menos virulenta que otras especies *Candida.* y generalmente se asocia con una menor mortalidad), el uso de agentes inmunosupresores, la presencia de disfunción renal y otras comorbilidades, la retención de catéteres venosos centrales y la demora en el tratamiento antifúngico específico [80,218,219]

En más de la mitad de los casos, la muerte ocurre en la primera semana tras el aislamiento de *Candida spp* en sangre. Dada la alta prevalencia de esta enfermedad en pacientes críticos, distintos estudios han intentado valorar la mortalidad atribuible a la candidemia nosocomial, demostrando que la candidemia es un factor de mortalidad independiente de la enfermedad de base [220,221], de forma que en pacientes con enfermedad de base grave, la presencia de candidemia implica un peor pronóstico [222] [148,223].

Se sabe que el tratamiento se inicia con retraso en la mayor parte de pacientes, lo que se relaciona muy estrechamente con el aumento de la mortalidad, por lo que la identificación del momento óptimo para el inicio de terapia antifúngica continúa hoy en día siendo un reto para la práctica clínica [159] [57,224].

Si el tratamiento antifúngico se inicia en el momento de la positividad de los hemocultivos, o durante las primeras 12 h, la mortalidad de los pacientes se sitúa entre el 10 y el 15%; por el contrario, si el inicio del tratamiento se retrasa 48 h tras la positividad del hemocultivo, la mortalidad asciende hasta el 30-35% [159] [57].

Además, estudios prospectivos aleatorizados, demostraron que el tratamiento empírico precoz con antifúngicos en pacientes neutropénicos con factores de riesgo para candidemia, y que presentan un síndrome febril persistente e inexplicable, pese a tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro, reduce la frecuencia en el desarrollo de candidemia y la morbimortalidad asociada a esta [57].

A pesar de la enorme evidencia existente que favorece el tratamiento precoz de los pacientes con candidemia (prácticamente inmediato tras la sospecha clínica), no debemos olvidar que, al mismo tiempo, debe intentarse evitarse el consumo indiscriminado de antifúngicos, ya que de manera similar a lo que sucede con los antibióticos, las resistencias a los antifúngicos no dejan de aumentar. Por ello, encontrar el momento óptimo de inicio del tratamiento antifúngico, que nos permita maximizar las posibilidades de curación, y al mismo tiempo, minimizar el consumo excesivo de antifúngicos y, por tanto, minimizar la aparición de resistencias, es un auténtico reto.

Por tanto, si hay un concepto aceptado por todos los autores, es que la toma de medidas como el uso restringido de los antibióticos, la retirada precoz de los catéteres intravasculares, el

reconocimiento temprano de la infección y el inicio precoz de tratamiento antifúngico adecuado, juegan un importante papel en la disminución de la mortalidad por candidemia [225].

4. JUSTIFICACIÓN

La evolución de la práctica médica, con procedimientos diagnósticos y terapéuticos más agresivos, condiciona un incremento de la calidad de vida y de la supervivencia de la población. Sin embargo, este desarrollo técnico conlleva un porcentaje frecuente de complicaciones durante la estancia hospitalaria. Sin duda, una de las más destacadas es la infección nosocomial. Dentro de éstas, es importante considerar la candidemia, ya que como hemos señalado previamente, *Candida* es hoy el cuarto microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos en nuestro medio, es la infección fúngica más frecuente entre pacientes hospitalizados y continúa siendo una de las principales causas de mortalidad [4,80,219].

Como se ha comentado en la revisión previa, el diagnóstico de la candidemia con mucha frecuencia se demora debido principalmente a los siguientes factores; ausencia de signos o síntomas específicos en la enfermedad avanzada y diseminada que alerten al clínico; la baja rentabilidad de los hemocultivos (crecimiento tardío de la *Candida* y precisión variable de las técnicas diagnósticas disponibles, junto a los inconvenientes derivados del inadecuado volumen de la muestra obtenida para los HC), y uso creciente de antimicóticos en la profilaxis. Aunque las herramientas para el diagnóstico de la candidemia y las estrategias de manejo han mejorado, la epidemiología cambiante hacia especies de *Candida* no albicans en muchas partes del mundo, y la resistencia emergente a los fármacos antifúngicos como consecuencia del uso de antifúngicos en profilaxis está aumentando[43,80,81,218]. Todo esto se traduce en la aparición de especies que son típicamente menos sensibles a los antifúngicos disponibles que *C. albicans*, como *C. glabrata* (en entornos con uso intensivo de fluconazol) y *C. parapsilosis* (en entornos con uso intensivo de equinocandinas)[226,227], o la reciente aparición de *C. auris* (especie de *Candida* multiresistente) como causa de brotes de

candidemia nosocomial de rápida propagación es otro de los aspectos más preocupantes [1,228,229].

En concreto, *C. auris* una alta capacidad para persistir en ambientes hospitalarios probablemente relacionada con mecanismos de resistencia a los productos antisépticos, además supone un reto diagnóstico microbiológico ya que puede haber errores para su detección con el uso de los sistemas de diagnóstico actuales, por lo que se la considera una potencial amenaza global [4].

La demora en la sospecha clínica y las dificultades para el diagnóstico microbiológico comentadas, llevan irremediablemente a un retraso en el inicio del tratamiento antifúngico específico. Como hemos comentado, si el inicio del tratamiento se retrasa 48 h tras la positividad del hemocultivo, la mortalidad asociada a candidemia se duplica, por lo que la identificación de factores que permitan adelantar el inicio de terapia antifúngica continúa siendo un reto para la práctica clínica, dado que podría traducirse en una disminución de la elevada mortalidad de esta infección.

Igual que la bacteriemia, la candidemia es una entidad que engloba un gran número de escenarios clínicos diferentes, dependiendo de la zona geográfica y hospital estudiado, especies involucradas, fuentes de infección, adquisición comunitaria o intrahospitalaria, gravedad de las enfermedades subyacentes o debilitantes que presenten los pacientes, etc., siendo difícil extrapolar los modelos predictivos de un ámbito a otro [230].

Hasta ahora no existe un acuerdo en cuanto al método más exacto para predecir la candidiasis invasiva y, por tanto, es todavía hoy un reto para los clínicos identificar/definir los grupos de riesgo que se podrían beneficiar del inicio precoz de tratamiento antifúngico [231].

Distintos grupos han desarrollado algoritmos predictivos de candidemia en los que se consideran tanto factores clínicos como microbiológicos, y que pretenden poner de manifiesto aquellas situaciones en las que el clínico debe sospechar una probable candidemia y, por tanto, valorar el inicio de tratamiento, sin embargo, la mayoría de estos algoritmos predictivos se han llevado a cabo mediante el estudio de cohortes de pacientes ingresados en UCI [232-237]. Todos ellos se caracterizan por tener un VPN alto (95-97%) y un VPP muy bajo que no alcanza el 20% en el mejor de los casos [236,238].

De todos, el más extendido en nuestro medio es el conocido como *Candida Score* desarrollado por León y colaboradores (Tabla 5). Este algoritmo se elaboró utilizando una cohorte de pacientes ingresados en UCI durante al menos 7 días, e identificó 4 factores de riesgo asociados con el desarrollo de candidemia: nutrición parenteral, cirugía, colonización multifocal por *Candida* y sepsis grave. A cada uno de los factores de riesgo se le otorgó una puntuación basándose en su peso relativo. Al final, la suma del puntaje establecía la probabilidad de tener una candidiasis invasiva. Una puntuación superior a 2.5 permitiría identificar a pacientes en riesgo de desarrollar candidiasis invasiva con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 74%. [239]

La utilidad clínica del *Candida score* radica principalmente en su facilidad para ser aplicado a la cabecera del paciente, así como en su elevado valor predictivo negativo [240,241]. Como con el resto de algoritmos, lo que se pretende con su uso es identificar los pacientes con bajo riesgo de candidiasis y que, por tanto, no se beneficiarían del inicio de tratamiento antifúngico.

Tabla 5. Candida Score [239]

Cirugía al ingreso a UCI
Nutrición parenteral central (NPC)
Sepsis grave
Colonización multifocal por <i>Candida sp</i>
Puntaje Cándida = 1 x (NPC) + 1 x (cirugía) + 1 x (colonización multifocal) + 2 x sepsis grave. Las variables codificadas como 0: ausente; 1: presente.

Todos estos algoritmos predictivos, al igual que la mayoría de los estudios acerca de la candidemia, se han centrado en el paciente crítico no neutropénico, en el paciente hematológico neutropénico, y/o en el paciente receptor de un trasplante de órgano sólido (TOS). Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento llamativo de la candidemia en pacientes no neutropénicos y no críticos. Se trata de pacientes ingresados en servicios médicos, que reúnen múltiples factores de riesgo de candidiasis invasiva y desarrollan la infección en un entorno bastante diferente de los mencionados anteriormente. Este grupo de pacientes suponen un importante reservorio de candidemia, con una incidencia entre el 24 y el 57%, y presentan una mortalidad de entre el 40 y el 50%, que es muy superior a la de pacientes ingresados en otros servicios (Guimaraes, Nucci et al. 2012, [242] [243]).

El manejo de estos pacientes se ha realizado extrapolando los datos de estudios realizados en pacientes neutropénicos y/o ingresados en UCI. Sin embargo, esa extrapolación es complicada por las características particulares de estos pacientes, y por la complejidad de algunas de las determinaciones utilizadas, sólo aplicables en situaciones de monitorización continua. [244].

Los pacientes ingresados en servicios médicos y en particular los ingresados en Medicina Interna presentan características diferenciales, tanto clínicas, como epidemiológicas, ya que se

trata de una población cada vez más envejecida y con un mayor número de comorbilidades, que se traduce en una menor capacidad de respuesta al estrés y, por tanto, una mayor susceptibilidad a infecciones, incluyendo candidiasis invasiva. Por todo esto, los ingresos son prolongados, precisando tratamientos que en muchos casos incluyen antibioterapia, tratamientos por vía endovenosa (lo que implica la canalización de accesos vasculares), sondaje urinario, y un largo etcétera de procedimientos invasores [242]. La alta complejidad que suponen estos pacientes hace que, cuando desarrollan una infección fúngica, su manejo sea deficiente, tanto en el proceso diagnóstico, como en la precocidad en el inicio de tratamiento antifúngico.

Esta población es un ejemplo de la dificultad diagnóstica de la candidemia, y la consecuencia de ello, es el retraso en el inicio del tratamiento correcto, habiéndose observado que hasta el 69% de este grupo de pacientes con candidemia no reciben tratamiento hasta pasadas las primeras 72h desde el primer hemocultivo positivo [117,242,245].

Hasta el día de hoy no se ha desarrollado ninguna herramienta que facilite el diagnóstico de candidemia en los pacientes no críticos y no neutropénicos.

5. HIPÓTESIS

Existen **marcadores clínicos** en los pacientes no neutropénicos, no críticos y no quirúrgicos que **permiten predecir** cuáles de aquellos pacientes poseen un **elevado riesgo de candidemia**, siendo subsidiarios de un **inicio precoz del tratamiento antifúngico**, lo que contribuiría a disminuir la mortalidad de la candidemia.

6. OBJETIVOS

1. Identificar los factores de riesgo de candidemia en pacientes no críticos, no neutropénicos y no quirúrgicos.
2. Una vez identificados, elaborar un algoritmo predictivo de factores de riesgo de candidemia en esta población de pacientes.

7. PACIENTES Y MÉTODOS

7.1 Ámbito y diseño del estudio

Estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional y de casos y controles, sobre una muestra de pacientes adultos (mayores de 18 años), ingresados en servicios médicos de 3 centros hospitalarios españoles; el Complejo Hospitalario Asistencial Universitario de Burgos, el Hospital Clínico de Barcelona y el Hospital Universitario San Cecilio de Granada, durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y junio de 2014.

7.2 Características de los hospitales

Hospital Universitario San Cecilio de Granada: El Hospital Universitario San Cecilio es un hospital de especialidades del Servicio Andaluz de Salud, ubicado en Granada. Dentro del Complejo Hospitalario de Granada, al que pertenece, atiende a la población del área metropolitana centro-oeste de la ciudad que comprende 131.251 ciudadanos. Consta de 12 unidades clínicas con 547 camas operativas.

Hospital Clínico de Barcelona: hospital docente relacionado con la Universidad de Barcelona. Hospital terciario y de alta complejidad. La población asignada como hospital comunitario, junto con Hospital Plató y Clínica Sagrado Corazón, es de 540.000 habitantes con 844 camas operativas.

Complejo hospitalario asistencial de Burgos: Este complejo se encuentra integrado por el **Hospital** Universitario, el Hospital Divino Valles y el Hospital Fuente Bermeja. Hospital terciario que cuenta con un total de 1.063 camas

Los casos y controles fueron recogidos de estos tres hospitales tras la revisión de las historias clínicas y siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

7.3 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- Grupo “casos”: Pacientes sin neutropenia, no ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos o en servicios quirúrgicos, mayores de 18 años y con aislamiento de *Candida* en Hemocultivo.
- Grupo “controles”: Pacientes de similares características a los casos con hemocultivos recogidos en el mismo día (± 2 días), con criterios de infección sin foco localizado.

Los criterios de exclusión vienen derivados del propio diseño del estudio, y son:

- Neutropenia
- Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos
- Procedimiento quirúrgico previo a la extracción del hemocultivo.

7.4 Variables del estudio

Datos de filiación del paciente: incluidos la fecha de nacimiento, la fecha de ingreso hospitalario, el servicio hospitalario donde estuvo ingresado y donde los hemocultivos fueron obtenidos, enfermedades de base que pudieran tener importancia pronóstica como la diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad renal crónica (ERC), situaciones de inmunosupresión médica o farmacológica, incluido el consumo crónico de corticoides previo a la candidemia.

Información del episodio de candidemia. En este apartado se registró la información referente al ingreso hospitalario. Se tuvo en cuenta la información microbiológica que incluyó la fecha de obtención de los hemocultivos, el número de botellas y sets de hemocultivos crecidos, la presencia de bacteriemia o fungemia o su ausencia, así como la especie de *Candida* aislada en los casos de candidemia.

Características clínicas. Presencia de fiebre, cifra de leucocitos y la proteína C reactiva, la gravedad de la sepsis, la presencia de deterioro de la función renal y los síndromes infecciosos. La presencia y duración de factores de riesgo conocidos para candidemia; presencia y tipo de catéter venoso central, presencia de sonda vesical (SV) o sondaje nasogástrico (SNG), hemodiálisis, nutrición parenteral total (NTP), o, nutrición enteral (NE) antibioterapia en el mes previo a la obtención del HC y en tal caso cuales antibióticos y la toma de corticoides.

Características del tratamiento Se consideró tratamiento precoz cuando se instauró en las primeras 48 horas desde el aislamiento microbiológico, y tardío si fue tras las primeras 48 horas. Se consideró tratamiento adecuado, si el hongo era sensible al antifúngico instaurado y éste se administró en una dosis y duración óptimas. Se consideró inadecuado si no se cumplían estos requisitos.

Criterios evolutivos: Las variables recogidas fueron curación, definida como desaparición de la clínica con hemocultivo negativo tras cinco días de tratamiento antifúngico, y *exitus*, cuando el paciente falleció durante el episodio de candidemia; el *exitus* se consideró relacionado con la candidemia si se produjo durante el periodo agudo de la infección, o durante la semana posterior a la finalización del tratamiento antifúngico, sin que existiese otra causa que lo justificase. Si no se cumplían estos criterios el *exitus* se consideró no relacionado.

7.5 Metodología de recogida de información

Para la obtención de los datos se realizó una revisión sistemática de la historia clínica, que se obtuvo de la red informática interna de cada uno de los tres hospitales participantes.

Datos obtenidos de la historia clínica del paciente:

- *Historia médica*: de ella se obtuvieron los datos de filiación, así como las fechas de ingreso y de alta hospitalaria. Se recogieron los antecedentes personales de interés del paciente, la presencia y duración de factores de riesgo para candidemia, presencia y grado de sepsis, presencia o no de catéter venoso central y la retirada del mismo, presencia o no de complicaciones y, en caso de existir, la evolución de las mismas.

- *Graficas de constantes vitales*: Utilizadas para valorar la presencia de fiebre y su duración, así como la situación hemodinámica del paciente.

- *Historia de enfermería*: En esta se confirmó el tipo de catéter venoso utilizado, la fecha de implantación y retirada de catéteres centrales, sondas nasogástricas y sondajes vesicales. Permitió constatar los datos de ingesta del paciente, así como la dosis, duración y vía de administración de los fármacos.

- *Programas de laboratorio*: Se accedió a los diferentes controles de hemograma y bioquímica de cada paciente para valorar, durante el ingreso, la cifra de leucocitos y la duración de la leucocitosis, si esta existió, así como la cifra de creatinina y glucemia.

- *Microbiología*: Se obtuvieron los datos concernientes a los hemocultivos extraídos durante el ingreso, anotando de cada uno de ellos el número de botellas y de sets crecidos, así como la fecha de extracción de cada uno de ellos.

7.6. Procedimientos microbiológicos

Obtención y Transporte del hemocultivo al laboratorio: De acuerdo a la información existente en los protocolos de transporte de muestras biológicas para cultivos, los frascos de HC se transportaron al laboratorio de microbiología inmediatamente tras su extracción, procurando que estuviesen el menor tiempo posible a temperatura ambiente, para no afectar la posterior recuperación de los microorganismos. Cuando las muestras no podían ser enviadas inmediatamente al laboratorio, se mantenían en una estufa a 35-37°C.

Introducción en la incubadora: Una vez recibidos los frascos de hemocultivos, estos se introducían en el incubador-agitador automático del laboratorio. La temperatura de incubación oscila entre los 35° y los 37°C, aproximándose a la temperatura corporal, y por tanto demostrando una tasa mayor de aislamiento de microorganismos durante un período más corto.

El Bactec® (Becton Dickinson) es un sistema totalmente automático, no invasor, de agitación continua, que se compone de un incubador, un detector y un ordenador. El CO₂ producido por el metabolismo bacteriano reacciona con un material fluorescente situado en el fondo del frasco del hemocultivo, lo que modula la cantidad de luz que es absorbida por un sensor. Los fotosensores miden el nivel de fluorescencia, que se corresponde con la cantidad de CO₂ producida por el microorganismo. Este sistema realiza una lectura de todos los frascos cada 10 minutos y, mediante un sistema luminoso de alarma, indica los frascos positivos detectados en

cada lectura. Los datos obtenidos en cada lectura se transmiten a un ordenador donde se almacenan, minimizando el número de falsos positivos y falsos negativos.

Positivización del frasco: La incubación de los frascos de HC se mantiene durante 7 días. A los 7 días de incubación, justo antes de desechar los frascos como negativos, se realiza un cultivo ciego para asegurar la ausencia de crecimiento microbiano en la muestra.

Identificación: Una vez detectado crecimiento en el interior del frasco se realiza una tinción de Gram para observar con el microscopio el tipo de microorganismo en crecimiento.

La identificación de levaduras se realizó por métodos comerciales basados en la asimilación de carbohidratos como API ID 32C, API CAUX o mediante métodos automatizados como el sistema Vitek ID YST[®] o el sistema Wider[®], así como mediante estudios morfológicos en medios cromogénicos diferenciales.

7.7 Definiciones

Factores de Riesgo:

- Enfermedades neoplásicas: Se consideró enfermedad tumoral aquella que el paciente presentaba previa al ingreso o aquella que se diagnosticó durante el ingreso en el que desarrolla la candidemia.
- Paciente VIH: Se consideró la existencia de diagnóstico previo de VIH, independientemente del estadio clínico y de la cifra de linfocitos CD4.
- Tratamiento inmunosupresor: Excluyéndose de este apartado la utilización de esteroides, que se registraron de manera independiente.

- Tratamiento esteroideo: Se consideró que un paciente recibía tratamiento esteroideo si había recibido más de 10 mg de prednisona al día durante, al menos, 4 semanas, o más de 300 mg en el mes anterior a la presencia de la candidemia. Si el paciente había recibido otra medicación esteroidea diferente se utilizó a su equivalencia a la dosis de prednisona.
- Diabetes Mellitus: Se consideraron así todos los pacientes en tratamiento con cualquier tipo de antidiabético oral o con insulina.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Los pacientes con un valor del ratio FEV₁/FVC inferior a 0.7 post-broncodilatación se consideraron como pacientes con EPOC [246].
- Enfermedad renal crónica: Se consideraron así todos los pacientes con un valor de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73m² en los últimos 3 meses [247]

Otras definiciones:

- Hemocultivos de control: Se definieron como aquellos hemocultivos obtenidos entre las 48 y las 72 horas después del último hemocultivo positivo, considerándose positivo, si persistía el crecimiento de *Candida*, o negativo, si no existió crecimiento o se aisló otro microorganismo diferente a *Candida*.
- Sepsis y Fallo multiorgánico (FMO) siguiendo criterios de la escala SOFA y qSOFA (estas tables se recogen en las Tablas 1 y 2, de la introducción, en el apartado dedicado a bacteriemia y Sepsis).
- Fiebre: Se definió como la presencia de una temperatura axilar mayor de 38°C en el momento de la obtención del HC, o en las 48 horas previas.
- Leucocitosis: Se definió como la presencia de más de 10.000 leucocitos/mm³ en las 48 horas previas o posteriores a la extracción del primer hemocultivo positivo.

7.8 Aspectos éticos

La base de datos se encuentra codificada por hospitales y disociada, lo que impide la identificación de los pacientes. Además, está protegida mediante contraseña de acceso privado. Se mantiene la confidencialidad y el secreto estadístico según regulan las siguientes leyes:

- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal
- Ley 41/2002 básica y reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica
- Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, sobre medidas de seguridad en accesos de carácter personal del Sistema de Información

7.9 Análisis estadístico

Con el fin de derivar un modelo predictivo de candidiasis para las salas de Medicina Interna, y a partir del diseño descrito, se realizó un análisis estadístico de los datos siguiendo los siguientes pasos:

Análisis univariante: para analizar la relación entre la presencia o ausencia de cada uno de los factores individuales y el posterior desarrollo de candidemia. El análisis comparativo se llevó a cabo entre pacientes con candidemia y pacientes sin candidemia. De este análisis obtuvimos las variables significativas que son las que incluiríamos posteriormente en el análisis multivariante.

Derivación del modelo teórico predictivo a partir de la regresión logística. Derivación de un modelo predictivo discretizado a partir de las odds ratio ajustadas por el modelo.

Medida de la sobrestimación de los coeficientes del modelo original mediante el valor del coeficiente de *shrinkage* de Copas [248].

Medida de la capacidad discriminante de las dos reglas predictivas, la basada en la probabilidad predicha por el modelo logístico y la regla discretizada, mediante el *C-index*, o índice C [249] y el tamaño del efecto medido por la *g* de Hedges [250]. Así mismo el índice C fue corregido por el *overfitting* para dar así una medida de la validez interna de nuestras reglas predictivas. El índice C es una medida de la bondad del ajuste; establece la probabilidad de que, un paciente elegido al azar, que presentase una candidemia, tuviese un score mayor a un paciente que no presentase candidemia. Este índice puede tomar valores entre 0 y 1; cuando posee un valor inferior a 0,5 el modelo es muy pobre debiendo ser desestimado; un valor entre 0,5 y 0,7 indica que el modelo tiene una capacidad de predicción similar al azar; un valor entre 0,7 y 0,8 indica que el modelo es bueno, y cualquier modelo con un índice C superior a 0,8 indica que el modelo posee una gran fortaleza. Finalmente, un valor de 1 significa que el modelo es perfecto, identificando siempre aquellos sujetos que presentarán un evento concreto y cuáles no [249].

El estadístico *g* de Hedges nos permite cuantificar el tamaño del efecto, es decir, cómo son de diferentes los dos grupos entre sí. A diferencia del índice C, el estadístico *g* de Hedges puede tomar distintos valores, siendo su interpretación como sigue: un valor de 0,2 indica un efecto pequeño; un valor en torno a 0,5 indica un efecto moderado, y valores superiores a 0,8 indican un tamaño del efecto grande, o lo que es lo mismo, una enorme diferencia entre los dos grupos [250].

Medida de la calibración de las dos reglas predictivas a partir de gráficas que representan la probabilidad real de tener la enfermedad frente a la probabilidad predicha.

Elección del punto de corte de las dos reglas predictivas y aplicación a distintos casos teóricos de menos a más riesgo de candidiasis. Reflexión final sobre la aplicación de las reglas predictivas y sobre sus fortalezas y debilidades.

Estos pasos se han llevado a cabo mediante el método estadístico que se desarrolla a continuación:

A fin de derivar un modelo predictivo se llevó a cabo una regresión logística para candidiasis que se ajustó usando como covariables: sexo, edad, servicio médico, DM, ERC, tratamiento inmunosupresor, cáncer, VIH, uso de esteroides, antibióticos previos, NTP y sondaje vesical. Todas las covariables fueron incluidas en el modelo para después ajustar un nuevo modelo incluyendo solo las variables con un nivel de significación < 0.10 ; estas variables fueron: sexo, esteroides, antibioterapia previa, NTP y SV.

En el análisis sucesivo se llevaron a cabo dos métodos de puntuación: uno basado en la probabilidad predicha de tener candidiasis y otro en la discretización. En paralelo a lo descrito se llevó a cabo un proceso de validación de acuerdo con lo propuesto por Moons et. Al [251] para las dos reglas.

8. RESULTADOS

8.1 Descripción de la cohorte global

Se incluyeron un total de 568 pacientes en el estudio, de los que 56 eran casos de candidemia y 512 controles (no candidemia), todos ellos diagnosticados entre enero de 2010 y junio de 2014. Las características basales de la población se muestran en la Tabla 6.

La especie *Candida albicans* fue la especie aislada más frecuente (n=25, 45%), sin embargo, de forma global las especies no-albicans en su conjunto fueron más frecuentes (n=31, 55%). En cuanto a la mortalidad, en el grupo con candidemia hubo 19 muertes (34%) frente a 56 (11%) en el grupo de los pacientes no candidémicos, $p < 0.007$; OR: 4.181 (CI95% 2.252-7.764).

8.2 Análisis univariante y multivariante

En el análisis univariante se compararon pacientes con candidemia con los pacientes sin candidemia, identificándose las siguientes variables como factores de riesgo para candidemia: sexo masculino, consumo de esteroides, tratamiento antibiótico previo, NTP, CVC, SNG y SV (mostrados en la Tabla 6).

Para identificar los factores predictores de candidemia, se llevó a cabo un análisis de regresión logística utilizando como covariables: sexo, edad, DM, I. renal, inmunosupresión, cáncer, VIH, uso de esteroides, antibioterapia previa, SV, NTP, CVC. De estas variables, aquellas que alcanzaron un nivel de significación $< 0,10$, fueron incluidas en un segundo modelo. En este segundo modelo las variables: sexo, uso de esteroides, NTP, SV y antibioterapia previa resultaron como factores de riesgo independientes para candidemia (Tabla 7).

Tabla 6. Características basales de la muestra

Variable	Pacientes con candidemia	Pacientes sin candidemia	Significación estadística (p)
Edad, años, media (DS)	73 (17,9)	74 (16.6)	0.485
Sexo, hombre	41 (73)	279 (55)	0.007
ENFERMEDADES CRÓNICAS			
DM	18 (32)	168 (33)	0.912
ERC	21 (37)	139 (27)	0.124
Cáncer	16 (29)	101 (20)	0.126
FACTORES DE RIESGO			
Tratamiento con Corticoides	18 (32)	67 (13)	<0.0001
Tratamiento antibiótico	52 (93)	186 (36)	<0.0001
Catéter urinario	43 (77)	267 (52)	<0.0001
Sonda nasogástrica	11 (20)	47 (9)	0.007
Catéter venoso central	21 (38)	47 (9)	<0.0001
Nutrición parenteral total	20 (36)	34 (7)	<0.0001
Mortalidad	19 (34)	56 (11)	<0.0001

Todos los resultados expresados en número como porcentajes. Todas las comparaciones se realizaron entre sí *versus* no, salvo la edad.

Tabla 7. Resultados del análisis multivariante y cálculo del Score CaMed.

Variable		Coef.	EE	P> z	OR
Sexo	Femenino	0			1
	Masculino	0.75	0.37	0.044	2.11
Esteroides	NO	0.00			1.00
	SÍ	1.14	0.37	0.002	3.12
Antibióterapia					
previa	NO	0.00			1.00
	SÍ	2.73	0.54	0	15.29
NTP	NO	0.00			1.00
	SÍ	1.92	0.40	0	6.84
SV	NO	0.00			1.00
	SÍ	1.19	0.40	0.003	3.30
Constante		-6.06	0.69	0	

Coef: Estimación de regresión logística. EE: error estándar. OR: Odds ratio. CI95%: Intervalo de confianza del 95%

No encontramos ninguna interacción significativa entre las covariables, por lo que se aceptó el modelo ajustado. Con la intención de facilitar el uso de este modelo como herramienta predictiva, se desarrollo una regla para la discretización de las Odds Ratios obtenidas de cada una de las cinco variables incuídas en el modelo (datos continuos), para ello se redondearon dichas Odds, generando un valor discreto.

Se asignó 1 punto a las variables: sexo masculino, uso de esteroides y presencia de SV,

2 puntos a la presencia de NTP y 5 puntos a la antibióterapia previa.

8.3. Validación y calibración del modelo

Para la validación de esta discretización, se llevó a cabo un proceso de validación paralela que se realizó de la siguiente manera [251,252]:

1º. Los modelos de predicción derivados mediante un análisis de regresión multivariable son conocidos por sobrestimar los coeficientes de regresión. Por ello se utilizó un cálculo propuesto por Copas [248] para estimar la sobreestimación de los coeficientes de nuestros modelos de predicción. Este cálculo, denominada factor de shrinkage, se aproximó mucho a 1 (0.988) lo que significa que la sobreestimación en los coeficientes de regresión es pequeña.

2º) La capacidad para discriminar entre los pacientes que presentarán candidiasis y aquellos que no lo harán se evaluó mediante el C-index (estadístico de concordancia, índice C), el área bajo la curva ROC del score predictivo de candidiasis [249] y el tamaño del efecto [250]. Para la comparación de la validez discriminativa entre dos algoritmos de riesgo, se realizó el test para corregir dos índices correlacionados. Tabla 8.

Como parte del proceso de validación interna, se calculó la corrección de la sobre ejecución en el índice C mediante el *bootstrapping* (arranque) de la muestra, el modelo y el índice C obtenido, 1000 repeticiones y el promedio de estos índices C, Harrell (2001), Steyerberg EW (2009).

Tabla 8. Cálculo del índice C para los dos scores no corregidos y corregidos para la sobrestimación.

	Sobrestimación no corregida			Sobrestimación corregida		
	C-index	CI (95%)		C-Index	CI (95%)	
Probabilidad predicha del score de candidiasis	0.883	0.841	0.925	0.861	0.816	0.906
Score discretizado de candidiasis	0.880	0.839	0.920	0.837	0.789	0.885

CI95%: Intervalo de confianza del 95%

3º) La calibración, que es el acuerdo entre las proporciones observadas de candidemia y los riesgos previstos, se estudió con parcelas de calibración tomando deciles de riesgo. (Figura 10) En estas gráficas de calibración muestran una concordancia importante (puntos sobre la diagonal principal) entre la probabilidad predicha y la observada de candidiasis.

4º) Finalmente se identificó el punto de corte óptimo mediante una curva ROC (Figura 11). Una puntuación del score ≥ 7 identifica a pacientes con riesgo alto de candidemia con una sensibilidad de 79.2% y una especificidad de 82.6% (Youden index 0,62).

Figura 10: Probabilidad de candidemia observada (eje-y) y predichas (eje-x). (A) Score discretizado y (B) Score no-discretizado [9].

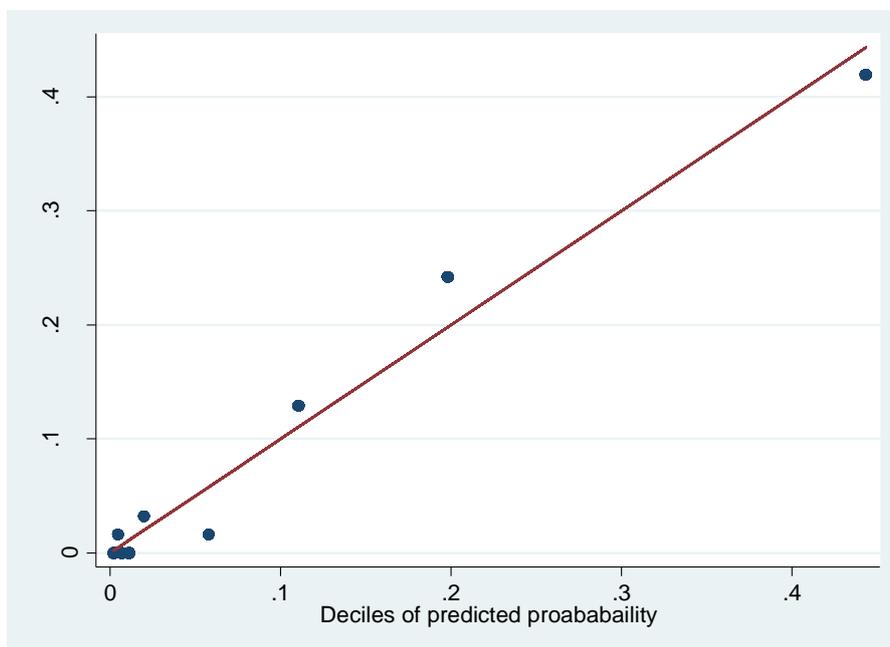
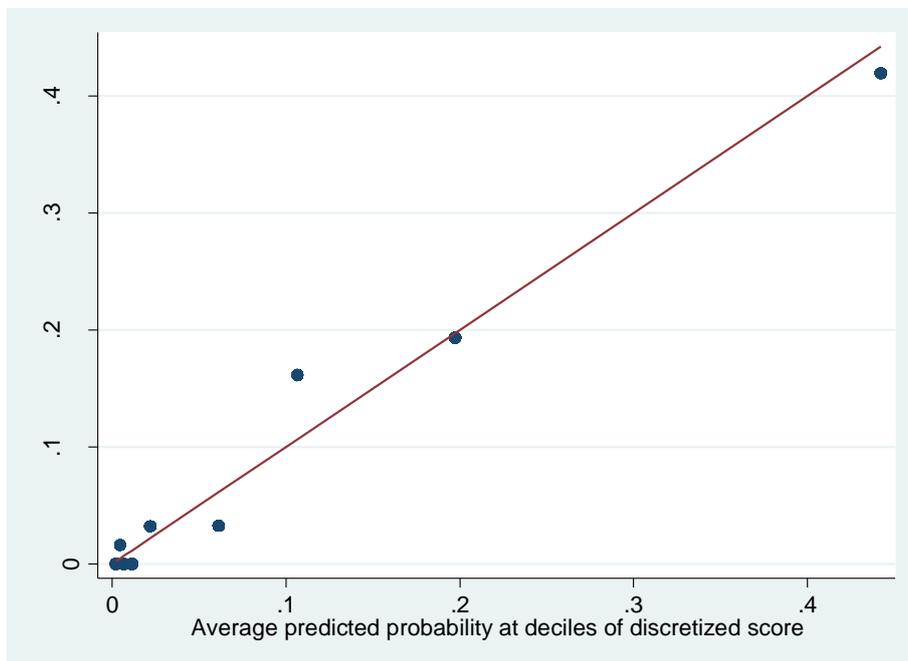
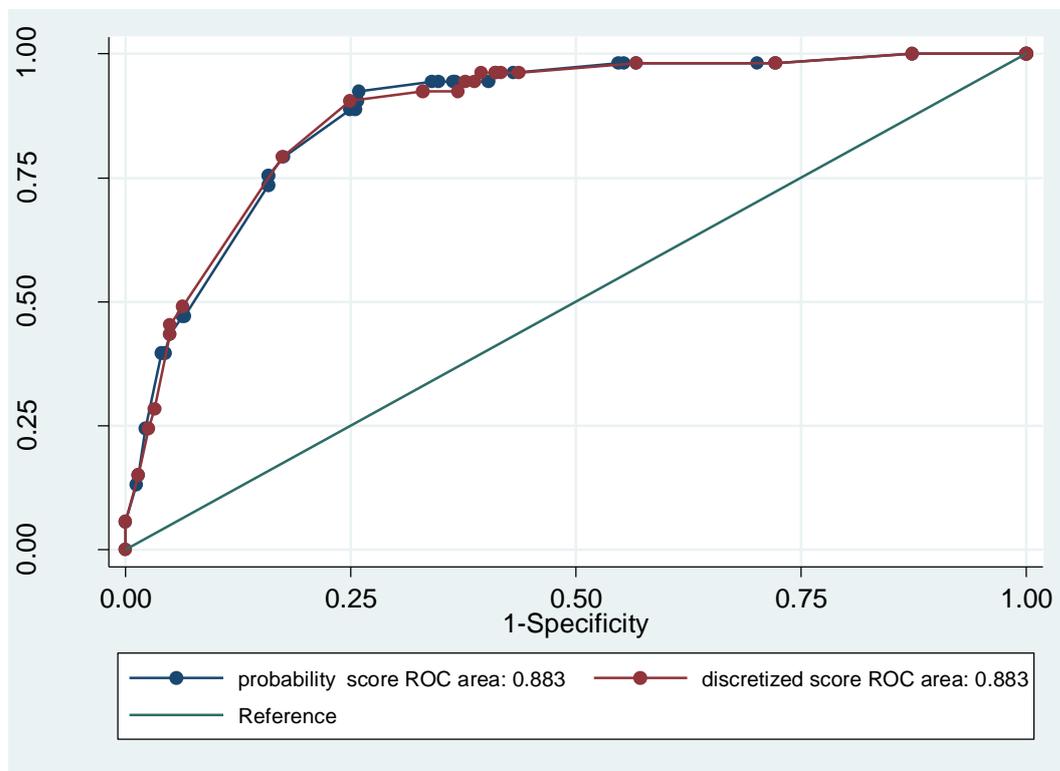


Figura 11. Curvas ROC para la probabilidad predicha (azul) y el score discretizado (roja).



9. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se muestra cómo el score CaMed permite identificar a los pacientes con alto riesgo de presentar candidemia. El sondaje vesical, la nutrición parenteral total, el tratamiento con corticoides, y la antibioterapia previa, son predictores independientes de candidemia en la población incluida en nuestro estudio. Una puntuación de 7 o superior, identifica a aquellos pacientes que se podrían beneficiar del inicio de tratamiento antifúngico y por tanto, de una mayor supervivencia [57,159].

La candidemia en pacientes no neutropénicos se ha considerado tradicionalmente como una entidad casi exclusiva de los pacientes ingresados en las Unidades de cuidados intensivos o en los pacientes quirúrgicos [79], sin embargo, los episodios de candidemia diagnosticados están aumentando en los últimos años en las plantas médicas [133,253]. Bassetti et al. realizaron un estudio entre 2008 y 2010 en cinco hospitales de España e Italia, observando que hasta el 49.7% de los episodios de candidemia eran diagnosticados en pacientes ingresados en plantas médicas [253]. Luzzati et al. mostraron que hasta el 68% de todos los episodios nosocomiales de candidemia en pacientes ancianos eran diagnosticados en plantas hospitalarias médicas [254].

El diagnóstico de candidemia en los pacientes ingresados en la planta de medicina interna puede suponer un reto para los médicos dada la heterogeneidad de los pacientes ingresados en estas plantas, y la ausencia de síntomas específicos, teniendo en cuenta que hasta el 50% de los episodios de bacteriemia en estos pacientes no se asocian con fiebre [255]. Por todo esto es frecuente el retraso en el diagnóstico de esta entidad y, por tanto, la demora en el inicio de la terapia antifúngica.

Teniendo en cuenta que la mortalidad asociada a candidemia está fuertemente relacionada con el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico [45,79,80,219], conocer los factores predisponentes, junto con la mejora en las técnicas diagnósticas (como el beta-D-glucano en suero), podrían ser útiles para el médico a la hora de identificar a aquellos pacientes de riesgo para desarrollar candidemia; sin embargo, no todos los pacientes en riesgo desarrollan candidemia, por lo que para conocer qué pacientes se beneficiarían de inicio de tratamiento precoz es necesario disponer de otras herramientas.

Como hemos comentado con anterioridad, se han desarrollado distintos scores predictivos de candidemia en pacientes neutropénicos y pacientes críticos no neutropénicos [239,242,256-258], pero por el propio diseño de estos estudios, hasta el momento no se había desarrollado un score para pacientes no neutropénicos, no críticos y no quirúrgicos, a pesar de que la prevalencia y mortalidad de la candidiasis en pacientes ingresados en las plantas de medicina interna ha ido en aumento en los últimos años, con una mortalidad entre el 30-50% [69,258,259],

El score CaMed permitiría identificar y estratificar a los pacientes en función del riesgo de desarrollar candidemia. Uno de los aspectos más notables del score CaMed es la capacidad de identificar aquellos pacientes con riesgo bajo de candidemia (puntuación ≤ 7) lo que se traduciría en la posibilidad de evitar tratamientos antifúngicos innecesarios en pacientes que, potencialmente, se encuentran en riesgo de desarrollar candidemia.

Distintos estudios han mostrado una incidencia de entre 0.53 y 2.53 casos por cada 1000 pacientes ingresados, lo que se traduce en un VPN del score CaMed de entre el 99,99 y el 99,94 % [95,117,118,260]. Por otro lado, y al igual que el resto de scores predictivos, el VPP

del score CaMed es muy bajo, inferior al 10%, lo que confirma la verdadera utilidad de estos scores, que es detectar precozmente qué pacientes con sospecha de candidemia no se benefician de tratamiento, pues es prácticamente despreciable la posibilidad de que la presenten.

Candida spp. forma parte de la flora normal de la piel y microbiota intestinal, siendo detectable hasta en el 60% de los individuos sanos [80,218]. La colonización por *Candida spp.* se considera un requisito previo fundamental para la infección invasiva, por tanto, la enfermedad invasiva suele ser consecuencia de un aumento o una colonización anormal junto con un defecto en los mecanismos de defensa del huésped así, en distintos estudios se ha identificado la colonización por *Candida* como factor de riesgo para candidiasis invasiva. [239,261,262]. En pacientes quirúrgicos se comprobó una mayor frecuencia de candidiasis invasiva en caso de colonización de orina (13,2% versus 2,8%), del tracto respiratorio (8,0% versus 1,2%) y de recto/ostomía (8,4% versus 0%) respecto a los no colonizados.

Así mismo, el lugar de la colonización puede también ser de ayuda para definir qué pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar una candidiasis invasiva; el aislamiento de *Candida spp.* en orina o en el tracto digestivo se asocia a mayor probabilidad de infección invasiva [241]. Más aun, algunos autores han comunicado que los pacientes con cultivo negativo de recto/ostomía, en la orina y en el tracto respiratorio no desarrollaron enfermedad invasiva [263].

Es por ello que en muchos de los scores comentados, se precisen cultivos semanales multifocales para determinar colonización por *Candida*. Es evidente que este tipo de cuidados pueden llevarse a cabo en algunas unidades de vigilancia intensiva, sin embargo la realización de cultivos semanales para detectar colonización por *Candida* es muy difícil de llevar a cabo,

por no decir imposible, en las plantas de medicina interna, además de ser una medida tremendamente costosa.

El score CaMed identificó la presencia de sondaje vesical como un predictor independiente de riesgo de candidiasis invasora. Creemos que el sondaje vesical se estaría comportando como un marcador surrogado de colonización por *Candida* en pacientes portadores de sondaje vesical, circunstancia que ha sido identificada por otros autores [129,264,265].

El tratamiento antibiótico previo es uno de los factores universalmente asociado con la colonización por *Candida*, el uso de antibióticos de amplio espectro, selecciona el crecimiento de *Candida spp.* en el intestino. Los antibióticos confieren a *Candida spp.* una ventaja selectiva sobre las bacterias de la microbiota las cuales, en condiciones normales, controlan el crecimiento de *Candida spp.* mediante la liberación de factores anti-candida. Es por ello que la destrucción de estas especies por los antibióticos permite que *Candida spp.* crezca de forma excesiva [80,218,266].

En este mismo sentido, Dupont et. al [267] identificaron el consumo previo de antibióticos como un factor independiente de aislamiento de *Candida* en el líquido peritoneal de pacientes con peritonitis. No obstante, hemos de admitir que otros scores no incluyen este factor como un predictor independiente [234,239].

Creemos que, al igual que lo que ocurre con el sondaje vesical, el consumo previo de antibióticos podría reflejar colonización multifocal por *Candida*, y de nuevo, de manera similar a la existencia de sondaje vesical, y al contrario que la realización de cultivos multifocales, la identificación de los pacientes que han recibido antibioterapia previa es algo sencillo y que permitiría identificar a los pacientes con mayor riesgo de estar colonizados por *Candida* y, por tanto, con mayor riesgo de candidemia.

En nuestro estudio, ser portador de CVC no se ha identificado como predictor independiente de candidemia, igual que lo observado por otros grupos (Leon, Ruiz-Santana et al. 2006, Vardakas, Michalopoulos et al. 2009). Es cierto que algunos autores han reflejado la importancia del CVC en la patogénesis de la candidiasis (Luzzati, Amalfitano et al. 2000, Cheng, Lin et al. 2006), sin embargo, creemos que el CVC podría tratarse de un factor de confusión para los pacientes con NTP. En nuestro estudio ser portador de un CVC fue identificado como factor independiente solo en el análisis univariante pero no en el análisis multivariante, traduciendo la existencia de una estrecha relación con la NTP, factor de riesgo verdadero para la candidiasis invasiva [268,269]. Es posible que esta relación entre la NTP, la presencia de CVC y la candidiasis invasiva, tenga que ver con el aumento de la germinación y de la producción de biofilm por *Candida* en las emulsiones lipídicas [151].

Si bien es cierto que el riesgo de candidemia podría guardar relación con la localización de los catéteres centrales, los catéteres femorales podrían tener un mayor riesgo de infección y colonización [270], como norma general, los catéteres en localización femoral no son utilizados para la administración de nutrición parenteral, por lo que posiblemente estos catéteres sí que sean un factor independiente de riesgo de candidemia. Sin embargo, el escaso número de catéteres femorales incluidos en nuestro estudio, así como en muchos otros estudios, no nos ha permitido estratificar el riesgo en función de la localización del catéter, por lo que no podemos considerar la mera existencia de un catéter venoso central como un factor de riesgo.

Finalmente, identificamos como factor predictor independiente el consumo previo de corticoides. Uzo *et al.* identificaron el consumo de corticoides en las 2 semanas previas como factor de riesgo de candidemia de brecha, es decir, aislamiento de *Candida* en hemocultivos mientras el paciente se encontraba en tratamiento antifúngico [271]. Otros autores también

han identificado el uso de corticoides en la semana previa como un factor independiente al desarrollo de candidemia (Ostrosky-Zeichner, Sable et al. 2007).

La inmunosupresión secundaria al uso de esteroides, facilita la invasión de *Candida spp.* al torrente sanguíneo y su diseminación hacia distintos órganos como el hígado, el bazo, los riñones, el corazón y el sistema nervioso central[79,80] por esto identificación del consumo de corticoides como factor independiente de candidemia es completamente plausible con el aumento del riesgo de candidemia; por citar algún estudio previo de los muchos que existen, Stuck, et al. describieron que le toma de 10 mg al día de corticoides, o una dosis acumulada superior a 700 mg de prednisona, originaba un aumento significativo del riesgo de infección[272].

Es cierto que este puede ser el factor más difícil de evaluar para el clínico, por ello hemos considerado oportuna la simplificación del cálculo, asumiendo el mismo riesgo con una dosis diaria, o con una dosis total, como ha sido descrito para otros criterios predictores de infección fúngica (Bulpa, Dive et al. 2007). Creemos que esta medida podría ser útil para facilitar el uso clínico del score.

Elaboración del score CaMed

Una vez obtenidos los predictores de riesgo mediante el análisis multivariante, decidimos redondear el peso de todas las variables incluidas en el score para simplificar el mismo y facilitar su uso. Igual que lo observado por el grupo de Leon *et. al* en el candida score, identificamos el sexo masculino, el sondaje vesical y el uso de esteroides como factores predictores independientes de candidemia con distintas OR, pero todas en torno a 3. Por otro lado, la OR calculada para la nutrición parenteral fue el doble, y la calculada para el consumo previo de antibióticos fue hasta 5 veces mayor, por lo que decidimos otorgar 1 punto al sexo

masculino, al sondaje vesical y al consumo de corticosteroides, un valor de 2 puntos a la nutrición parenteral, y un valor de 5 puntos al consumo de antibióticos (Tabla 9) .

Las curvas de ROC identificaron 7 puntos como el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad y el mejor índice de Youden. Esto se traduce en un sistema de predicción clínico sencillo. Cuando el clínico se enfrenta a un paciente febril, que ha recibido más de tres días de terapia con antibióticos y nutrición parenteral, o tiene otros dos factores de riesgo, la incidencia de candidemia está aumentada ($p < 0,001$; RR 29,805; IC95% 10,652-83,397), por lo que debería considerarse la necesidad de inicio de terapia antifúngica.

Tabla 9. Score CaMED

Condición	Puntuación
Sexo masculino	1
Sondaje Vesical	1
Esteroides	1
NTP	2
Consumo de antibioterapia	5

Por otro lado, si bien es importante identificar aquellos pacientes en riesgo de candidemia no es menos importante identificar aquellos pacientes a los que se puede excluir la existencia de candidemia, limitando la exposición a antifúngicos, contribuyendo a una menor toxicidad y a una disminución de la probabilidad de aparición de resistencias. Así cuando un paciente presenta una puntuación < 7 en el score CaMed, de acuerdo con su alto VPN, el clínico puede evitar de forma segura el inicio de antifúngicos dado que la probabilidad de candidemia en este escenario es muy baja, inferior al 1%.

Creemos que el score CaMEd presenta numerosos puntos favorables, pero de entre todos ellos queremos destacar la simplicidad del mismo. Las herramientas tipo score clínicos deben ser fáciles de recordar y de utilizar, de forma que el clínico las encuentre útiles en su trabajo del día a día. Existen numerosos ejemplos en la literatura de scores predictivos con excelentes resultados en los estudios clínicos que permitieron su desarrollo, pero que han caído en desuso, o han sido sustituidos por otros, no tan precisos, pero de mayor simplicidad; quizás uno de los mejores ejemplos sea el score para neumonía PSI (del inglés *Pneumonia Severity Index*) (Fine, Auble et al. 1997). Si bien no existe duda de la capacidad predictiva de la gravedad de una neumonía, éste ha sido reemplazado por otros scores más fáciles de aplicar y de recordar como el CURB 65 [273], e incluso este último ha sido reemplazado por su versión simplificada CRB-65, por no precisar de datos analíticos. De esta forma el score CaMed es rápidamente calculable con factores fácilmente identificables y sin que sea necesario disponer de datos analíticos bioquímicos o microbiológicos.

En cuanto a las limitaciones de nuestro score, queremos señalar las tres que, a nuestro juicio, serían las más relevantes.

En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo y, por tanto, presenta las limitaciones inherentes a este tipo de estudio como el sesgo de selección y de la clasificación errónea. En un intento de reducir todo lo posible este sesgo, se incluyeron en el estudio todos los episodios de candidemia que se diagnosticaron en un periodo determinado de tiempo, a fin de que, incluso si hubiese sesgo de selección, esto no influyese en los resultados de nuestro estudio.

En segundo lugar, se identificó el sondaje vesical como un factor predictor independiente de candidemia. Como hemos señalado es posible que el catéter urinario se comporte como un factor de confusión, identificando a los pacientes que podrían tener colonización urinaria por

Candida, que, a su vez, sería el verdadero factor independiente. Sin embargo, la identificación rutinaria de colonización urinaria de *Candida* no es fiable en la mayoría de los entornos clínicos. Admitimos que muchos pacientes tienen catéteres urinarios en las salas médicas, y el uso de esta variable como un predictor independiente, en lugar de la colonización urinaria podría sobreestimar la prevalencia real de la colonización por *Candida*. Sin embargo, basándonos en la alta mortalidad de la candidemia en estos pacientes, creemos que se benefician de la administración temprana de antifúngicos con una revaloración posterior.

Por último, y posiblemente la limitación que podría ser considerada como la más importante, la validación del modelo predictivo se realizó con la propia muestra, lo que podría producir una sobreestimación del modelo. Sin embargo, para descartar esta sobreestimación, llevamos a cabo un análisis de contracción. Este factor de contracción estuvo tan cerca de 1 (0,988) que podría descartarse la sobreestimación de los coeficientes de regresión. Del mismo modo, la variación del índice C de ambos modelos el discretizado y el no discretizado fue baja, lo que sugiere que nuestro score tiene tanto validez interna como externa (Tabla 8 en Resultados). Además el valor del índice C [0,86 (IC 0,82-0,91)] se traduce en una probabilidad de que, una persona elegida al azar del grupo de candidemia tendrá una puntuación más alta que una persona tomada al azar del grupo de control.

Finalmente, el valor g de Hedge de nuestro score fue 1,51 (IC 95% 1,21-1,80) lo que significa que nuestra puntuación tiene un gran tamaño de efecto; es decir, las diferencias entre los dos grupos (pacientes con candidemia y pacientes sin candidemia) son muy evidentes, lo que confiere validez a nuestro modelo.

En un intento de cuantificar las diferencias entre los dos grupos, hemos aplicado el estadístico d de Cohen (Cohen 1988), que, al igual que la g de Hedges mide el tamaño del efecto y tiene una interpretación idéntica, pero ha sido “traducido” a un efecto clínico, similar al índice C [274]. Un valor de 1,51 de la d de Cohen (que es lo mismo que un valor de 1,51 de la g de

Hedges) se traduce en una probabilidad del 86% de que un paciente del grupo de candidemia tomado al azar tenga, efectivamente un score CaMed superior a uno del grupo control (Figura 12).

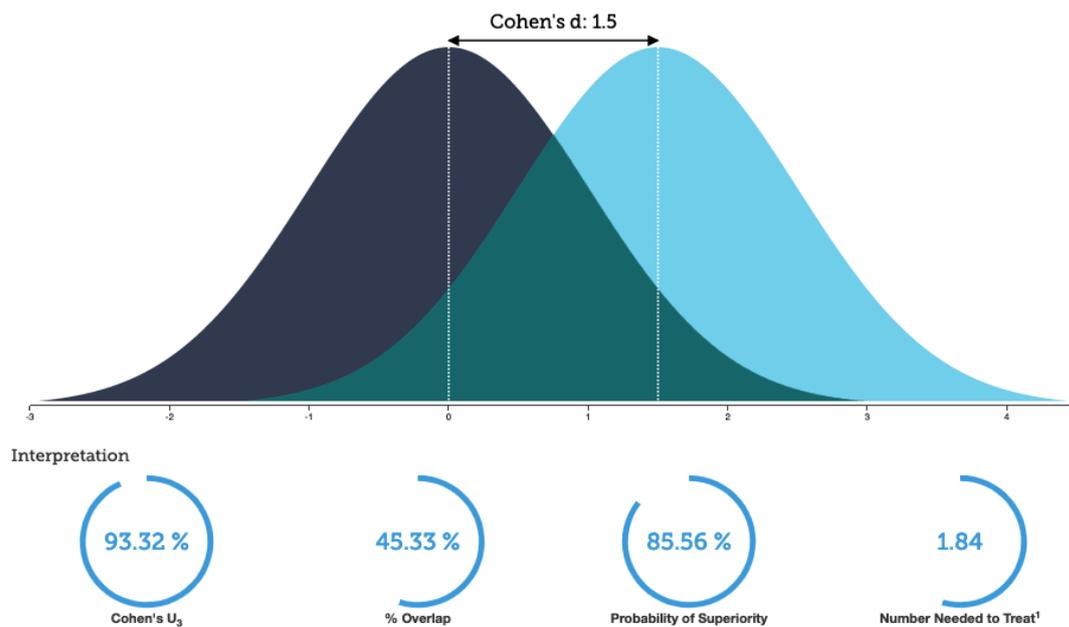


Figura 12. Interpretación de un valor de 1,51 de la d de Cohen. Tomada de <https://rpsychologist.com/d3/cohend/>

10. CONCLUSIONES

1. Los pacientes ingresados en servicios médicos, especialmente en servicios de medicina interna, tienen características clínicas y epidemiológicas particulares. Son una población cada vez más envejecida con un mayor número de comorbilidades, menor capacidad para responder al estrés y mayor susceptibilidad a las infecciones incluyendo la candidiasis invasiva.
2. La alta complejidad de estos pacientes dificulta extremadamente la identificación de la candidiasis invasiva, entidad que, pese a su gravedad, carece de signos o síntomas específicos, lo que se traduce una demora en el inicio de tratamiento antifúngico [253][253] (Bassetti, Molinari et al. 2013)
3. La mortalidad asociada a la candidemia está fuertemente relacionada con el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico.
4. El sexo masculino, el sondaje vesical, la nutrición parenteral total, el tratamiento con corticoides, y la antibioterapia previa, son predictores independientes de candidemia en la población incluida en nuestro estudio.
5. La inclusión de estos factores, asignándoles un peso ponderado a su importancia como factor predictor, ha permitido desarrollar el score CaMed.
6. Una puntuación de 7 o superior en este score identifica a aquellos pacientes que poseen un alto riesgo de candidemia y podrían beneficiarse del inicio precoz del tratamiento antifúngico y, por tanto, de una mayor supervivencia.

7. Alternativamente, una puntuación < 7 en el score CaMed, dado su alto valor predictivo negativo, permitiría posponer el inicio del tratamiento antifúngico, dado que la probabilidad de candidemia en este escenario es muy baja (inferior al 1%), contribuyendo a una menor toxicidad y a una disminución de la aparición de resistencias a antifúngicos.

8. Todos los factores incluidos en el score son fácilmente identificables por el clínico lo que permite que el score CaMed sea rápidamente calculable a pie de cama del paciente y sin que sea necesario disponer de datos analíticos bioquímicos o microbiológicos.

11. REFERENCIAS

1. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS pathogens* 2017;13:e1006290.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 2006;34:1589-96.
3. Sudbery PE. Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nature reviews Microbiology* 2011;9:737-48.
4. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018;4:18026.
5. Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ, Gow NA. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nature reviews Microbiology* 2008;6:67-78.
6. Blander JM, Sander LE. Beyond pattern recognition: five immune checkpoints for scaling the microbial threat. *Nature reviews Immunology* 2012;12:215-25.
7. Catalan M, Montejo JC. [Systemic antifungals. Pharmacodynamics and pharmacokinetics]. *Revista iberoamericana de micología* 2006;23:39-49.
8. Lewis RE. Pharmacodynamic implications for use of antifungal agents. *Current opinion in pharmacology* 2007;7:491-7.
9. Ruiz-Ruigomez M, Duenas C, Hernandez C, et al. Clinical predictors of candidemia in medical non-neutropenic, non-ICU patients. The CaMed score. *Int J Clin Pract* 2018;72:e13275.
10. Pazos Anon R, Fernandez Rodriguez R, Paz Vidal I, et al. [Prognostic factors of bacteremia: prospective study]. *Anales de medicina interna* 2001;18:415-20.
11. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2014;2:380-6.
12. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016;193:259-72.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:801-10.
14. Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalised patients with suspected sepsis. *Crit Care Resusc* 2011;13:146-50.

15. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive care medicine* 2006;32:421-7.
16. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013;381:774-5.
17. Czura CJ. "Merinoff symposium 2010: sepsis"-speaking with one voice. *Mol Med* 2011;17:2-3.
18. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;168:77-84.
19. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *The Lancet Infectious diseases* 2012;12:919-24.
20. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine* 2004;32:858-73.
21. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:762-74.
22. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 1996;89:515-22.
23. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;154:617-24.
24. Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992;101:1656-62.
25. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Melot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive care medicine* 2004;30:811-6.
26. Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive care medicine* 2015;41:77-85.
27. Chang KC, Unsinger J, Davis CG, et al. Multiple triggers of cell death in sepsis: death receptor and mitochondrial-mediated apoptosis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2007;21:708-19.

28. Prakash PS, Caldwell CC, Lentsch AB, Pritts TA, Robinson BR. Human microparticles generated during sepsis in patients with critical illness are neutrophil-derived and modulate the immune response. *The journal of trauma and acute care surgery* 2012;73:401-6; discussion 6-7.
29. Clemmer TP, Fisher CJ, Jr., Bone RC, Slotman GJ, Metz CA, Thomas FO. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Critical care medicine* 1992;20:1395-401.
30. Kraut JA, Madias NE. Lactic Acidosis: Current Treatments and Future Directions. *Am J Kidney Dis* 2016;68:473-82.
31. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Critical care medicine* 2015;43:567-73.
32. Santolaria F. [Indicators of sepsis severity]. *Medicina clinica* 2003;121:378-80.
33. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock* 2009;31:146-50.
34. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;50:40-8.
35. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodriguez-Bano J, Salavert-Lleti M. [Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica* 2007;25:111-30.
36. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Critical care medicine* 2004;32:992-7.
37. Feldman C, Alanee S, Yu VL, et al. Severity of illness scoring systems in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: implications for the intensive care unit care. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2009;15:850-7.
38. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *The Journal of infectious diseases* 1983;148:57-62.

39. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014;189:1204-13.
40. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002;34:1431-9.
41. Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1997;24:387-95.
42. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of internal medicine* 2002;137:791-7.
43. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;39:309-17.
44. Cobo Martinez F, Manchado Manas P. [Nosocomial bacteremia: epidemiology and current antimicrobial drugs resistances]. *Revista clinica espanola* 2005;205:108-12.
45. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive care medicine* 2014;40:839-45.
46. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Critical care medicine* 2006;34:2588-95.
47. Labelle A, Juang P, Reichley R, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment*. *Critical care medicine* 2012;40:2016-21.
48. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2007;59:401-6.

49. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infection* 1996;24:426-32.
50. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180:861-6.
51. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Critical care medicine* 2011;39:2066-71.
52. Schorr CA, Zanotti S, Dellinger RP. Severe sepsis and septic shock: management and performance improvement. *Virulence* 2014;5:190-9.
53. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Critical care medicine* 2018;46:997-1000.
54. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2001;345:1368-77.
55. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive care medicine* 2010;36:222-31.
56. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Critical care medicine* 2015;43:3-12.
57. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005;49:3640-5.
58. Kumar A. Systematic Bias in Meta-Analyses of Time to Antimicrobial in Sepsis Studies. *Critical care medicine* 2016;44:e234-5.
59. Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive care medicine* 2004;30:1327-33.
60. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, Larone DH, Eachempati SR. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surgical infections* 2005;6:41-54.
61. Lee CC, Lee CH, Hong MY, Tang HJ, Ko WC. Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia. *Critical care* 2017;21:119.

62. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Critical care* 2016;20:160.
63. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine* 2003;348:1546-54.
64. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama* 2014;311:1308-16.
65. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical care medicine* 2007;35:1244-50.
66. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine* 2006;34:344-53.
67. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Critical care medicine* 2010;38:1276-83.
68. Pavon A, Binquet C, Kara F, et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Critical care medicine* 2013;41:2600-9.
69. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *Jama* 2014;312:90-2.
70. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical microbiology reviews* 2007;20:133-63.
71. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infectious disease clinics of North America* 2006;20:485-506.
72. Bulawa CE, Miller DW, Henry LK, Becker JM. Attenuated virulence of chitin-deficient mutants of *Candida albicans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995;92:10570-4.
73. Buurman ET, Westwater C, Hube B, Brown AJ, Odds FC, Gow NA. Molecular analysis of CaMnt1p, a mannosyl transferase important for adhesion and virulence of *Candida albicans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95:7670-5.
74. Masuoka J. Surface glycans of *Candida albicans* and other pathogenic fungi: physiological roles, clinical uses, and experimental challenges. *Clinical microbiology reviews* 2004;17:281-310.

75. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. Candida albicans secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR 2003;67:400-28, table of contents.
76. De Bernardis F, Muhlschlegel FA, Cassone A, Fonzi WA. The pH of the host niche controls gene expression in and virulence of Candida albicans. *Infection and immunity* 1998;66:3317-25.
77. Chen YL, Brand A, Morrison EL, et al. Calcineurin controls drug tolerance, hyphal growth, and virulence in Candida dubliniensis. *Eukaryotic cell* 2011;10:803-19.
78. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine* 2002;81:425-33.
79. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *The New England journal of medicine* 2016;374:794-5.
80. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infectious disease clinics of North America* 2016;30:103-24.
81. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *The New England journal of medicine* 2014;370:1198-208.
82. de Groot PW, Bader O, de Boer AD, Weig M, Chauhan N. Adhesins in human fungal pathogens: glue with plenty of stick. *Eukaryotic cell* 2013;12:470-81.
83. Mencacci A, Cenci E, Bistoni F, et al. Specific and non-specific immunity to Candida albicans: a lesson from genetically modified animals. *Research in immunology* 1998;149:352-61; discussion 517-9.
84. Lavigne LM, Schopf LR, Chung CL, Maylor R, Sypek JP. The role of recombinant murine IL-12 and IFN-gamma in the pathogenesis of a murine systemic Candida albicans infection. *Journal of immunology* 1998;160:284-92.
85. Spellberg BJ, Ibrahim AS, Avenissian V, et al. The anti-Candida albicans vaccine composed of the recombinant N terminus of Als1p reduces fungal burden and improves survival in both immunocompetent and immunocompromised mice. *Infection and immunity* 2005;73:6191-3.
86. Gomez J, Banos V, Simarro E, et al. [Nosocomial fungemias in a general hospital. Epidemiology and prognostic factors. Prospective study 1993-1998]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica* 2001;19:304-7.
87. Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial Candida infections. *Chest* 2003;123:500S-3S.

88. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive care medicine* 2015;41:1601-10.
89. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54:1110-22.
90. Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive care medicine* 2005;31:393-400.
91. Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, et al. *Candida* colonisation as a source for candidaemia. *The Journal of hospital infection* 2009;72:9-16.
92. 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. *Critical care* 2011;15:R287.
93. Nolla-Salas TA. Infección nosocomial. Concepto, prevención y tratamiento. *Infecciones producidas por hongos. SEIMUC* 1994:195-204.
94. Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* 1969;1:598-9.
95. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal of clinical microbiology* 2005;43:1829-35.
96. Bliss JM, Basavegowda KP, Watson WJ, Sheikh AU, Ryan RM. Vertical and horizontal transmission of *Candida albicans* in very low birth weight infants using DNA fingerprinting techniques. *The Pediatric infectious disease journal* 2008;27:231-5.
97. Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, Stronati M, Farina D. *Candida* colonization in the nursery. *Jornal de pediatria* 2012;88:187-90.
98. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55:561-6.
99. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Bouza E, Guinea J. [Use of molecular typing tools for the study of hospital outbreaks of candidemia]. *Revista iberoamericana de micología* 2014;31:97-103.
100. Bouza E, Alcalá L, Muñoz P, et al. Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? *Clinical microbiology and infection : the*

official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2013;19:E129-35.

101. Hernandez-Castro R, Arroyo-Escalante S, Carrillo-Casas EM, et al. Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care workers source. *European journal of pediatrics* 2010;169:783-7.

102. van Asbeck EC, Huang YC, Markham AN, Clemons KV, Stevens DA. *Candida parapsilosis* fungemia in neonates: genotyping results suggest healthcare workers hands as source, and review of published studies. *Mycopathologia* 2007;164:287-93.

103. Soloviev DA, Jawhara S, Fonzi WA. Regulation of innate immune response to *Candida albicans* infections by alphaMbeta2-Pra1p interaction. *Infection and immunity* 2011;79:1546-58.

104. Naglik JR, Richardson JP, Moyes DL. *Candida albicans* pathogenicity and epithelial immunity. *PLoS pathogens* 2014;10:e1004257.

105. Garcia-Vidal C, Carratala J. [Pathogenesis of invasive fungal infections]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2012;30:151-8.

106. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2012;73:45-8.

107. Lewis RE. Overview of the changing epidemiology of candidemia. *Current medical research and opinion* 2009;25:1732-40.

108. Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Current infectious disease reports* 2005;7:429-39.

109. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PloS one* 2013;8:e59373.

110. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *International journal of antimicrobial agents* 2008;32 Suppl 2:S87-91.

111. Borges Sa M. [Up-date on the treatment of serious fungal infections]. *Revista espanola de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia* 2008;21 Spec No 1:14-25.

112. Mayr A, Aigner M, Lass-Flörl C. Anidulafungin for the treatment of invasive candidiasis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011;17 Suppl 1:1-12.

113. Canton E, Viudes A, Peman J. [Systemic nosocomial infection by yeasts]. *Revista iberoamericana de micologia* 2001;18:51-5.

114. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1995;20:1526-30.
115. Vazquez JA, Sanchez V, Dmuchowski C, Dembry LM, Sobel JD, Zervos MJ. Nosocomial acquisition of *Candida albicans*: an epidemiologic study. *The Journal of infectious diseases* 1993;168:195-201.
116. Quindos G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Revista iberoamericana de micología* 2014;31:42-8.
117. Bassetti M, Merelli M, Righi E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *Journal of clinical microbiology* 2013;51:4167-72.
118. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2014;20:O245-54.
119. Fridkin SK. Candidemia is costly--plain and simple. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;41:1240-1.
120. Peman J, Canton E, Linares-Sicilia MJ, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in pediatric patients: a Spanish multicenter prospective survey. *Journal of clinical microbiology* 2011;49:4158-63.
121. Cervera C. [Candidemia and invasive candidiasis in the adult: clinical forms and treatment]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2012;30:483-91.
122. Bassetti M, Righi E, Tumbarello M, Di Biagio A, Rosso R, Viscoli C. *Candida* infections in the intensive care unit: epidemiology, risk factors and therapeutic strategies. *Expert review of anti-infective therapy* 2006;4:875-85.
123. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Morris AJ, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *The American journal of medicine* 1996;100:617-23.
124. Rocco TR, Reinert SE, Simms HH. Effects of fluconazole administration in critically ill patients: analysis of bacterial and fungal resistance. *Archives of surgery* 2000;135:160-5.
125. Nieto MC, Telleria O, Cisterna R. Sentinel surveillance of invasive candidiasis in Spain: epidemiology and antifungal susceptibility. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2015;81:34-40.

126. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2016;85:200-4.
127. Swinne D, Watelle M, Suetens C, Mertens K, Fonteyne PA, Nolard N. A one-year survey of candidemia in Belgium in 2002. *Epidemiology and infection* 2004;132:1175-80.
128. Marco F, Danes C, Almela M, et al. Trends in frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2003;46:259-64.
129. Weems JJ, Jr., Chamberland ME, Ward J, Willy M, Padhye AA, Solomon SL. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *Journal of clinical microbiology* 1987;25:1029-32.
130. Samra Z, Yardeni M, Peled N, Bishara J. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in a tertiary medical center in Israel. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2005;24:592-5.
131. Trofa D, Gacser A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clinical microbiology reviews* 2008;21:606-25.
132. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS microbiology reviews* 2012;36:288-305.
133. De Rosa FG, Corcione S, Filippini C, et al. The Effect on mortality of fluconazole or echinocandins treatment in candidemia in internal medicine wards [corrected]. *PloS one* 2015;10:e0125149.
134. Fernandez-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2014;58:1413-21.
135. Fortun J, Martin-Davila P, Gomez-Garcia de la Pedrosa E, et al. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *The Journal of infection* 2012;65:64-70.
136. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. *Candidaemia* in Europe: epidemiology and resistance. *International journal of antimicrobial agents* 2006;27:359-66.

137. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54:3149-54.
138. Oxman DA, Chow JK, Frenzl G, et al. Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is Candida speciation predictive of the susceptibility pattern? *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010;65:1460-5.
139. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999;28:1071-9.
140. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *The American journal of medicine* 1998;104:238-45.
141. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008;112:2493-9.
142. Riddell Jt, Kauffman CA. The evolution of resistant *Candida* species in cancer centers: implications for treatment and prophylaxis. *Cancer* 2008;112:2334-7.
143. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *Journal of clinical microbiology* 2005;43:5848-59.
144. Fortun J, Gioia F. Invasive candidiasis in the neutropenic patient. *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia* 2017;30 Suppl 1:22-5.
145. Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. Risk factors and outcome for nosocomial breakthrough candidaemia. *The Journal of infection* 2006;52:216-22.
146. Koh AY, Kohler JR, Coggshall KT, Van Rooijen N, Pier GB. Mucosal damage and neutropenia are required for *Candida albicans* dissemination. *PLoS pathogens* 2008;4:e35.
147. 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. *Critical care* 2009;13:R156.
148. Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream infections due to *Candida* species in the intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;41 Suppl 6:S389-93.

149. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014;5:161-9.
150. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A, French Candidemia Study G. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2002;8:405-12.
151. Swindell K, Lattif AA, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Parenteral lipid emulsion induces germination of *Candida albicans* and increases biofilm formation on medical catheter surfaces. *The Journal of infectious diseases* 2009;200:473-80.
152. Gomez J, Garcia-Vazquez E, Espinosa C, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: prognostic factors and impact of early empiric treatment on outcome (2002-2005). *Medicina clinica* 2010;134:1-5.
153. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Annals of surgery* 1994;220:751-8.
154. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive care medicine* 2014;40:1429-48.
155. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. *Burns* 2011;37:181-95.
156. 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. *Anesthesia and analgesia* 2008;106:523-9, table of contents.
157. Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli FJ, del Castillo M. [*Candida*: epidemiology and risk factors for non-*albicans* species]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica* 2013;31:380-4.
158. Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M, et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011;17 Suppl 5:1-12.
159. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.
160. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Journal of microbiology* 2005;43 Spec No:65-84.
161. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for *Candida* blood stream infections. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2009;64:402-7.

162. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive care medicine* 2009;35:55-62.
163. Horvath LL, George BJ, Hospenthal DR. Detection of fifteen species of *Candida* in an automated blood culture system. *Journal of clinical microbiology* 2007;45:3062-4.
164. Gadea I, Cuenca-Estrella M, Infeccion Fungica I, Estudio de la Infeccion en el T, Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia C. [Guidelines for fungal diagnoses and antifungal sensitivity studies]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2004;22:32-9.
165. Bodey GP. Fungal infections complicating acute leukemia. *Journal of chronic diseases* 1966;19:667-87.
166. Hart PD, Russell E, Jr., Remington JS. The compromised host and infection. II. Deep fungal infection. *The Journal of infectious diseases* 1969;120:169-91.
167. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56:1284-92.
168. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18 Suppl 7:9-18.
169. Chiarini A, Palmeri A, Amato T, Immordino R, Distefano S, Giammanco A. Detection of bacterial and yeast species with the Bactec 9120 automated system with routine use of aerobic, anaerobic, and fungal media. *Journal of clinical microbiology* 2008;46:4029-33.
170. Horvath LL, George BJ, Murray CK, Harrison LS, Hospenthal DR. Direct comparison of the BACTEC 9240 and BacT/ALERT 3D automated blood culture systems for *Candida* growth detection. *Journal of clinical microbiology* 2004;42:115-8.
171. Gherna M, Merz WG. Identification of *Candida albicans* and *Candida glabrata* within 1.5 hours directly from positive blood culture bottles with a shortened peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization protocol. *Journal of clinical microbiology* 2009;47:247-8.
172. Spanu T, Posteraro B, Fiori B, et al. Direct maldi-tof mass spectrometry assay of blood culture broths for rapid identification of *Candida* species causing bloodstream infections: an observational study in two large microbiology laboratories. *Journal of clinical microbiology* 2012;50:176-9.

173. Ayats J, Martin-Mazuelos E, Peman J, et al. [Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) guidelines for the diagnosis of invasive fungal infections. 2010 update]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2011;29:39 e1-15.
174. Gurgui M, Cuenca-Estrella M. [Current status of invasive fungal infections. New diagnostic techniques and antifungal agents]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2008;26 Suppl 14:1-6.
175. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54:1240-8.
176. Pini P, Bettua C, Orsi CF, et al. Evaluation of serum (1 → 3)-beta-D-glucan clinical performance: kinetic assessment, comparison with galactomannan and evaluation of confounding factors. *Infection* 2015.
177. Martinez-Jimenez MC, Munoz P, Valerio M, et al. *Candida* biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2015;70:2354-61.
178. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference on Infections in Leukemia G. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Critical care* 2010;14:R222.
179. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical microbiology* 2011;49:665-70.
180. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;60:892-9.
181. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18026.
182. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *Journal of clinical microbiology* 2006;44:1782-7.
183. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *The Journal of hospital infection* 2004;57:8-13.
184. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, 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 medicine* 1997;23:23-30.

185. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, et al. Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. *PloS one* 2016;11:e0153247.
186. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54:1739-46.
187. Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2008;29:198-210.
188. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by Broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *Journal of clinical microbiology* 2003;41:1440-6.
189. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362:1142-51.
190. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *The New England journal of medicine* 2006;355:1154-9.
191. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18 Suppl 7:19-37.
192. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *Journal of clinical microbiology* 2008;46:150-6.
193. Garcia-Effron G, Katiyar SK, Park S, Edlind TD, Perlin DS. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2008;52:2305-12.
194. Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol* 2003;11:272-9.
195. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48:503-35.
196. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine* 2007;356:2472-82.

197. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003;36:1221-8.
198. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;38:161-89.
199. Oude Lashof AM, Donnelly JP, Meis JF, van der Meer JW, Kullberg BJ. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2003;22:43-8.
200. 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. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2015.
201. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;45:883-93.
202. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine* 2002;347:2020-9.
203. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;62:e1-50.
204. Rodríguez-Adrian LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, Miller JW, Garcia CA, Rex JH. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology. *Medicine* 2003;82:187-202.
205. Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;53:262-8.
206. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366:1435-42.

207. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Archives of internal medicine* 1995;155:2429-35.
208. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Improving survival of patients with candidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2005;37:111-20.
209. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Critical care medicine* 2008;36:2967-72.
210. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1995;21:994-6.
211. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002;34:591-9.
212. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;51:295-303.
213. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;49:1-45.
214. De Rosa FG, Trecarichi EM, Montrucchio C, et al. Mortality in patients with early- or late-onset candidaemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68:927-35.
215. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. Extended Prevalence of Infection in ICUSGoI. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Critical care medicine* 2011;39:665-70.
216. Presterl E, Daxbock F, Graninger W, Willinger B. Changing pattern of candidaemia 2001-2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2007;13:1072-6.
217. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berre J, Salmon I, Vincent JL. Post mortem examination in the intensive care unit: still useful? *Intensive care medicine* 2004;30:2080-5.

218. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *The New England journal of medicine* 2015;373:1445-56.
219. Strollo S, Lionakis MS, Adjemian J, Steiner CA, Prevots DR. Epidemiology of Hospitalizations Associated with Invasive Candidiasis, United States, 2002-2012(1). *Emerg Infect Dis* 2016;23:7-13.
220. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1995;20:1531-4.
221. Falagas ME, Kopterides P, Siempos, II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infection among critically ill patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006;43:389; author reply -90.
222. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Archives of internal medicine* 1988;148:2642-5.
223. Blot SI, Vandewoude KH. Estimating attributable mortality of candidemia: clinical judgement vs matched cohort studies. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2003;22:132-3; author reply 4.
224. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237-48.
225. Schelenz S, Gransden WR. Candidaemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. *Mycoses* 2003;46:390-6.
226. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, et al. Epidemiology and Risk Factors for Echinocandin Nonsusceptible *Candida glabrata* Bloodstream Infections: Data From a Large Multisite Population-Based Candidemia Surveillance Program, 2008-2014. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv163.
227. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55:532-8.
228. Clancy CJ, Nguyen MH. Emergence of *Candida auris*: An International Call to Arms. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017;64:141-3.
229. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and

Epidemiological Analyses. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2017;64:134-40.

230. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. The New England journal of medicine 2003;348:138-50.

231. Ostrosky-Zeichner L. Clinical prediction rules for invasive candidiasis in the ICU: ready for prime time? Critical care 2011;15:189.

232. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. Chest 2003;124:2244-55.

233. 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. Medical mycology 2005;43:235-43.

234. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:271-6.

235. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. Chest 2011;140:1177-83.

236. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. Critical care 2011;15:R198.

237. Playford EG, Lipman J, Kabir M, et al. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. Intensive care medicine 2009;35:2141-5.

238. Peman J, Zaragoza R. [Towards an early diagnosis of invasive candidiasis in the critically ill patient]. Revista iberoamericana de micología 2012;29:71-5.

239. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Critical care medicine 2006;34:730-7.

240. Leroy G, Lambiotte F, Thevenin D, et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. Annals of intensive care 2011;1:50.

241. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, 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. Critical care medicine 2009;37:1624-33.

242. Falcone M, Tiseo G, Tascini C, et al. Assessment of risk factors for candidemia in non-neutropenic patients hospitalized in Internal Medicine wards: A multicenter study. *Eur J Intern Med* 2017;41:33-8.
243. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *Journal of clinical microbiology* 2013;51:841-8.
244. Modol Deltell JM, Sabria M. [Bacteremia: prediction models]. *Medicina clinica* 2004;123:255-6.
245. Guimaraes T, Nucci M, Mendonca JS, et al. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int J Infect Dis* 2012;16:e442-7.
246. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:347-65.
247. Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. *Clinical chemistry* 2013;59:462-5.
248. Copas JB. Using regression models for prediction: shrinkage and regression to the mean. *Stat Methods Med Res* 1997;6:167-83.
249. Harrel FEJ. General Aspects of Fitting Regression Models. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. In: York SSiSn, ed.2001:11-40.
250. Hedges LV. Effect Sizes in Nested Designs. *The Handbook of Research Synthesis*. 2nd ed2009. 2009:337-56.
251. Moons KG, Kengne AP, Woodward M, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart* 2012;98:683-90.
252. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart* 2012;98:691-8.
253. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013;19:E281-4.

254. Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, Rosin C, Maurel C, Borelli M. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging Clin Exp Res* 2015;27:131-7.
255. Tascini C, Falcone M, Bassetti M, et al. Candidemia in Patients with Body Temperature Below 37 degrees C and Admitted to Internal Medicine Wards: Assessment of Risk Factors. *The American journal of medicine* 2016;129:1330 e1- e6.
256. Cheng YR, Lin LC, Young TG, Liu CE, Chen CH, Tsay RW. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:155-61.
257. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Candida species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *The Journal of hospital infection* 2011;77:157-61.
258. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2014;20:O50-7.
259. Tang HJ, Liu WL, Lin HL, Lai CC. Epidemiology and prognostic factors of candidemia in cancer patients. *PloS one* 2014;9:e99103.
260. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E, Manso E, Candidemia Study G. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection* 2016;44:205-13.
261. van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:453-9.
262. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection*. *Critical care medicine* 2012;40:813-22.
263. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, et al. The association between anatomic site of Candida colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2006;55:293-301.
264. Hollenbach E. To treat or not to treat--critically ill patients with candiduria. *Mycoses* 2008;51 Suppl 2:12-24.
265. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infections--treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;52 Suppl 6:S457-66.

266. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM, et al. Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. *Nat Med* 2015;21:808-14.
267. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003;31:752-7.
268. Luzzati R, Cavinato S, Giangreco M, et al. Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial candidemia in elderly patients: a matched case-control study. *Mycoses* 2013;56:664-71.
269. Amrutkar PP, Rege MD, Chen H, LaRocco MT, Gentry LO, Garey KW. Comparison of risk factors for candidemia versus bacteremia in hospitalized patients. *Infection* 2006;34:322-7.
270. Ge X, Cavallazzi R, Li C, Pan SM, Wang YW, Wang FL. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;3:CD004084.
271. Uzun O, Ascioğlu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1713-7.
272. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-63.
273. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
274. Interpreting Cohen's d effect size an interactive visualization. 2014. (Accessed 11/26/2015, at <http://rpsychologist.com/d3/cohend/>.)
275. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:445-52.
276. Nunes CZ, Marra AR, Edmond MB, da Silva Victor E, Pereira CA. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with *Candida albicans* bloodstream infection. *BMC Infect Dis* 2013;13:486.
277. Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Clinical impact of time to positivity for *Candida* species on mortality in patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2890-7.
278. Hii IM, Chang HL, Lin LC, et al. Changing epidemiology of candidemia in a medical center in middle Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:306-15.
279. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney

disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.

280. Harrell FE, Jr. General Aspects of Fitting Regression Models. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. 2001 ed: Springer New York; 2001:11-40.

281. Hedges LV. Effect Sizes in Nested Designs. *The Handbook of Research Synthesis*. 2nd ed 2009:337-56.

282. Steyerberg EW. Overfitting and optimism in prediction models. . *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*: Springer New York; 2009:83-100.

283. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E, Manso E, Candidemia Study G. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection* 2015.

284. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:1695-703.

285. Tang HJ, Liu WL, Lin HL, Lai CC. Epidemiology and prognostic factors of candidemia in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int* 2014.

286. Harris AD, Castro J, Sheppard DC, Carmeli Y, Samore MH. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1999;29:926-8.

287. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:609-22.

288. Viale P. *Candida* colonization and candiduria in critically ill patients in the intensive care unit. *Drugs* 2009;69 Suppl 1:51-7.

289. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Kiriakidou KG, Siampili EP, Samonis G, Falagas ME. Candidaemia: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in immunocompetent critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:289-92.

290. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:602-7.

291. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;30:782-800.

292. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.

293. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. New York, NY: Routledge Academic; 1988.

12. ANEXO

- **Anexo:** Ruiz-Ruigómez, M, Dueñas, C, Hernandez, C, et al. Clinical predictors of candidemia in medical non-neutropenic, non-ICU patients. The CaMed score. *Int J Clin Pract.* 2018; 72:e13275. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13275>

Anexo 1. Ruiz-Ruigómez, M, Dueñas, C, Hernandez, C, et al. Clinical predictors of candidemia in medical non-neutropenic, non-ICU patients. The CaMed score. *Int J Clin Pract.* 2018; 72:e13275. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13275>

Ruiz-Ruigómez, M, Dueñas, C, Hernandez, C, et al. Clinical predictors of candidemia in medical non-neutropenic, non-ICU patients. The CaMed score. *Int J Clin Pract.* 2018; 72:e13275. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13275>

Clinical Predictors of Candidemia in medical non-neutropenic, non-ICU Patients. The CaMed score

María Ruiz-Ruigómez^{1,7*}, Carlos Dueñas², Cristina Hernandez³, David Vinuesa⁴, Nieves M Coronado-Álvarez¹, Vera Portillo-Tuñón², Cristina Cardozo³, Leopoldo Muñoz-Medina⁴, Rebeca Cabo-Magadán², Juan D. Luna⁵, Josep Mensa³, Parra-Ruiz J.^{1,6}

¹Laboratorio de Investigación Anti Microbiana. Hospital Inmaculada. Grupo HLA SLU Granada.

²Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Asistencial Universitario. Burgos.

³Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clinic. Barcelona.

⁴Servicio de Enfermedades Infecciosas. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

⁵Departamento de Estadística. Universidad de Granada. Spain

⁶Servicio de Medicina Interna. Hospital Inmaculada. Grupo HLA SLU Granada

⁷Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Corresponding author: María Ruiz-Ruigómez. Email: rryruiz@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Candida species are the leading cause of invasive fungal infections in hospitalized patients and are the fourth most common isolates recovered from patients with bloodstream infection. Few data exist on risk factors for candidemia in non-ICU patients. We performed a population based case-control study to evaluate the main predictors for candidemia in non-ICU patients.

Methods and findings: We included all non-neutropenic, non-critically ill and non-surgical adult patients with candidemia between January 2010 and June 2014. Patients with positive, non-candidal blood culture obtained at the same day (\pm 2 days) were selected as controls. Cases and controls were matched according to hospital ward and clinical characteristics. Risk factors for candidemia were identified through a logistic regression. We included 56 candidemic and 512 bacteriemic non-candidemic patients. Most of candidemic patients (52) had received antibiotics prior to candidemia. Among them, the 30-day mortality rate was 34% (19/56). Multivariate analysis identified female sex, prior use of steroids, prior use of antibiotics, total parenteral nutrition and urinary catheterization as independent predictors of candidemia. To develop the CaMed score we rounded up weights of different risk factors as follows; total parenteral nutrition (+2), prior antibiotic therapy (+5), each of the other risk factors (+1). A score \geq 7 identified patients at high risk of candidemia ($p < 0.001$; RR 29.805; CI95% 10.652-83.397; sensitivity 79.2, specificity 82.6%, Youden index 0,62).

Conclusions: Our set of easy independent predictors of candidemia in non-neutropenic, non-ICU, non-surgical patients provide a rationale for early initiation of antifungals and could reduce candidemia-related mortality.

What is already known about this topic?

Candida is today the fourth microorganism most frequently isolated in blood cultures in our environment, also being associated with a very high mortality. The delay in clinical suspicion (absence of specific signs or symptoms in the advanced and disseminated disease) and in diagnosis (low profitability of the blood cultures) inevitably leads to a delay in the initiation of specific antifungal treatment. As it has been shown by other authors, starting appropriate treatment 48 hours after diagnosis doubles mortality due to candidemia. Therefore an early identification of patients at risk of presenting candidemia is crucial to generate a timely and appropriate diagnostic and therapeutic approach, since it could result in a decrease in mortality.

Until now there is no agreement on which is the most accurate method to predict invasive candidiasis. Different groups have developed predictive algorithms for candidaemia in which both clinical and microbiological factors are considered and which aim to highlight those situations in which the clinician should suspect a probable candidemia and therefore consider the initiation of treatment.

All these scores, as well as the greater number of candidemia studies, have focused on the critical non-neutropenic patient, the neutropenic hematologic patient and the solid organ recipient patient (TOS). However, in the last few years a striking increase in candidemia in non-neutropenic patients and in non-ICU patients has been reported.

Patients admitted to medical services collect multiple risk factors for invasive candidiasis and develop the infection in a setting quite different from those mentioned above. This group of patients represent an important reservoir of candidemia with an incidence of 24-57% and a mortality of 40-50%, much higher than that of patients admitted to other services.

What does this article add?

This work aims to fill an empty gap trying to elaborate a predictive score for non-neutropenic, non-ICU-patients who are at risk for invasive candidiasis. In order to understand new or different risk factors associated to candidemia in IMWs in different countries such as Spain.

Patients admitted to medical services and in specially those admitted to Internal Medicine have particular clinical and epidemiological characteristics. They are an increasingly aging population with a greater number of comorbidities. Because of this, this population has a lower capacity to respond to stress and therefore a greater susceptibility to infections including invasive candidiasis. For all this, in general, the income is prolonged, requiring treatments that in many cases include antibiotic therapy, intravenous treatment and therefore channeling of vascular accesses, urinary catheterization ... The high complexity of these patients means that their management is deficient both in the diagnostic process and in the initiation of antifungal treatment when necessary.

We have identified risk factors of candidemia among non-ICU and non-neutropenic patients, for which few data is available. We performed a population based case-control study to evaluate the main predictor factors for candidemia in this population. We identified a set of easy independent predictors of candidemia in non-neutropenic, non-ICU, non-surgical patients and we used these to build up an easy to perform score. This score provides a rationale for early initiation of antifungals and could reduce candidemia-related mortality. Our score is easy to perform at patient bed side allowing physicians to discriminate patients at high risk, and therefore improving timing of initiation of antifungal therapy and preventing excessive usage of antifungal drugs in those patients with no risk factors.

Introduction

The incidence of candidemia has increased significantly in the preceding 10-20 years, and *Candida* spp. has become the fourth most common pathogen isolated in blood cultures in US[43,133] and one of the ten most frequently isolated pathogens in Europe[110].

Candidemia is a life-threatening infection with crude mortality rates above 40% in most studies[117,275]. In addition, if antifungal therapy is not delivered within the first 24 h, mortality for candidemia doubles [45,57,159,186,276,277]. Despite this well-known characteristics, up to 70% of patients with candidemia do not receive empirical antifungal therapy within 24h from the time blood sample is obtained for culture[159].

Because of the increase frequency and mortality among patients with invasive candidiasis several authors have developed predictive scores to identify patients at higher risk [239,256-258]. All these scores, as well as the greater number of candidemia studies, have focused on the critical non-neutropenic patient, neutropenic hematologic patient and the solid organ recipient patient (TOS).

In recent years an increase in prevalence of candidemia in non-neutropenic and non-ICU patients has been reported [117,277,278]. To our knowledge, no predictive scores exist for non-neutropenic, non-ICU patients who are at risk for invasive candidiasis. Identification of patients at higher risk for candidemia would allow to recognize early patients at risk of candidemia and decrease the delay in the beginning of an adequate treatment.

The aim of our study was to identify specific risk factors for nosocomial candidemia in non-neutropenic, non-ICU patients.

Methods

Design

This was a retrospective, case-control, observational, multicenter study performed in three large tertiary care hospitals in Spain between January 2010 and June 2014. The local Research Ethic Board of the main Institution approved the study protocol.

All non-neutropenic, non-critically ill and non-surgical patients aged 18 years or older with candidemia during the study period were included. Patients were identified through retrospective review of clinical charts and data were recorded using case report forms designed specifically for this study.

The following data were collected: age, gender, comorbidities, presence and duration of risk factors for candidemia, antifungal treatment, and time to initiation of antifungal treatment, persistence of candidemia and 30-day mortality. Neutropenia, ICU admission and any surgical procedure prior to candidemia were exclusion criteria.

Patients receiving any anti diabetic drug were considered to have diabetes mellitus. Patients with confirmed post-bronchodilator FEV₁/FVC ratio less than 0.7 were considered as having chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [246]. Finally, patients with a glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m² for ≥ 3 months were considered to have chronic renal failure[279].

Other risk factors recorded were: central venous catheter, total parenteral nutrition, nasogastric tube for enteral nutrition, urinary catheterization, antibiotic treatment (being on antibiotic treatment prior to candidemia, for at least three days), hemodialysis and use of steroids (> 10 mg of prednisone daily for at least 4 weeks or > 300 mg in the month prior to the presence of candidemia).

Patients with blood cultures obtained the same day (± 2 days) and no evident source of infection were used as controls for risk factor identification. Patients were then classified into two groups: proven candidemic, and non-candidemic patients.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean (standard deviation). Quantitative variables between groups were compared by unpaired t test or Wilcoxon rank-sum test as appropriate. Categorical variables were compared by Chi-squared test or Fisher's exact test. Univariate analysis was used to assess the relationship between the presence or absence of each individual factor and subsequent development of candidemia. Comparisons were made for candidemic and non-candidemic patients.

To estimate the multivariate model, significant variables in the univariate analysis were included in a logistic regression model. A second model was adjusted only with those variables that reached a signification level <0.10, and through a stepwise elimination process (stepwise logistic regression backward reason verisimilitude) a score was obtained. All pairwise interactions were proved using the likelihood ratio test.

Finally, ROC curves were constructed to define the optimal cut-off value of the score. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

All analysis was conducted using Stata 13.1.

Results

The study population consisted of 568 patients, 56 candidemic and 512 non-candidemic patients. Baseline characteristics were compared between candidemic patients group and non-candidemic patients group. Statistical significance was observed for the following variables (candidemic vs. non-candidemic); male sex 41 (73%) vs. 279 (55%), steroid therapy 18 (32%) vs. 67 (13%), antibiotic therapy 52 (93%) vs. 186 (36%), urinary catheter 43 (77%) vs. 267 (52%), nasogastric tube 11 (20%) vs. 47 (9%), central venous catheter 21 (38) vs. 47 (9%), total parenteral nutrition 20 (36%) vs. 34 (7%), mortality 19 (34%) vs. 56 (11%).

Candida albicans was the species most frequently isolated (n=25, 45%), however, globally, non-*albicans* species were more frequent (n=31, 55%).

There were 19 deaths (34%) among patients with candidemia, and 56 deaths (11%) among non-candidemic patients, $p < 0.007$; OR: 4.181 (CI95% 2.252-7.764).

Univariate analysis comparing patients with candidemia with those without candidemia identified the following variables as risk factors for candidemia: male sex, steroid therapy, antibiotic therapy, total parenteral nutrition, central venous catheter, nasogastric tube and urinary catheter.

To identify predictors of candidemia, a regression logistic for candidiasis was adjusted using as covariates: sex, age, diabetes mellitus, renal failure, immunosuppression, cancer, HIV status, use of steroids, prior antibiotics, urinary catheterization, total parenteral nutrition and central line. As mentioned, those variables that reached a significance level $< 0,10$ were included in a second model. In this second model, sex, steroid therapy, total parenteral nutrition, urinary catheterization and prior antibiotic therapy were independently associated with an increased risk for candidemia (Table 1).

We did not detect any significant interaction between covariates, so the model finally adjusted was accepted.

In order to make easier the use of this predictive rule, we derived a discretized rule. We rounded up values of the odds ratios for each of the five binary variables included in the model that were used as scores. Male sex, steroid therapy, and urinary catheterization were given one point, total parenteral nutrition was given 2 points and prior antibiotic therapy was given 5 points.

To validate the discretized rule, a parallel validation process was performed as follows [251,252]:

1^º) The ability to discriminate among patients who would develop candidiasis and those who would not was assessed with C-Index, the area under the ROC curve of the scoring rule to the prognosis of candidiasis[280], and effect sizes [281]. To compare the discriminative validity between two risk algorithms we performed the test for two-correlated C-index.

2^º) Prediction models obtained with multivariable regression analysis are known for overestimating regression coefficients. We used the shrinkage factor proposed by Copas[248] to estimate overfitting of the coefficients of our prediction models. Shrinkage factor, was very close to 1 (0.988), meaning that there was not an overfitting of the regression coefficients (Table 2).

As part of the internal validation process, correction of overfitting in the C-index was computed using bootstrapping of the sample, the model with the obtained C-index, 1000 replicates, and averaging these C-index[280,282].

3º) Calibration, which is the agreement between the observed proportions of candidiasis and the predicted risks, was studied with calibration plots taking deciles of risk (Figure 1).

Calibration graphs show an important agreement (points aligned over principal diagonal) between the observed and predicted probabilities of candidiasis indicating that there was strong agreement between observed and predicted probabilities of candidiasis.

Finally, we identified optimal cut-off value of the score through ROC curves (Figure 2).

A score of ≥ 7 identified patients at high risk of candidemia with 79.2% sensitivity and 82.6% specificity (Youden index 0,62).

Discussion

Our study shows that our new candida score allows identification of those patients with higher risk for candidiasis. Urinary catheterization, reception of steroids, total parenteral nutrition and reception of antibiotics were independent predictors of candidemia in the population studied. A score greater than or equal to 2.5 will identify those patients who benefit the most from initiation of empirical antifungal therapy and so, increasing their chance of survival [57,159]. In a very recently published study, the reported incidence rate of candidemia was 1,5 episodes per 1000 hospital admissions. If we assume this incidence rate of 0,15%, our score would have a negative predictive value of 95,6% with a positive predictive value of 14%[117,283].

Many scores have been developed for neutropenic and non-neutropenic critically ill patients[239,256-258]. However, to the best of our knowledge, there are no prior scores that have addressed this issue in non-critically, non-neutropenic, non-surgical patients. Prevalence and mortality of candidiasis among patients attended in medical wards has been rising in last years, with mortality rates of 35- 50% [258,277,278,284,285], unfortunately, most patients admitted to medical wards do not fit among those included in prior studies that developed and validated scores for prediction of invasive candidiasis, making those predictive scores useless in medical patients.

We believe that the CaMed score is an easy-to-perform score. Prior studies have identified *Candida* species colonization as a risk factor for invasive candidiasis[239,261,262]. Although multifocal weekly surveillance cultures can be performed in some settings like ICU, detection of multifocal candida colonization is impossible to be reliably performed in an internal medicine ward. The fact of identification of urinary catheterization as an independent variable might reflect urinary colonization of those patients[264,265,286,287] which has been proposed as a surrogate marker of high density colonization[288], so we believe that presence of urinary tract catheter reflects the existence of high density colonization.

Reception of prior antibiotic therapy is a well-known risk factor for candida colonization. Despite this, many scores have not included this factor as an independent predictor [234,239]. Dupont et al [267] identified prior use of antibiotics as an independent predictor of candida isolation in peritoneal fluid of patients with

peritonitis. Similar to urinary catheterization, reception of antibiotic might reflect multifocal candida colonization, but opposed to performing multiple samples for culture, identification of those patients on antibiotic therapy is a very easy-to-perform way to identify patients at high risk for candidiasis.

Similar to other authors [239,289] we have not identified central venous catheterization as an independent predictor. Although many authors reported the paramount importance of central venous catheterization in the pathogenesis of candidiasis [256,290], we believe that this factor is a surrogate marker for those with total parenteral nutrition. We identified central venous catheter as an independent predictor in univariate analysis but did not remain in the multivariate analysis, suggesting the existence of an intimate relationship with total parenteral nutrition, the true risk factor for invasive candidiasis[268,269], possibly because lipid emulsions present in total parenteral nutrition increase germination and biofilm production among candida[151].

Femoral catheters might have an increased risk for infection, stenosis and colonization[270] and, in addition, they are not routinely use for total parenteral nutrition, so it is possible that femoral catheters could be an independent predictor. However, the small number of patients with femoral catheters included in our study, and in many other studies, has precluded the possibility of stratification regarding catheter localization. Our objective, mimicking other scores, was to develop an easy-to-perform bedside score simplifying the identification of patients with increased risk for candidemia and thus, improving their clinical management.

Finally, we also have identified prior steroid use as an independent factor. Uzo *et al* identified use of corticosteroids in the previous two weeks to be associated with breakthrough candidemia while on antifungal therapy[271]. Similarly, Ostrosky-Zeichner *et al.* identified any use of steroids in the week prior to invasive candidiasis as an independent predictor [234]. While this can be the most difficult criteria to obtain, we believe that the simplification of having the same risk with daily dosing or total dosing, as described for other prediction criteria for fungal infections[291], will allow for its clinical utility. Many patients at medical wards have steroid treatment because of underlying diseases or acute exacerbations. Those patients are at increased risk for bacterial and fungal infections. The identification of this predictor resembles the propensity of patients on steroid therapy to develop different infections.[272]

We decided to round up the weight of all variables to improve its simplicity and so, to improve its applicability. Similar to candida score, we identify male sex, urinary catheterization, and steroids use, as independent predictors of candidiasis with different OR, but all three were around 3. In contrast OR for total parenteral nutrition was double, and OR for prior antibiotic use was five times greater, so we decide to round up the weight of male sex, urinary catheterization, and steroids use to 1, round up the weight of total parenteral nutrition to 2, and round up the weight of antibiotic use to 5. ROC curves identify 7 as cut off value with the highest sensitivity and specificity, and the best Youden index. This translates into a simple clinical prediction rule. While facing a patient that had received more than three days of antibiotic therapy and parenteral nutrition or have two other risk factors, the odd of having a candidemia is increased ($p < 0.001$; RR 29.805; CI95% 10.652-83.397) and early initiation of antifungal therapy should be considered.

We believe that our score has some important characteristics, above all, its simplicity. Clinical scores must be easy-to-remember and easy-to-perform in order to be useful. There are many examples in the literature. One

of the best examples is the PSI score for pneumonia [292]. While there is no doubt about their predictive capacity, it has been replaced by other score, a much easy-to-remember and easy-to-perform like the CURB-65[273] and, in many places, the latter has been replaced by the shorter version, the CRB-65 because it is simpler and does not need any biochemical data. Similarly, our CaMed score allows for rapid calculation, as all risk factors are easily identifiable and do not include any biochemical or microbiological marker.

Our score also have some limitations; first, its retrospective nature implies some inherent biases like selection bias and misclassification, however, as all candida episodes during a define time period were included, we believe that although there could be some selection bias it has not influenced our results.

Second we identified urinary catheterization as an independent predictor of candidiasis. We acknowledge that urinary catheter might be a confounder factor, identifying patients with urinary candida colonization, which in turn, would be the real independent factor. However, performing routine identification of urinary candida colonization is not reliable in most clinical settings. We admit that many patients have urinary catheters in medical wards, and using this variable as an independent predictor instead of urinary colonization might supra estimate the real prevalence of candida colonization. However, based on the high mortality of candidemia in these patients, we believe that they benefit from early administration of antifungals with a subsequent stewardship.

Finally, we have validated the predictive model with our own sample, which can produce an overfitting of the model. However, to rule out this overfitting, we conducted a shrinkage analysis. This shrinkage factor was so close to 1 (0.988) that an overfitting of regression coefficients could be ruled out. Similarly, the variation of the C index of both, the non-discretized and discretized score was low, suggesting that our score has both internal and external validation (table 2). Finally the Hedge's g value of our score was 1.51 (CI 95% 1.21-1.80) which means that our score has a large effect size[293], and translates in the fact that there is a 86 % chance that a person picked at random from the candidemic group will have a higher score than a person picked at random from the control group (probability of superiority)[274].

Conclusions

We have developed a clinical score for prediction of candidiasis in non-neutropenic, non-critically ill patients. Our score, the CaMed score, relies on four easy parameters that can be collected at bedside for every patient being attended in a medical ward. As other scores, its importance depends on the negative predictive value, preventing excessive usage of antifungal drugs. On the other hand, among those with higher scores, empiric antifungal drug initiation might be wise.

References

1. 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.
2. De Rosa FG, Corcione S, Filippini C, Raviolo S, Fossati L, Montrucchio C, et al. The Effect on mortality of fluconazole or echinocandins treatment in candidemia in internal medicine wards [corrected]. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125149.
3. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 2:S87-91.
4. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(5):445-52.
5. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol*. 2013;51(12):4167-72.
6. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(9):3640-5.
7. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):25-31.
8. Nunes CZ, Marra AR, Edmond MB, da Silva Victor E, Pereira CA. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with *Candida albicans* bloodstream infection. *BMC Infect Dis*. 2013;13:486.
9. Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Clinical impact of time to positivity for *Candida* species on mortality in patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(12):2890-7.

10. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2014;40(6):839-45.
11. 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.
12. Leon 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;34(3):730-7.
13. Cheng YR, Lin LC, Young TG, Liu CE, Chen CH, Tsay RW. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39(2):155-61.
14. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, Pagoni M, Kotsopoulou M, Voulgarelis M, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(1):O50-7.
15. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Lopez J, et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect.* 2011;77(2):157-61.
16. Hii IM, Chang HL, Lin LC, Lee YL, Liu YM, Liu CE, et al. Changing epidemiology of candidemia in a medical center in middle Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(3):306-15.
17. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65.
18. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30.

19. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*. 2012;98(9):691-8.
20. Moons KG, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*. 2012;98(9):683-90.
21. Harrell FE, Jr. General Aspects of Fitting Regression Models. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. Springer Series in Statistics. 2001 ed: Springer New York; 2001. p. 11-40.
22. Hedges LV. Effect Sizes in Nested Designs. *The Handbook of Research Synthesis*. 2nd ed 2009. p. 337-56.
23. Copas JB. Using regression models for prediction: shrinkage and regression to the mean. *Stat Methods Med Res*. 1997;6(2):167-83.
24. Steyerberg EW. Overfitting and optimism in prediction models. . *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. Statistics for Biology and Health: Springer New York; 2009. p. 83-100.
25. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E, Manso E, Candidemia Study G. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection*. 2015.
26. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1695-703.
27. Tang HJ, Liu WL, Lin HL, Lai CC. Epidemiology and prognostic factors of candidemia in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2014.
28. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl JP, Francois A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):813-22.
29. van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(5):453-9.

30. Hollenbach E. To treat or not to treat--critically ill patients with candiduria. *Mycoses*. 2008;51 Suppl 2:12-24.
31. Harris AD, Castro J, Sheppard DC, Carmeli Y, Samore MH. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):926-8.
32. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):609-22.
33. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections--treatment. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 6:S457-66.
34. Viale P. *Candida* colonization and candiduria in critically ill patients in the intensive care unit. *Drugs*. 2009;69 Suppl 1:51-7.
35. 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;26(4):271-6.
36. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003;31(3):752-7.
37. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Kiriakidou KG, Siampili EP, Samonis G, Falagas ME. *Candidaemia*: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in immunocompetent critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(3):289-92.
38. 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;19(8):602-7.
39. Luzzati R, Cavinato S, Giangreco M, Grana G, Centonze S, Deiana ML, et al. Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial candidemia in elderly patients: a matched case-control study. *Mycoses*. 2013;56(6):664-71.
40. Amrutkar PP, Rege MD, Chen H, LaRocco MT, Gentry LO, Garey KW. Comparison of risk factors for candidemia versus bacteremia in hospitalized patients. *Infection*. 2006;34(6):322-7.

41. Swindell K, Lattif AA, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Parenteral lipid emulsion induces germination of *Candida albicans* and increases biofilm formation on medical catheter surfaces. *J Infect Dis.* 2009;200(3):473-80.
42. Ge X, Cavallazzi R, Li C, Pan SM, Wang YW, Wang FL. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD004084.
43. Uzun O, Ascoglu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis.* 2001;32(12):1713-7.
44. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;30(4):782-800.
45. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989;11(6):954-63.
46. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243-50.
47. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-82.
48. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. New York, NY: Routledge Academic; 1988.
49. Magnusson K. Interpreting Cohen's d effect size an interactive visualization 2014 [Available from: <http://rpsychologist.com/d3/cohend/>].

Table 1. Results of multivariate analysis and calculation of CaMed score.

Variable		Coef.	Std. Err.	P> z	OR	OR CI (95%)	
Sex	Female	0			1		
	Male	0.75	0.37	0.044	2.11	1.02	4.36
Steroids	NO	0.00			1.00		
	YES	1.14	0.37	0.002	3.12	1.50	6.47
Prior antibiotics	NO	0.00			1.00		
	YES	2.73	0.54	0	15.29	5.28	44.26
Total parenteral nutrition	NO	0.00			1.00		
	YES	1.92	0.40	0	6.84	3.10	15.08
Urinary catheterization	NO	0.00			1.00		
	YES	1.19	0.40	0.003	3.30	1.51	7.23
Constant		-6.06	0.69	0			

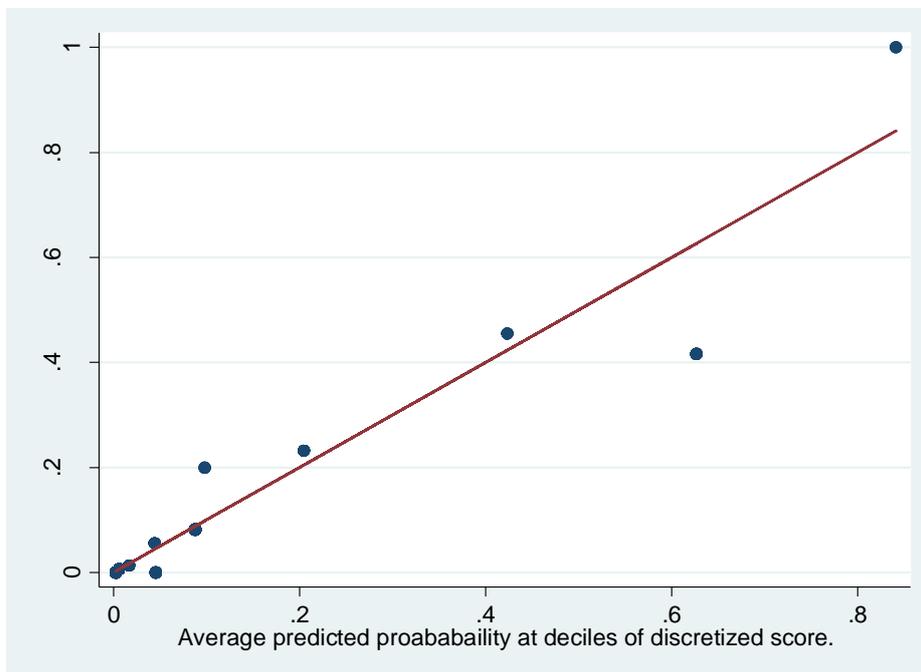
Coef: Logistic regression estimate. Std. Err: Standard error. OR: Odds ratio. CI95%: Confidence interval 95%

Table 2. C-index for the two scores uncorrected and corrected for overfitting.

	Non-corrected for overfitting			Corrected for overfitting		
	C-index	CI(95%)		C-index	CI(95%)	
Predicted probability score of candidiasis	0.883	0.841	0.925	0.861	0.816	0.906
Discretized score of candidiasis	0.880	0.839	0.920	0.837	0.789	0.885

Figure 1. Observed (y-axis) and predicted (x-axis) probabilities of candidiasis. (A) Discretized score and (B) non-discretized score

A



B

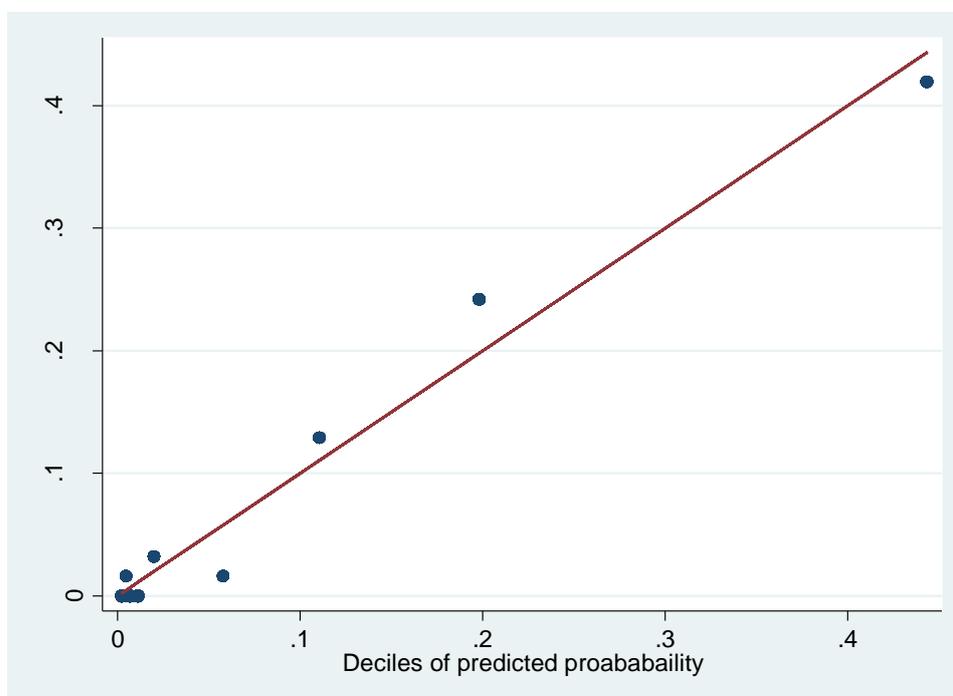


Figure 2. ROC curves for predicted probability (blue) and discretized score (red).

