



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**ESTUDIO DE LAS COMORBILIDADES Y
FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON
CANDIDEMIA**

MARÍA DE LA PAZ VAQUERO HERRERO

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

**Programa de Biociencias: Biología y Clínica del
Cáncer y Medicina Traslacional**

TESIS DOCTORAL

D. MIGUEL MARCOS MARTÍN. PROFESOR TITULAR. DEPARTAMENTO DE
MEDICINA. UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

D. HUGO GUILLERMO TERNAVASIO DE LA VEGA. DOCTOR EN MEDICINA.
LICENCIADO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA. COMPLEJO
ASISTENCIAL DE ZAMORA.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado **“Estudio de las comorbilidades y factores de riesgo en pacientes con candidemia”** que presenta Dña. María de la Paz Vaquero Herrero, ha sido realizado bajo su dirección, y reúne, a su juicio, originalidad y contenido suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al Grado de Doctora por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Salamanca, a 23 de septiembre de 2020.



Fdo: M. Marcos Martín



Fdo: H.G. Ternavasio de la Vega

A mis padres, por su apoyo incondicional y los valores que me han transmitido.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, el profesor Miguel Marcos y el doctor Guillermo Ternavasio, por su confianza y cariño. Porque son excelentes profesores y personas. Porque me han brindado la oportunidad de formarme a su lado. Por la suerte que es tenerlos como referentes. Gracias al apoyo y a la paciencia que han tenido, su generosidad y sus conocimientos, ha salido adelante este trabajo. Sin ellos nada habría sido posible.

A los profesores Francisco Javier Laso Guzmán y Rogelio González Sarmiento, por ofrecerme la oportunidad de emprender este camino y por incentivar la investigación en nuestro centro.

Al profesor Laurent Sailer, por abrir el camino a la investigación en Francia, país que amo y al que me siento muy unida.

Al profesor Alex Soriano, por su colaboración y sus enseñanzas en el campo de las Enfermedades Infecciosas.

A Silvio, el “culpable” principal del inicio de mi viaje en la investigación. Gracias por encender esta luz en mi carrera, por tu ayuda y tu apoyo, por tu cariño y tu humor.

A todo el equipo de bacteriemia y candidemia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, especialmente a María, Fabián, Rebeca y Verónica, por la colaboración indudable en este trabajo y los buenos ratos en los madrugones para los *septic breakfast*.

A Cristina y a Miguel, además de por su ayuda y colaboración, por escucharme en los buenos y sobre todo en los malos momentos. Por ser mis compañeros y amigos, y entender las peculiaridades de la esfera en la que se ha desarrollado este trabajo.

A mis amigas “mi” Marta, Marga, Aida, Elena, Marta, Cris “rubia”, “Bus”, Clau y Cris. Porque me han visto crecer como persona y profesional y comparten conmigo los logros

que con esfuerzo conseguimos. Porque de ellas aprendo cada día y las quiero con todo mi corazón.

A toda mi gran familia, mis tíos y primos y mi yaya. Porque sin ellos yo no soy nada.

A mis hermanos Juan y Miguel, porque son mis ejemplos a seguir y junto con Elena y Eva me han dado los dos tesoros más valiosos. A Adrián y Rodrigo, por ser esos tesoros.

A Emma y Bruno, porque con tan sólo uno de sus abrazos recupero la energía para seguir.

A Guille, por ser el blanco y el negro, como en este texto, el uno sin el otro no tendrían sentido. Por guiarme en el camino de la investigación, desde el primer paso, hasta el umbral de esta meta. Porque con su ayuda, los obstáculos parecen fáciles. Por estar a mi lado y “ponerme las pilas”. Por su amor en las tinieblas y en la claridad.

A mi padre, de quien me viene la inquietud y la curiosidad, el querer ampliar horizontes y mirar más allá. El profesor que todo alumno querría tener. Y yo lo tengo en mi día a día, para aprender el amor por el trabajo y la creatividad que el mundo nos brinda.

A mi madre, de quien he heredado el amor por la Ciencia y quien me ha enseñado el valor del esfuerzo. Porque siempre confía en mí, sin un atisbo de duda. Por su apoyo incondicional en todos los retos de mi vida. Porque es quien más quiero en el mundo.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
1.	Generalidades	3
2.	El género <i>Candida</i>	4
3.	Inmunopatogenia	5
4.	Factores de riesgo	9
5.	Manifestaciones clínicas	9
5.1.	Afectación de piel y mucosas	10
5.2.	Afectación de órganos profundos	13
6.	Candidemia	20
6.1.	Epidemiología de la candidemia	21
6.2.	Comorbilidades	23
6.3.	Factores de riesgo de candidemia	25
6.4.	Consecuencias de la candidemia	27
6.5.	Diagnóstico	29
6.6.	Tratamiento	31
7.	Justificación	33
II.	OBJETIVOS	35
III.	METODOLOGÍA	39
1.	Estudio de comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes con candidemia en Salamanca	41
1.1.	Definición de términos	42
1.2.	Métodos microbiológicos	44
1.3.	Análisis estadístico	45
1.4.	Consideraciones éticas	46
1.5.	Plan de trabajo	47
2.	Estudio de enfermedades autoinmunes sistémicas en pacientes con candidemia	48
IV.	RESULTADOS	51
1.	Características de la muestra	53
1.1.	Epidemiología	53
1.2.	Comorbilidades	54

1.3.	Factores de riesgo de candidemia	55
1.4.	Focos de la candidemia	56
1.5.	Marcadores de gravedad	57
2.	Microbiología	57
3.	Tratamiento	58
4.	Evolución y factores asociados con la mortalidad a 30 días	59
4.1.	Evolución	59
4.2.	Factores asociados con la mortalidad a 30 días	60
5.	Valor como factor pronóstico de las escalas de comorbilidad y gravedad en pacientes con candidemia	65
6.	Modelos predictivos de mortalidad	72
7.	Candidemia en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas	75
7.1.	Características de la muestra, epidemiología y comorbilidades	75
7.2.	Factores de riesgo	78
7.3.	Foco y forma de presentación	78
7.4.	Evolución y mortalidad	79
7.5.	Microbiología y tratamiento	79
V.	DISCUSIÓN	81
1.	Análisis descriptivo de las variables basales de los episodios de candidemia	83
1.1.	Características epidemiológicas principales de los episodios de candidemia en Salamanca	83
1.2.	Comorbilidad y factores de riesgo	86
1.3.	Microbiología de los episodios de candidemia	91
1.4.	Tratamiento	94
2.	Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad	95
2.1.	Aparición de complicaciones	95
2.2.	Análisis descriptivo de la mortalidad	96
2.3.	Análisis multivariable de las escalas de comorbilidad y gravedad como factores de riesgo de mortalidad	97
3.	Candidemia en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas	101
VI.	CONCLUSIONES	107
VII.	CONCLUSIONS	111
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	115
IX.	ANEXOS	141

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Y SIGLAS

ACR / EULAR: *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism*

ADN: ácido desoxirribonucleico

AIC: criterio de información de Akaike, del inglés *Akaike information criterion*

Als3p: secuencia de tipo 3 de aglutinina, del inglés *agglutinin-like sequence 3 protein*

APACHE II: *acute physiology and chronic health evaluation II*

AR: Artritis reumatoide.

ARN: ácido ribonucleico

ASC: proteína moteada asociada a apoptosis, del inglés *apoptosis-associated speck-like protein containing a C-terminal caspase recruitment domain*

BCL10: linfoma de células B / leucemia 10, del inglés *B-cell lymphoma/leukemia 10*

CARD9: proteína 9 que contiene el dominio de reclutamiento de caspasa, del inglés *caspase recruitment domain-containing protein 9*

CAUSA: complejo asistencial universitario de Salamanca

CDS: *chronic disease score*

CID: coagulación intravascular diseminada

CLSI: instituto de estándares clínicos y de laboratorio, del inglés *clinical and laboratory standards institute*

CR3: receptor 3 del complemento, del inglés *complement receptor 3*

CVC: catéter vascular central

DC-SIGN: receptor de lectina C, del inglés *dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin*

DE: desviación estándar

EAS: enfermedad autoinmune sistémica

ECMM: European Confederation of Medical Mycology

EEUU: Estados Unidos

ERK1/2: quinasa regulada por señales extracelulares 1 y 2, del inglés *extracellular signal-regulated kinase 1/2*

ESCMID: *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

FcγR: receptor Fcγ, del inglés *Fcγ receptor*

Her2: factor de crecimiento epidérmico humano, del inglés *human epidermal growth factor receptor 2*

Hwp1p: proteína de pared de las hifas 1, del inglés *hyphal wall protein 1*

IBM: *International Business Machines Corporation*

IC: Intervalo de confianza

ICAM3: molécula de adhesión intracelular 3, del inglés *intercellular adhesion molecule 3*

ICC: índice de comorbilidad de Charlson

ICE-PCS: *international collaboration on endocarditis-prospective cohort study*

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

IFI: infección fúngica invasiva

IFN: interferón

IL: interleucina

IRAK: quinasa asociada al receptor de interleucina-1, del inglés *IL-1 receptor-associated kinase*

IRF3: factor regulador de interferón 3, del inglés *interferon regulatory factor 3*

LES: lupus eritematoso sistémico

MALDI-TOF: desorción/ionización láser asistida por matriz acoplada a un analizador tiempo de vuelo, del inglés

matrix-assisted laser desorption-ionization-time-of-flight

MALT1: proteína 1 de translocación del linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1*

MKP1: fosfatasa quinasa activada por mitógenos 1, del inglés *mitogen-activated protein kinase phosphatase-1*

MR: receptor de manosa de macrófagos, del inglés *mannosa receptor*

MSG: grupo de estudio de micosis, del inglés *Mycoses Study Group*

MyD88: gen de respuesta primaria de diferenciación mielóide 88, del inglés *myeloid differentiation primary response 88*

NF- κ B: factor nuclear- κ B, del inglés *nuclear factor - κ B*

NLRP3: del inglés *NOD like receptor pyrin 3*

NOD: dominio de unión a nucleótidos, del inglés *nucleotide oligomerization domain*

OR: *odds ratio*

PBS: *Pitt bacteremia score*

PCR: Proteína C reactiva

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, del inglés *polymerase chain reaction*

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria del adulto

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNC: sistema nervioso central

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

STAT1: transductor de señal y el activador de la transcripción 1, del inglés *signal transducer and activator of transcription 1*

Syk: bazo-tirosina quinasa, del inglés *spleen tyrosine kinase*

Th: linfocitos T helper

TIR: receptor de tipo toll de la interleucina 1, del inglés *toll/interleukin-1 receptor*

TLR: receptor tipo toll, del inglés *toll-like receptor*

TNF: factor de necrosis tumoral, del inglés *tumor necrosis factor*

TRAF6: factor 6 asociado al receptor de TNF, del inglés *TNF receptor associated factor 6*

TRIF: interferón- β inductor adaptador que contiene dominio TIR, del inglés *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β*

UCI: unidad de cuidados intensivos

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VM: Ventilación mecánica

RESUMEN

La candidemia representa una de las infecciones nosocomiales más frecuentes, con una carga de morbimortalidad importante. Para mejorar su manejo, es importante conocer su epidemiología y factores asociados con un mal pronóstico. Por ello, el objetivo principal de este trabajo es describir la epidemiología de la candidemia en Salamanca.

A partir de los 189 casos de candidemia en adultos registrados en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca en el periodo 2010-2014, se describieron las características epidemiológicas y factores de riesgo, así como la mortalidad. Además, se analizó la asociación de la mortalidad en pacientes con candidemia con los índices de comorbilidad de Charlson (ICC), el *Chronic Disease Score* (CDS) y la escala de gravedad *Pitt Bacteremia Score* (PBS). Además, se realizó un estudio multicéntrico en tres centros universitarios en el periodo 2010-2016, para describir las características de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) que presentaron candidemia.

Como principales resultados y conclusiones obtuvimos que la enfermedad oncológica, la antibioterapia previa y *Candida parapsilosis* fueron la comorbilidad, el factor de riesgo y la especie más frecuentes en Salamanca, respectivamente. La mortalidad global fue de casi un 32%. La combinación de una escala de comorbilidad (ICC o CDS) con la escala de gravedad PBS demostró ser útil para predecir el pronóstico de los pacientes con candidemia. En relación con el estudio de candidemia y EAS, los pacientes con candidemia analizados en nuestro trabajo tuvieron una baja frecuencia de enfermedades

autoinmune sistémicas, siendo la artritis reumatoide la más frecuente de estas enfermedades.

RESUMÉ

La candidémie représente l'une des infections nosocomiales les plus fréquentes, avec une charge importante de morbidité et de mortalité. Pour améliorer sa prise en charge, il est important de connaître l'épidémiologie de la candidémie et des facteurs associés à un mauvais pronostic. Par conséquent, l'objectif principal de ce travail est de décrire l'épidémiologie de la candidémie à Salamanca.

Sur les 189 cas de candidémie d'adultes enregistrés au *Complejo Asistencial Universitario de Salamanca*, pendant 2010-2014, les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs de risque, ainsi que la mortalité, ont été décrits. Également, l'association du *Charlson Comorbidity Index* (CCI) et du *Chronic Disease Score* (CDS) et du score de sévérité *Pitt Bacteremia Score* (PBS) avec la mortalité chez les patients atteints de candidémie a été analysée. En outre, Une étude multicentrique dans trois centres universitaires, pendant 2010-2016, pour décrire les caractéristiques des patients atteints d'une maladie auto-immune systémique et candidémie.

Les résultats et conclusions principaux de ce travail ont montré que la maladie oncologique, l'antibiothérapie précédente et la *Candida parapsilosis* étaient respectivement la comorbidité, le facteur de risque et l'espèce les plus fréquents à Salamanca. La mortalité était de 32%.

La combinaison d'une échelle de comorbidité (CCI ou CDS) avec l'échelle de gravité PBS s'est avérée utile pour prédire le pronostic des patients atteints de candidémie. Finalement, à propos de la valoration de la candidémie et des maladies auto-immunes

systemiques, les patients atteints de candidémie analysés dans notre étude présentaient une faible fréquence de maladies auto-immunes systémiques, la polyarthrite rhumatoïde étant la plus fréquente de ces maladies.

I.INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Generalidades

Aunque desde tiempo de Hipócrates se describieron las lesiones en la cavidad oral características de la infección por *Candida*, este organismo no se identificó como el agente causal hasta 1839 por Lagenbeck. Los organismos del género *Candida* son hongos unicelulares o pluricelulares eucariotas que se clasifican dentro del Reino *Fungi*. Este reino a su vez se divide en dos subreinos, el que agrupa a los hongos basales y el subreino *Dykaria*, que se subdivide en *Ascomycota* y *Basidiomycota* (1). La mayoría de los hongos que son patógenos para plantas y animales, así como para el ser humano, pertenecen a la división *Ascomycota*, incluyendo el género *Candida*. Las células eucariotas de los hongos contienen uno o varios núcleos y orgánulos citoplasmáticos y cuentan con una membrana celular que rodea el citoplasma. Esta membrana se compone de fosfolípidos, proteínas y esteroides como el ergosterol. La presencia de ergosterol, en lugar de colesterol, y de una pared celular las diferencia de las células eucariotas humanas. Esta característica resulta, además, fundamental para algunos procedimientos diagnósticos y para fijar dianas terapéuticas (1).

Los hongos se reproducen de forma asexual, mediante hifas o sexual, mediante esporas. Las esporas tienen diferentes morfologías y resultan de la fusión de dos núcleos que proceden de dos hifas o de dos células levaduriformes. De esta manera, pueden crecer y crear colonias con una morfología filamentosa, denominándose mohos; redondeada, denominándose levaduras; o ambas, correspondiendo esta última a los denominados hongos dimórficos (1, 2).

2. El género *Candida*

Los hongos del género *Candida* se clasifican dentro de la familia *Saccharomycetaceae*. Son levaduras pequeñas, unicelulares, que se reproducen por gemación formando hifas o pseudohifas y también por apareamiento de genes (3). El género *Candida* engloba hasta 150 especies diferentes de las cuales sólo una pequeña parte pueden ser patógenas para los seres humanos. Dentro de éstas, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida lusitane*, *Candida guilliermondii*, *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis* y *Candida dubliniensis* son las que con mayor frecuencia producen patología en seres humanos. Sin embargo, se continúan identificando especies que pueden ser patógenas para el hombre. Así, recientemente se han descrito otras especies como *Candida inconspicua*, *Candida orthopsilosis*, *Candida metapsilosis* y *Candida auris* causantes de infección fúngica (2, 4). La identificación de la especie resulta relevante en la práctica clínica debido precisamente a las diferencias patogénicas entre las mismas (5, 6).

El género *Candida* se encuentra de forma ubicua en la naturaleza, en el suelo y en algunos animales, en ambientes hospitalarios, en objetos inanimados y en alimentos. Son microorganismos comensales del ser humano, hallándose en la piel (7) y en las mucosas, especialmente del tracto gastrointestinal y genitourinario (8). Crecen en placas de agar, en aerobiosis, sin necesidad de medios especiales para hongos, formando colonias de color blanco cremoso. Se pueden identificar mediante tinción con hidróxido de potasio y en la tinción de Gram apareciendo como Gram-positivas (2).

3. Inmunopatogenia

La patogenia de la infección por *Candida* es uno de los aspectos más investigados en la actualidad. Como describen Mandell y Douglas (9), *Candida* es un comensal normal de los seres humanos y se transforma en patógeno, sobre todo, como resultado de alteraciones en la integridad del sistema inmunitario. Se conoce que entre los factores de patogenicidad propios de este hongo está su capacidad para pasar de la fase de levadura a la de hifa y la formación de biopelículas, tanto en tejidos humanos como sobre materiales protésicos.

El primer mecanismo de defensa contra *Candida* es la integridad de la piel y las mucosas. Si se daña la barrera mucocutánea la zona implicada queda expuesta a la invasión por *Candida*. En los últimos años, se ha reconocido además la importancia de diferentes componentes de la inmunidad innata y adaptativa en la respuesta frente a la infección por este hongo (figura 1). Por ejemplo, se ha podido conocer el papel de las células dendríticas para mantener la integridad de la piel y las mucosas y también como células efectoras inmunitarias que permiten responder frente a las cepas patógenas y no patógenas de *Candida* y son por tanto responsables en parte del equilibrio entre colonización e infección (10). Además, se han identificado varias proteínas específicas de las hifas fúngicas, como la proteína de pared 1 (Hwp1p) y la secuencia de tipo 3 de aglutinina (Als3p), como factores de virulencia, puesto que promueven la unión epitelial y facilitan la invasión. Las células epiteliales cuentan con receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a hongos como los mananos y los β -glucanos de la superficie de *Candida*. Del mismo modo, *Candida* interactúa con proteínas asociadas al epitelio, como la e-cadherina y el factor de crecimiento

epidérmico humano 2 (her2), para así, desencadenar la endocitosis del hongo y la invasión. Una vez se ha producido el reconocimiento del hongo por las células epiteliales, la forma de hifa de *Candida* activa en éstas los mecanismos de señalización de la respuesta inmune mediante dos vías, la activación del factor c-Fos y de la fosfatasa kinasa activada por mitógenos 1 (MKP1) mediante la vía de las protein-kinasa reguladas por señales extracelulares 1 y 2 (ERK1/2).

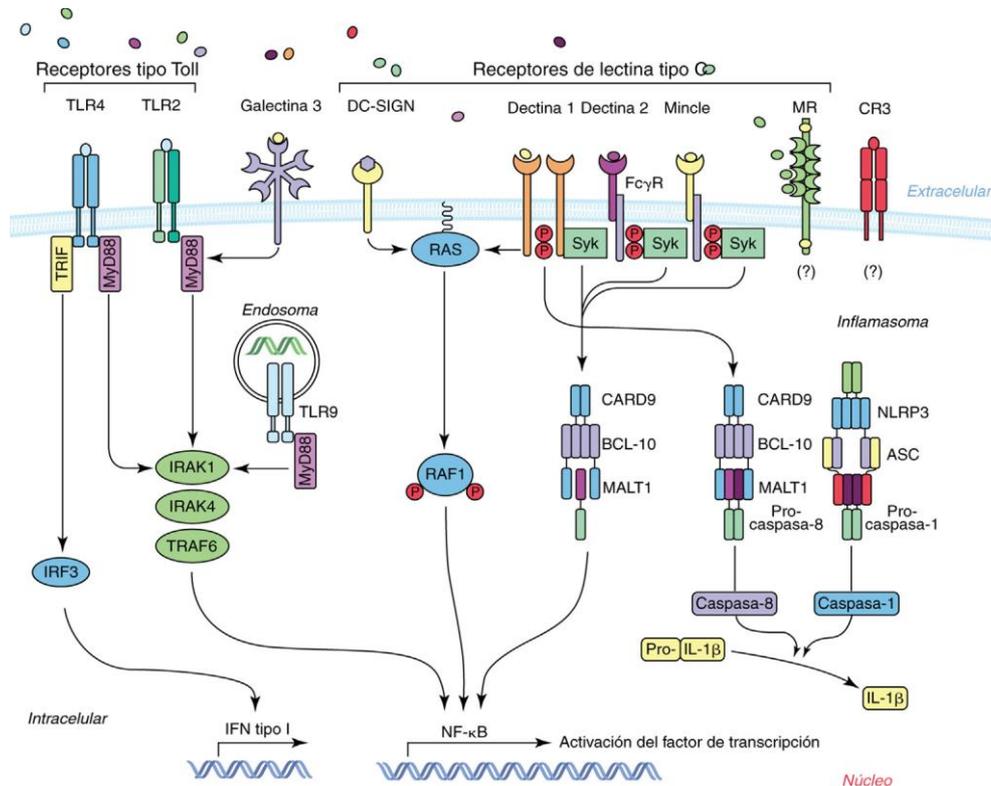


Figura 1. Vías implicadas en la defensa inmunitaria contra *Candida*. Tomado de Lionakis MS, Netea MG, *Candida* and host determinants of susceptibility to invasive candidiasis. PLoS Pathog. 2013;9(1):e1003079.

Detalle de figura 1: El receptor Toll-like-2 (TLR2) y TLR4 reconocen fosfolipomananos y mananos ligados a oxígeno, respectivamente, mientras que TLR9 dentro del citosol reconoce el ADN fúngico, y el TLR7 intracelular (no representado) reconoce el ARN fúngico. TLR2 forma heterodímeros con TLR1 o TLR6 para la cascada de señalización (no representada), mientras que TLR4 forma homodímeros. La galectina-3, junto con TLR2, reconoce β -manósidos. Las lectinas de tipo C de unión a membrana específicas de células dendríticas ICAM3 no integrinas (DC-SIGN), las lectinas de tipo C inducibles por macrófagos (Mincle) y los receptores de manosa de macrófagos (MR) reconocen estructuras de Candida ricas en manosa. Además, la dectina-1 reconoce los β -glucanos, y la dectina 2, junto con el receptor Fc γ R, reconoce a los mananos. El receptor 3 del complemento (CR3) en neutrófilos también reconoce β -glucanos. Además, el receptor NLRP3 de tipo NOD (dominio de unión a nucleótidos, familia que contiene repeticiones ricas en leucina, dominio de pirina 3) forma un complejo denominado inflammasoma, con ASC (proteína moteada asociada a apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento de caspasas) y caspasa 1, que conduce a la producción de interleucina-1 β (IL-1 β). Además, la cascada de señalización de dectina-1 a través de la proteína 9 que contiene el dominio de reclutamiento de caspasa (CARD9) conduce a la activación no canónica del inflammasoma y a la producción de IL-1 β a través de caspasa 8.

La respuesta inmune proinflamatoria producida por esta activación epitelial promueve el reclutamiento de células de la inmunidad innata, los neutrófilos. Éstos protegen de la infección directamente mediante la fagocitosis e indirectamente mediante un intercambio de señales con las células epiteliales. Es conocido desde hace tiempo, el papel clave de los neutrófilos en la defensa contra este patógeno, de manera que un factor predisponente de gran relevancia para la candidiasis diseminada es el déficit de neutrófilos iatrogénico, generalmente por quimioterapia citotóxica, lo que ejemplifica la importancia de estas células en la defensa. Del mismo modo, se produce la activación de linfocitos T helper de tipo Th1, Th2, Th17 y T reguladores. En los últimos años se está avanzando en el conocimiento del papel de los linfocitos Th17 en la defensa contra

la infección fúngica. Estas células secretan IL-17 e IL-17F que estimulan a las células epiteliales y fibroblastos a producir metaloproteasas y otros péptidos con la finalidad de activar a los neutrófilos para el aclaramiento del hongo. Del mismo modo, secretan IL-22 que impide el crecimiento del hongo y mantiene la funcionalidad de la barrera epitelial (11). En relación con esto, se ha descubierto que mutaciones en los genes STAT1, dectina-1 y CARD9, implicados en el reconocimiento y modulación de las respuestas celulares producen una susceptibilidad incrementada a la infección por *Candida*. Así, se ha visto que un subgrupo de individuos con candidiasis crónica mucocutánea autosómica tiene mutaciones en el gen STAT1 de los monocitos lo que da lugar a respuestas defectuosas de las células Th1 y Th17 (12). El déficit en la expresión de dectina-1 provoca una respuesta alterada en los monocitos y los macrófagos, pero no en los neutrófilos, habiéndose detectado un déficit de este factor de reconocimiento en algunas pacientes con vulvovaginitis u onicomicosis recurrentes. Las mutaciones homocigotas en el CARD9 parecen predisponer a la aparición de candidiasis mucocutánea crónica, pero también a abscesos cerebrales por *Candida* y a dermatofitosis profunda (13).

Por otra parte, existen ciertas diferencias en los factores de virulencia cuando se comparan unas especies con otras. Entre estas diferencias, cabría destacar la importancia de la capacidad de *C. parapsilosis* para formar biofilms. Los biofilms son agrupaciones del hongo adheridas a una superficie de células epiteliales y biomateriales, cubiertas por una matriz de proteínas, ADN extracelular y polisacáridos. *C. parapsilosis* forma pseudohifas, resultando en una capa más sencilla y fina que la formada por *C. albicans*, pero con similar resistencia a antifúngicos. *C. albicans* y *C.*

dublinsiensis son polimorfas por lo que pueden formar hifas y pseudohifas, sin embargo, *C. glabrata* únicamente se presenta en forma de blastoconidia. Estas diferencias se traducen, en la formación de biofilms con distinto espesor y densidad (14-15). Además, la adherencia de *C. glabrata* a las superficies es menos sensible al ambiente que *C. albicans*, adaptándose a diferentes medios de crecimiento. Conocer y estudiar los factores de virulencia de cada especie es útil a la hora de identificar nuevas dianas terapéuticas.

4. Factores de riesgo

Algunos de los factores más importantes que predisponen a infección por *Candida*, y en especial a candidiasis diseminada, son iatrogénicos. Gracias a la introducción de modalidades terapéuticas más novedosas e invasivas en la práctica clínica, se ha producido un incremento espectacular en la incidencia de esta enfermedad (16). De estos factores, probablemente los de mayor relevancia han sido la introducción de antibióticos y la generalización del uso de catéteres intravenosos permanentes, así como las técnicas de soporte vital avanzado. Los antibióticos suprimen la flora bacteriana normal y permiten que proliferen microorganismos como *Candida*, especialmente en el aparato digestivo. Tampoco podemos olvidar la relevancia de otros fármacos como los corticoides o los quimioterápicos mielosupresores.

5. Manifestaciones clínicas

Candida spp. es un importante patógeno humano que produce infección habitualmente cuando existe un estado de inmunodepresión (2). Puede causar infecciones superficiales de piel y mucosas o infecciones invasivas que afectan a órganos profundos.

5.1. Afectación de piel y mucosas

La afectación mucocutánea por *Candida* puede manifestarse como candidiasis cutánea localizada, en forma de onicomicosis, intertrigo, balanitis o dermatitis del pañal, o como candidiasis cutánea generalizada (2). La mayoría de las infecciones producidas por *Candida* afectan a las mucosas y se manifiestan principalmente como candidiasis vaginal u oral, que en su conjunto representan aproximadamente 40 millones de infecciones por año (11). La infección de la mucosa oral, denominada muguet o estomatomicosis, se caracteriza por la aparición de lesiones blanquecinas (figura 2) que se desprenden con el raspado dejando una mucosa enrojecida subyacente. Aparece especialmente, pero no solo, en pacientes tratados con corticoides inhalados (17).

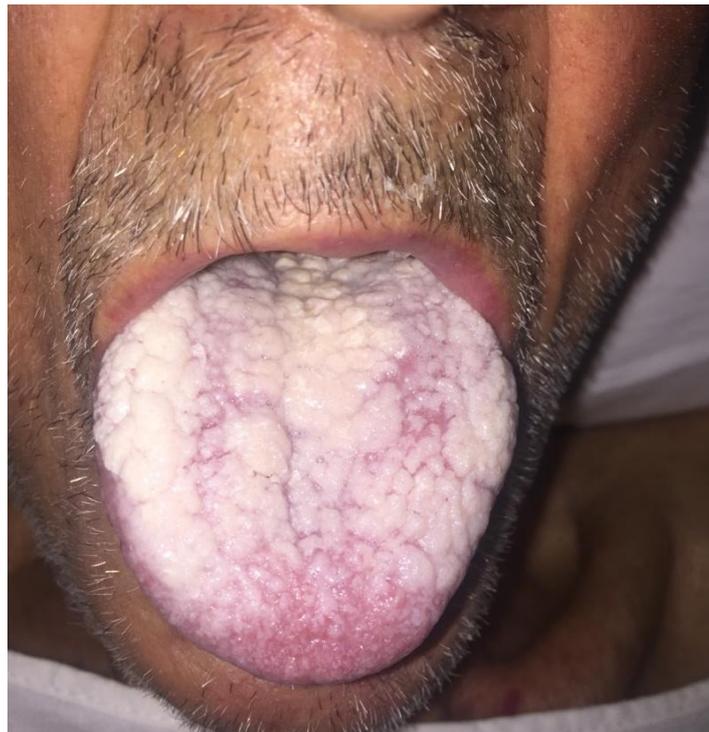


Figura 2. Candidiasis oral.

La candidiasis esofágica se ha descrito más frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos, siendo una enfermedad definitoria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), aunque en ocasiones aparece en inmunocompetentes. Produce odinofagia, dolor torácico retroesternal y, en pacientes ancianos, puede producirse una pérdida de peso por disminución de la ingesta alimentaria (9,18). Se caracteriza por la formación de placas blancas (figura 3) y que en el raspado muestran masas de hifas y pseudohifas (9).

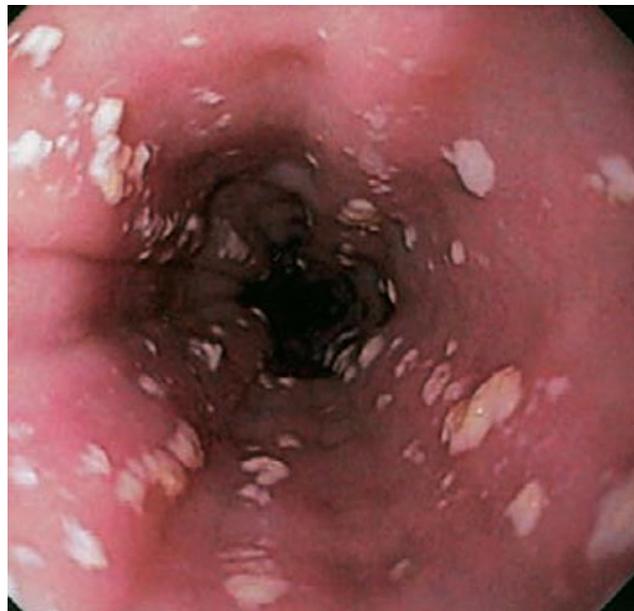


Figura 3. Candidiasis esofágica. Tomado de *Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and NBI*.

La candidiasis gástrica puede afectar a la mucosa de forma focal o, con menos frecuencia, de forma difusa. También se pueden afectar el intestino delgado o el intestino grueso en forma de úlceras o por la formación de pseudomembranas (19). Esta manifestación afecta a pacientes con patología oncohematológica con más frecuencia.

Candida spp. está también entre las causas más frecuentes de vaginitis. Se asocia con el uso de antibióticos, con el embarazo, la diabetes mellitus y con el uso de anticonceptivos orales (20). Hasta el 75 % de las mujeres sufren un episodio de vaginitis candidiásica a lo largo de su vida y hasta un 8% presentan candidiasis vulvovaginal recurrente. Investigaciones recientes han descrito que ciertas mutaciones y polimorfismos diferentes en genes de la inmunidad innata podrían ser responsables de la recurrencia en este subgrupo de pacientes (9). Se caracteriza por la sensación de ardor, prurito, enrojecimiento de la vulva y la mucosa vaginal, dolor y la secreción de flujo vaginal.

El intertrigo es una de las afectaciones más frecuentes y afecta a las zonas de pliegues cutáneos. En estas zonas húmedas se forman vesiculopústulas que posteriormente se rompen y producen maceración y fisuración. Alrededor de una base eritematosa se suele dibujar un borde festoneado formado por una epidermis necrótica. Se acompaña de lesiones satélites que pueden coalescer.

La candidiasis cutánea generalizada es una forma infrecuente de candidiasis de la piel que se caracteriza por erupciones generalizadas en el tronco, el tórax y las extremidades, con mayor gravedad en los pliegues genitocrurales, la región anal, las axilas, las manos y los pies. Es más frecuente en recién nacidos y niños (9).

La candidiasis mucocutánea crónica (figura 4) es una inmunodeficiencia primaria que engloba un grupo heterogéneo de infecciones candidiásicas de la piel, las mucosas, el pelo y las uñas cuya evolución es lenta y persistente a pesar de recibir un tratamiento adecuado. La complicación más importante son las lesiones desfigurantes,

especialmente preocupante en zonas expuestas como la cara, el cuero cabelludo y las manos (12). Hay distintos subgrupos de candidiasis mucocutánea crónica, pudiéndose asociar con ciertas endocrinopatías, timomas y enfermedades autoinmunes (21).



Figura 4. Manifestaciones clínicas de la candidiasis mucocutánea crónica en una familia afectada. Tomado de Van de Veerdonk. FL. *STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis*. N Eng J Med. 2011.

5.2. Afectación de órganos profundos

5.2.1. Afectación del sistema nervioso central

La infección por *Candida* spp. puede afectar virtualmente a cualquier órgano del cuerpo, aunque existen algunas infecciones que se presentan con mayor frecuencia.

Dentro de ellas, la afectación del sistema nervioso central se desarrolla habitualmente por diseminación hematológica o como consecuencia de procedimientos neuroquirúrgicos (22-24). Puede infectarse tanto el tejido parenquimatoso cerebral como las meninges.

En el parénquima cerebral se forman microabscesos múltiples distribuidos por todo el tejido. Las manifestaciones clínicas de la afectación del sistema nervioso central con microabscesos pueden ser variables, incluyendo la irritación meníngea. La afectación del SNC conlleva, incluso con tratamiento, una elevada tasa de mortalidad y puede condicionar graves secuelas neurológicas y complicaciones como la hidrocefalia (9).

5.2.2. Afectación oftalmológica

La afectación ocular probablemente está infraestimada, dado que la mayoría de las veces es asintomática y se diagnostica en el contexto de una candidemia. La infección puede producirse como diseminación hematológica (endógena) o por traumatismos o cirugía (exógena). La infección ocular endógena suele comenzar en la coroides y se disemina rápidamente a la retina (coriorretinitis) y posteriormente al humor vítreo. La infección ocular exógena es infrecuente, pero puede aparecer después de la implantación de lentes intraoculares, del trasplante de córnea o de otros procedimientos. En este caso la infección se produce inicialmente en el humor acuoso y se disemina hacia el humor vítreo. El término endoftalmitis por *Candida* incluye la infección del humor acuoso o del humor vítreo, pero también se ha usado para describir a la coriorretinitis. La endoftalmitis suele cursar con disminución de la agudeza visual, dolor e inflamación (9).

5.2.3. Afectación del aparato respiratorio

Aunque es poco frecuente, se han descrito casos de infección del aparato respiratorio por *Candida* en pacientes críticos, intubados o a partir de prótesis laríngeas por afectación endobronquial o por diseminación hematógena (2). Puede presentarse como una bronconeumonía a partir de una inoculación pulmonar endobronquial, algo muy infrecuente, o como un infiltrado difuso discretamente nodular de diseminación hematógena. El patrón radiológico es similar al de la infección por *Pneumocystis* o a la insuficiencia cardíaca. *Candida* puede producir también infección a nivel laríngeo, epiglotitis e infección de las prótesis laríngeas (9, 25).

5.2.4. Afectación abdominal

La infección intraabdominal puede desarrollarse tras cirugía abdominal o a partir de una pancreatitis complicada. La peritonitis candidiásica es una complicación de la diálisis peritoneal, de la cirugía digestiva, de traumatismos abdominales, de la perforación de una víscera abdominal y del trasplante de órganos. La infección peritoneal suele permanecer localizada en el abdomen. Cursa con fiebre, diarrea, dolor abdominal, cambios en el ritmo intestinal o náuseas y puede causar obstrucción intestinal. La candidiasis hepatoesplénica ha aparecido como un problema clínico significativo en huéspedes inmunodeprimidos. Cuando se afectan el hígado y el bazo es frecuente que lo hagan también otros órganos, como el riñón. En el estudio anatomopatológico de estos órganos, aparecen microabscesos, acompañados de una reacción supurativa aguda y granulomatosa. Pueden aparecer igualmente macroabscesos de más de 1 cm de tamaño, especialmente en el hígado y el bazo.

Asimismo, pueden formarse masas de hongos en la vesícula biliar y en las vías biliares (9).

5.2.5. Afectación osteoarticular

Las infecciones osteoarticulares por *Candida* son raras, sin embargo, la incidencia está en aumento debido al mayor número de pacientes con materiales articulares protésicos. La localización más frecuente en el caso de infección no asociada a prótesis es el esqueleto axial (26), seguida de muñeca, fémur, articulaciones costochondrales, escápula y húmero. La osteomielitis puede ser una complicación de la candidemia. También se ha descrito osteomielitis debida a diseminación por contigüidad a partir de afectación cutánea. La artritis candidiásica aparece sobre todo como una complicación de la candidiasis diseminada. Puede aparecer también como consecuencia de una cirugía, traumatismos o por inyección intraarticular de esteroides. Se han descrito formas crónicas de artritis candidiásica, especialmente en pacientes con leucemia (9).

5.2.6. Afectación del aparato urinario

Frecuentemente, los pacientes hospitalizados desarrollan candiduria, especialmente relacionada con la presencia de catéteres urinarios. La mayoría de las veces se trata de candiduria asintomática y para su resolución es suficiente con la retirada o el cambio del sondaje (27). Sin embargo, la candiduria podría indicar la presencia de enfermedad diseminada en el caso de pacientes con factores de riesgo para ello, como la neutropenia o la antibioterapia previa de amplio espectro (27) o en pacientes críticos. La mera presencia de candiduria no indica infección y para hablar de infección del tracto urinario se requiere la visualización mediante cistoscopia de masas formadas por el

hongo o la demostración de invasión tisular en una biopsia. En la práctica clínica, sin embargo, la candiduria persistente al repetir el urinoanálisis, los síntomas y la piuria suelen bastar para establecer un diagnóstico de presunción. La cistitis por *Candida* puede ser asintomática o presentar síntomas en esencia idénticos a los de la cistitis bacteriana. Su aspecto cistoscópico es el de una cistitis crónica inespecífica. Puede llegar a ser una enfermedad grave y producirse la perforación vesical. La presencia de cilindros de *Candida*, fiebre y dolor en el flanco harían sospechar afectación renal, sin embargo, es una técnica poco sensible y que requiere una evaluación experta (28, 29). Se puede producir una diseminación hematógena desde el aparato urinario, por lo general debido a la manipulación instrumental (9).

5.2.7. Afectación cardíaca

La endocarditis por *Candida* es infrecuente (30), sin embargo, ha aumentado su incidencia debido al aumento del uso de dispositivo intracardiacos y los procedimientos invasivos. Puede afectar tanto a válvulas nativas como protésicas, así como a dispositivos intracardiacos (figura 5) por su tendencia a la formación de biofilms (30).

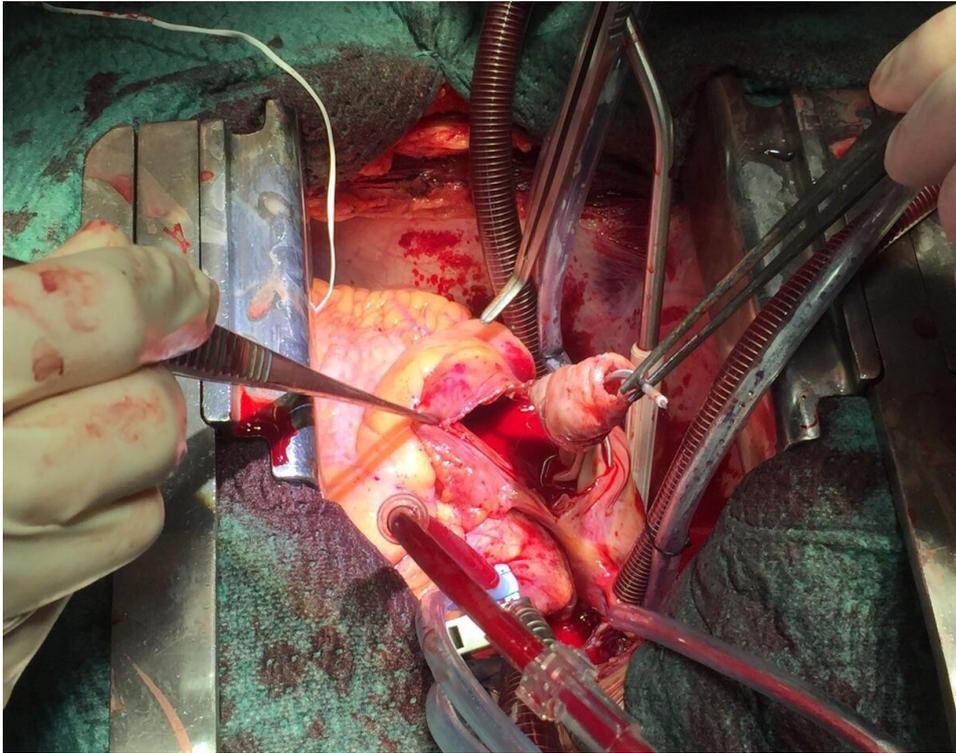


Figura 5. Endocarditis por *Candida* sobre cable de marcapasos. Imagen facilitada por el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

La cirugía cardíaca es un claro factor de riesgo para su desarrollo, así como la presencia de catéteres intravasculares de forma prolongada y el consumo de drogas por vía parenteral (30, 31). Los mecanismos patogénicos de la endocarditis micótica no se comprenden del todo, aunque los pacientes que se someten a reemplazo valvular cardíaco parecen presentar un riesgo de candidemia al exponerse a múltiples antibióticos, a la administración prolongada de líquidos por vía intravenosa y al uso de catéteres intravenosos de plástico. Tanto el endocardio lesionado como el material protésico pueden servir de sustrato para la adherencia de *Candida*. Las válvulas que se

afectan con más frecuencia en la endocarditis candidiásica son la aórtica y la mitral. Clínicamente se presenta con fiebre, soplo cardíaco, edema agudo de pulmón y el desarrollo de eventos cardioembólicos. Los signos físicos y los síntomas habituales de la endocarditis candidiásica no son muy diferentes de los que aparecen en la endocarditis bacteriana, con la excepción de los émbolos de gran tamaño que pueden aparecer en los grandes vasos. Así, pueden aparecer tanto nódulos de Osler como lesiones de Janeway, hemorragias en astilla, hepatoesplenomegalia, hematuria, proteinuria, piuria y cilindros. Además, aunque las lesiones de endoftalmitis candidiásica de origen hematógeno se han descrito con mucha mayor frecuencia en el contexto de la candidiasis diseminada sin endocarditis, también pueden aparecer con ésta. Las complicaciones de la endocarditis por *Candida* son muy similares a las que aparecen en las endocarditis bacterianas y entre ellas se incluyen perforación valvular, miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, aneurismas micóticos y émbolos de gran tamaño. La mayoría de los pacientes con endocarditis candidiásica tienen hemocultivos positivos. La ecocardiografía es cada vez más útil y puede detectar vegetaciones grandes. A pesar del tratamiento, la endocarditis por *Candida* se ha asociado históricamente con una elevada mortalidad, habiéndose descrito series en las que se alcanzaba hasta un 40-50% (30, 32). Con la introducción de los nuevos antifúngicos, así como la combinación de estrategias farmacológicas y quirúrgicas, esta elevada mortalidad ha descendido notablemente. Esto queda reflejado en el registro multinacional prospectivo *International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study* (ICE-PCS) en el que colaboran 61 centros de 28 países diferentes, la mortalidad por endocarditis por *Candida* fue del 33% sin observar diferencias al comparar la combinación de tratamiento médico y quirúrgico frente a tratamiento

antifúngico aislado (30). Además, en pacientes seleccionados en los que la curación no es posible, se tiende cada vez más al mantenimiento de una terapia de supresión crónica gracias a los nuevos antifúngicos, que tienen una menor toxicidad. Se ha observado que la endocarditis por *Candida* se asocia a endocarditis bacteriana. En general, en estos casos, se trata de una sobreinfección por *Candida* que se ha introducido por la presencia prolongada de catéteres vasculares necesarios para la antibioterapia intravenosa.

Además de producir endocarditis, *Candida* puede infectar tanto el pericardio como el miocardio. La miocarditis por *Candida* aparece en forma de microabscesos difusos dispersos por todo el miocardio que coexisten con tejido miocárdico normal entre ellos (9).

6. Candidemia

La candidemia se define como el aislamiento de *Candida* spp. en el torrente sanguíneo y puede estar asociada con una infección en otro foco o bien tratarse de una candidemia primaria. Así, una vez se superan las barreras inmunitarias, el hongo pasa desde las mucosas o desde el medio ambiente al torrente sanguíneo en forma de levadura, pudiéndose detectar en los hemocultivos. La candidemia es la forma clínica de candidiasis invasiva más frecuente (33, 34). En los pacientes hospitalizados, la candidemia es una infección cada vez más frecuente, siendo el cuarto patógeno en frecuencia causante de infección nosocomial, y asociando una elevada morbimortalidad (35). Dado que no existen signos clínicos específicos de su presentación, es fundamental sospechar la candidemia en casos de fiebre persistente que no cede ante antibióticos de amplio espectro y hay que tener en cuenta los factores de riesgo para su

desarrollo (23). La candidemia puede presentarse de forma aislada (36) o complicada al extenderse vía hematogena a diferentes órganos. Así, una vez producida la fungemia, *Candida* puede aislarse en sangre y haber signos de afectación también a nivel renal, cerebral, miocárdica, renal y ocular, que son los órganos afectados más frecuentemente en el contexto de la candidemia. Aunque con menor frecuencia, también puede extenderse a pulmones, tubo digestivo, piel y glándulas endocrinas.

6.1. Epidemiología de la candidemia

Candida representa el cuarto organismo en frecuencia en las infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo. En el proyecto SCOPE, realizado en 49 hospitales de Estados Unidos, y que se centra en infecciones del torrente sanguíneo nosocomiales clínicamente definidas, se aislaron hasta en un 9% distintas especies de *Candida*, tras estafilococos coagulasa negativa, *Staphylococcus aureus* y enterococos (37).

La distribución de las distintas especies de *Candida* es variable según el área geográfica e incluso de unas regiones a otras dentro del mismo país. Globalmente, *C. albicans* continúa siendo la especie más frecuente, sin embargo, se ha descrito un aumento de la incidencia de las especies de *Candida* no *albicans* (38). En el programa de vigilancia de infecciones fúngicas ARTEMIS, se recogen datos de 41 países de todo el mundo desde 1997 hasta 2007 (39). En esta base encontramos datos de 29 centros del continente americano de aislamientos de cultivos tanto de sangre como de líquidos biológicos y tejidos. *C. albicans* fue la especie más frecuente, encontrándose en 38-60% de los aislamientos en centros de Estados Unidos (39) y en América Latina como en Argentina (38%) (40). En este registro, además, también se evidenció la tendencia a

disminuir la frecuencia de *C. albicans* con respecto a las especies no *albicans*. *C. albicans* también es la especie más frecuente en algunos países asiáticos como China, Israel, Taiwan o Tailandia, en donde alcanza frecuencias del 58%, 44%, 53% y 39%, respectivamente (41, 42). En Europa, *C. albicans* es la especie predominante de forma global, sin embargo, su frecuencia varía mucho de unos países a otros, siendo mayor en los países del norte (23, 43). En Islandia, se realizó un estudio de vigilancia entre 1980 y 1999 en el que *C. albicans* resultó la especie predominante (64%) con una gran ventaja respecto a las otras especies (44), manteniéndose estas diferencias en la década siguiente (45). En Dinamarca se sitúa en 57% (46), y en Finlandia y Noruega alcanzan el 70% (47, 48). Su frecuencia es menor en el sur de Europa (49), alcanzando su valor más bajo, con un 12%, en Turquía (50). En España, se llevó a cabo un programa de vigilancia denominado CANDIPOP en 29 hospitales, que registró de forma prospectiva desde mayo de 2010 a abril de 2011 todos los episodios de candidemia. Se incluyeron 752 episodios de candidemia siendo *C. albicans* la especie más frecuentemente aislada con un 45% del total de aislamientos (43, 51).

Por otro lado, *C. parapsilosis* predomina en México (52), Brasil, Australia y en algunos países mediterráneos (23). Esto se refleja en un estudio realizado en Monterrey, México, en el que se registraron los episodios de candidemia de cinco hospitales de tercer nivel como parte de un programa de vigilancia. De los 368 aislamientos de *Candida*, fue *C. parapsilosis* la especie predominante frente al resto, con una frecuencia del 38% (52). Estudios realizados en Turquía reflejan hasta un 22% de aislamientos de *C. parapsilosis* (50), siendo la primera especie en este país. En España, *C. parapsilosis*

es globalmente la segunda especie en frecuencia con un 22%, como se encontró en el estudio CANDIPOP (51, 53).

Del mismo modo que sucede con *C. parapsilosis*, también se ha observado en los últimos años una tendencia al aumento de aislamientos de *C. glabrata*, siendo la segunda en frecuencia en Estados Unidos (29%) y en el norte de Europa (9-21%) (43, 50). Por otro lado, *C. tropicalis*, es más frecuente en países asiáticos (13-46%) (54). y en países de Sudamérica como Brasil (20%) (50). que en otras regiones del mundo.

Aunque dispongamos de la frecuencia global en un país, los registros de vigilancia permiten identificar una distribución regional variable dentro del mismo estado. Así, en el norte España, *C. albicans* es la especie aislada con más frecuencia variando entre un 65 y un 69%, mientras que, en la Comunidad Valenciana, Murcia y algunas regiones de Castilla y León predominaría *C. parapsilosis* (36-40%) (50, 55). Dada esta gran variabilidad, incluso regional, es necesario conocer la epidemiología de la candidemia en cada centro.

6.2. Comorbilidades

La incidencia de candidemia varía en función del grupo de edad estudiado, siendo los neonatos y los pacientes de edad más avanzada los que tienen más riesgo. En un estudio multicéntrico realizado en Dinamarca, la mayoría de los pacientes fueron hombres, con una edad entre 61 y 80 años. La incidencia de candidemia en el grupo de edad menor de 1 año fue de 25 casos/100000 personas y en el grupo de entre 70 y 80 años fue de 53 casos/100000 personas (56, 57). De forma similar, en el estudio español CANDIPOP, la edad media fue de 63 años. Sin embargo, la incidencia en el grupo de

edad menor de 1 año fue de 96 casos/100000 personas y en el grupo de entre 71 y 80 años de 26 casos/100000 personas (51). En el registro español FUNGEMYCA, la mayoría de los pacientes fueron hombres, con una mediana de edad de 62 años. El 46% eran mayores de 65 años y el 8,6% eran menores de un año (55).

En segundo lugar, la incidencia de candidemia aumenta en pacientes con mayor comorbilidad (50). Entre las comorbilidades, la diabetes mellitus aparece en varios estudios como una de las más frecuentemente presentes en pacientes con candidemia, junto con la enfermedad oncohematológica, pacientes neutropénicos, pacientes críticos y receptores de trasplante (53).

El uso de escalas de comorbilidad permite, explicar de una forma objetiva la situación de las patologías crónicas de los pacientes. Ejemplos de medidas agregadas usadas como indicadores de pronóstico para identificar pacientes de alto riesgo con otras enfermedades son el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) (58) y el Chronic Disease Score (CDS) (59). El ICC fue desarrollado originalmente para predecir la mortalidad entre la población general de pacientes hospitalizados y luego fue validado en otros subgrupos (p. ej. pacientes con cáncer (58-60) o aquellos con infección del torrente sanguíneo debido a *Staphylococcus aureus*). El CDS fue validado como predictor de hospitalización y mortalidad (61), sin embargo, raramente se ha utilizado en el contexto de enfermedades infecciosas. Hasta donde sabemos no se han utilizado en pacientes con candidemia.

6.3. Factores de riesgo de candidemia

Se han descrito diversos factores que predisponen a la candidemia, alguno de ellos bien establecidos y otros de los que se conoce poco. Identificar las poblaciones y condiciones de riesgo para el desarrollo de candidemia es de vital importancia para una adecuada sospecha clínica, diagnóstico y manejo.

En primer lugar, y puesto que *Candida* es un germen oportunista, causa infección y afectación sistémica principalmente en aquellos individuos que sufren algún tipo de inmunodepresión. Así, se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar candidemia en pacientes con neoplasias hematológicas o de órgano sólido y en pacientes neutropénicos (62, 63).

Además, cada vez son más las estrategias de tratamientos quimioterápicos creando un estado de inmunodepresión con neutropenia, favoreciendo el desarrollo de candidemia (64).

El uso de corticosteroides a dosis altas o de forma prolongada, también crea un estado de inmunosupresión que se ha relacionado con el desarrollo de candidemia (6).

La alteración de la inmunidad celular que se produce en las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), como el lupus eritematoso sistémico (LES), se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones (65). Sin embargo, es muy escasa la literatura que relacione las EAS con las infecciones fúngicas invasivas (IFI) (66). Sería esperable que las IFI, ocurriesen con mayor frecuencia en el periodo de mayor actividad en el caso de los pacientes con LES, en etapas tempranas de la enfermedad, así como

bajo tratamiento con corticosteroides, pues estas situaciones pueden ser consideradas de alta inmunosupresión (67, 68). En una revisión sistemática de 182 estudios que incluyó 393 casos de pacientes con LES e IFI, *Candida* spp. fue el segundo patógeno en frecuencia con un total de 53 casos. Sin embargo, como se ha comentado previamente, no se han realizado estudios específicos para evaluar la incidencia de candidemia en pacientes con LES en particular, ni en EAS en general.

Por otro lado, los pacientes críticos o con estancia en UCI tienen mayor riesgo de desarrollo de candidemia, en relación con la gravedad de su estado y la disfunción orgánica. (69, 70). Además, en estos pacientes, existen otros factores que les predisponen especialmente a desarrollar candidemia como el uso de CVC, nutrición parenteral, tratamiento antibiótico de amplio espectro. Esto ha llevado a la creación de sistemas de puntuación que permitan identificar a los pacientes críticos con mayor riesgo de desarrollar candidemia, como el *Candida score* (71).

Respecto a la presencia de catéter venoso central se identifica como factor de riesgo independiente de candidemia y su retirada se considera parte del manejo de la misma (72). Otros conocidos factores de riesgo de candidemia son la nutrición parenteral, el haber sido sometido a una intervención quirúrgica, y el uso previo de antibióticos (73, 74). En España, la presencia de catéter venoso central se ha descrito con una frecuencia de hasta un 78% en pacientes con candidemia y la nutrición parenteral y la cirugía previa con frecuencias de 49% y 51% respectivamente (51, 53). Dentro de las intervenciones quirúrgicas, la cirugía abdominal es el procedimiento que con mayor frecuencia predispone a esta infección, y la cirugía torácica se encuentra en segundo lugar (75). La identificación de los factores de riesgo en el ámbito particular de cada

área geográfica es importante para la adecuada sospecha diagnóstica. En Salamanca, desconocemos la frecuencia de los factores de riesgo de los pacientes con candidemia.

6.4. Consecuencias de la candidemia

El desarrollo de candidemia se asocia con mayor tiempo de estancia hospitalaria, mayores costes sociosanitarios y la presencia de complicaciones como el desarrollo de shock séptico, o la extensión hematógena de la infección a otros órganos (23). En un estudio realizado en Estados Unidos los pacientes con candidemia y shock séptico presentaron una incidencia mayor de fallo hepático y fallo renal comparados con los pacientes con shock séptico asociado a bacteriemia (76). Existen múltiples factores que se asocian a la mortalidad en el contexto de candidemia, y poder predecir qué pacientes tienen un peor pronóstico es de vital importancia. Incluir todas las potenciales condiciones que se asocian con mortalidad sería muy complejo. Por ello, la combinación de los factores de riesgo en medidas agregadas sería útil para predecir la mortalidad de la candidemia. Como ejemplo de medidas agregadas, el *Pitt Bacteremia Score* (PBS), es un índice utilizado para evaluar la gravedad de una infección y el riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia (77). Sin embargo, hasta donde sabemos, la utilidad de este índice en la predicción de mortalidad en pacientes con candidemia no se ha evaluado.

A pesar de los avances en cuanto al diagnóstico y tratamiento, la mortalidad de la candidemia no ha variado sustancialmente en los últimos años (78, 79). En Estados Unidos, el grupo de estudio de micosis (MSG) del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* realizó un estudio observacional prospectivo entre febrero de 1995

y noviembre de 1997 en pacientes con candidemia hospitalizados de forma paralela con un ensayo aleatorizado de tratamiento en el que participaron 34 centros de tercer nivel. En este estudio la mortalidad en el grupo de pacientes mayores de 13 años fue del 41% (35). En Chile, se realizó un estudio multicéntrico prospectivo entre 2013 y 2017, en 26 centros de tercer nivel. Recogieron 780 episodios de candidemia en adultos y niños, con un 74% de mortalidad global. En Canadá, se llevó a cabo un programa de vigilancia en 51 hospitales de Quebec entre 1996 y 1998, en el que la mortalidad fue del 38% de los 442 episodios de candidemia registrados (80).

En un hospital de Arabia Saudita, se revisaron durante 5 años y de forma retrospectiva 32 episodios de candidemia. La mortalidad fue del 44% (81). En India, en un estudio llevado a cabo en un hospital de tercer nivel, se registró una mortalidad del 55% (82). Un programa de vigilancia realizado en Japón evaluó la mortalidad registrada en 242 episodios de candidemia de 75 centros diferentes durante un año con un riesgo del 31% (83). En una revisión sistemática de los registros de candidemia en Taiwan se informó de un riesgo de mortalidad entre el 40 y el 60% según la región (84).

En un estudio europeo prospectivo, promovido por la *European Confederation of Medical Mycology* (ECMM), en el que participaron siete países, se recogieron 1942 episodios de candidemia entre 1997 y 1999 con una mortalidad global a los 30 días del 38% (85). En un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en Bélgica, en pacientes con candidemia en UCI, se registró una mortalidad del 36% (86).

En estudios realizados en España, la mortalidad global en pacientes con candidemia se situó en el 30% (53), de forma similar a la descrita en otros países europeos durante los

últimos años (87). En pacientes pediátricos la mortalidad se encuentra en torno al 10-86% (35, 88).

La candidemia es además una patología que conlleva un elevado coste económico tanto en relación con la estancia hospitalaria como con los costes del tratamiento antifúngico. En Corea se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que se analizaron 199 episodios de candidemia de 4 centros hospitalarios, siendo el coste medio de cada episodio de \$ 4,743 (89). En Estados Unidos, los costes atribuibles a un episodio de candidemia son de entre \$28000 y \$65000 (90) y suponen un aumento de entre \$6000 y \$29000 con respecto a un episodio de hospitalización sin candidemia, cuando se tratan de forma correcta. Además, aumenta la duración media de la estancia hospitalaria entre 3 y 13 días, cuando el episodio de candidemia recibe tratamiento correcto (91).

6.5. Diagnóstico

El diagnóstico de candidemia se hace mediante hemocultivo. El cultivo de las muestras se realiza en agar glucosado de Sabouraud con cloranfenicol o gentamicina, para inhibir el crecimiento de las bacterias y permitir el crecimiento selectivo de los hongos. *Candida* crece en forma de colonias cremosas lisas o rugosas, tras una incubación de 24-48 horas a 25-37°C. En medios convencionales, como el agar sangre, muestra este mismo aspecto. Además, los medios cromógenos facilitan la identificación del aislamiento de forma rápida según el color y textura de las colonias. En el medio CHROMagar Candida *C. albicans* crece formando colonias lisas verdes, *C. tropicalis*, colonias lisas azules y *C. krusei*, colonias rosas y rugosas. En el medio agar conocido como “ChromID Candida”, *C. albicans* desarrolla colonias lisas y azules, *C. tropicalis*

y *C. guilliermondii* colonias rosas, y el resto de las especies colonias blancas. La sangre debe cultivarse en frascos o botellas de hemocultivo en sistemas automatizados o semiautomatizados que permitan detectar el crecimiento fúngico lo antes posible (6). A pesar de que los hemocultivos siguen siendo el pilar para el diagnóstico de la candidemia, su sensibilidad es limitada ya que son positivos en aproximadamente el 50% de los casos de candidemia, y se requieren al menos 48 horas para la identificación de especies y pruebas de susceptibilidad (92).

Además del cultivo microbiológico, se ha prestado una atención considerable a una serie de estrategias serodiagnósticas como ayuda para un diagnóstico más precoz. Escapa al objetivo de este trabajo revisar exhaustivamente estas técnicas, máxime por el hecho de que existen importantes controversias sobre el valor de los diferentes procedimientos de diagnóstico serológico y, por tanto, ninguna de las pruebas rápidas y validadas de diagnóstico serológico se emplea de forma generalizada para el diagnóstico de la candidiasis invasiva.

Recientemente, se ha evaluado el rendimiento clínico del (1,3)- β -d-glucano en el diagnóstico precoz de la candidemia nosocomial en un metaanálisis que confirmó que este biomarcador puede ser útil en la práctica clínica en una amplia gama de pacientes, si se implementa en el entorno adecuado y se interpreta después de considerar sus limitaciones (sensibilidad 77% y especificidad del 85%) (93, 94). Dado el número de falsos positivos con esta prueba, puede ser más interesante en la predicción del resultado del tratamiento y en servir como marcador de éxito terapéutico. A partir de los datos disponibles respecto al manano y a los anticuerpos antimanano pueden extraerse las conclusiones siguientes: 1) la incidencia de resultados falsos negativos de

la prueba para los anticuerpos ha sido inaceptablemente alta en la mayoría de las series (debido probablemente a una inmunosupresión grave) y, 2) las técnicas de detección antigénica se han asociado a una incidencia alta de resultados falsos negativos (lo que sugiere la posibilidad de que el antígeno no circula o lo hace en una forma indetectable). Finalmente, la realización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el diagnóstico de candidemia ha sido prometedora, aunque la estandarización y la relación coste-efectividad aún no se han establecido. Sin embargo, no puede adoptarse una decisión sobre el tratamiento de un paciente sospechoso basándose solamente en pruebas serodiagnósticas, sino que debe adoptarse basándose en una evaluación integral, multifactorial y repetitiva de las circunstancias clínicas (9). Las grandes expectativas provienen de los estudios que han utilizado la espectrometría de masas con desorción/ionización por láser asistida en matriz con analizador de tiempo de vuelo (MALDI-TOF) que permite el análisis fenotípico de los microorganismos de forma rápida y a bajo costo y la hibridación de fluorescencia in situ.

6.6. Tratamiento

Las estrategias terapéuticas para la práctica totalidad de las infecciones por *Candida* se han revisado en detalle, en Estados Unidos y en Europa, tanto en pacientes neutropénicos como pacientes no neutropénicos, pacientes pediátricos y pacientes con infección por VIH (9).

Tanto la *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) (95) y la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (96) sugieren una equinocandina como tratamiento de primera línea (recomendación fuerte, evidencia de

alta calidad). Las equinocandinas son activas frente a un amplio espectro de *Candida spp.*, son activas en los biofilms formados por el hongo y generalmente son medicamentos seguros. Sin embargo, la epidemiología local siempre debe ser considerada y las equinocandinas podrían no ser una opción apropiada en países o centros donde *C. parapsilosis* es frecuente, pues en algunos estudios se informa una menor supervivencia en los casos de candidemia por *C. parapsilosis* tratados con equinocandinas con respecto a los casos tratados con fluconazol. En pacientes clínicamente estables, sin exposición previa a azoles ni a equinocandinas y que no tienen ningún dispositivo permanente o con bajo riesgo de formación de biofilm (97), fluconazol se puede considerar como tratamiento de primera línea (96, 98). Según los resultados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados, la candidemia (sin complicaciones metastásicas) se tratará hasta 14 días después del primer cultivo negativo con agentes antifúngicos sistémicos. En general, esta duración de tratamiento se ha asociado con pocas complicaciones y recaídas hasta la fecha. En caso de focos metastásicos, el tratamiento debe adaptarse dependiendo del órgano involucrado.

De acuerdo con la guía de la IDSA, los catéteres venosos centrales deben retirarse tan pronto como sea posible en pacientes con candidemia, siempre que el catéter sea la presunta fuente de infección y su retirada sea segura. Esta decisión debe tomarse individualmente para cada paciente (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). Un análisis de siete ensayos controlados aleatorios prospectivos para el tratamiento de la candidemia mostró una asociación entre la retirada del catéter con una disminución de la mortalidad. Sin embargo, el inicio oportuno de un antifúngico de amplio espectro con actividad fungicida y antibiofilm, y el ajuste posterior según los

resultados del antifungigrama y la situación clínica, se considera el principal determinante de la eficiencia, independientemente del agente antifúngico (99).

En general, las equinocandinas se administran por vía intravenosa de la siguiente manera: 1) caspofungina se administra a una dosis inicial de 70 mg el primer día de tratamiento, seguido de 50 mg diarios, 2) anidulafungina se administra a una dosis inicial de 200 mg el primer día, seguido de 100 mg al día, 3) micafungina se administra en una dosis de 100 mg diarios para la candidemia; no se necesita dosis de carga.

Los pacientes no neutropénicos y neutropénicos que están clínicamente estables, en los que la especie de *Candida* es sensible a fluconazol y con hemocultivos repetidos negativos, pueden pasar a fluconazol oral después de cinco a siete días de tratamiento sistémico. Para la mayoría de las especies de *Candida*, se debe administrar fluconazol a una dosis de 400 mg (6 mg/kg) por vía oral una vez al día.

7. Justificación

Después de haber revisado los trabajos previamente publicados sobre la candidemia, cuyos puntos principales se han resumido anteriormente, se hace evidente su importancia por frecuencia, morbimortalidad y coste. Además, la amplia variabilidad de sus características encontradas entre países y regiones dentro de un mismo país, hace necesario conocer la epidemiología local para asegurar el mejor manejo de la candidemia.

Hasta el momento, en Salamanca no se ha realizado un estudio que describa la epidemiología de la candidemia, o la frecuencia de los factores de riesgo en general y de las EAS en particular en nuestra población.

También desconocemos la relación real de las escalas de comorbilidad, como el ICC o el CDS, y de gravedad, como PBS con la candidemia, y el valor pronóstico que podrían aportar al manejo de la misma.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

El objetivo general de nuestro trabajo es describir la epidemiología de la candidemia en Salamanca.

Con este fin, hemos establecido los siguientes objetivos específicos:

1. Describir las principales características epidemiológicas de la candidemia en Salamanca.
2. Describir la frecuencia de los factores de riesgo de candidemia en Salamanca
3. Evaluar la capacidad de los índices de comorbilidad y de gravedad, específicamente el ICC, el CDS, y el PBS, para predecir la mortalidad a 30 días en pacientes con candidemia.
4. Describir las características epidemiológicas de los pacientes con candidemia y enfermedades autoinmunes sistémicas en Salamanca, Barcelona y Toulouse.

III. METODOLOGÍA

III. METODOLOGÍA

Con el fin de evaluar los objetivos previamente planteados, los estudios se realizaron en dos fases. La primera fase corresponde al estudio de los tres primeros objetivos, es decir, la descripción de comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes con candidemia en Salamanca, incluyendo el análisis de la relación de las escalas ICC, CDS y PBS con la mortalidad. Esta fase incluye el análisis de los casos recogidos entre enero de 2010 y octubre de 2014.

La segunda fase, corresponde al estudio de la relación de las EAS en pacientes con candidemia. Para lo que se realizó un estudio muticéntrico, incluyendo los casos recogidos entre enero de 2010 y febrero de 2016, en tres hospitales, como se describirá posteriormente.

1. Estudio de comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes con candidemia en Salamanca

Nuestro estudio se ha realizado en un hospital de tercer nivel con 900 camas que atiende a una población de unos 350.000 habitantes, y que incluye, entre otros, una Unidad de Cuidados Intensivos, una Unidad de Trasplante de Médula Ósea, una Unidad de Trasplante Renal, y con los Servicios de Hematología y Oncología. Se incluyeron y siguieron todos los episodios de candidemia detectados por el Servicio de Microbiología en pacientes mayores de 18 años y que tuvieran síntomas o signos de sepsis. Los datos relativos a los episodios se recopilaron retrospectivamente desde enero de 2010 hasta mayo de 2011 y se evaluaron prospectivamente desde junio de 2011 a octubre de 2014.

Se recogieron datos demográficos (edad, sexo, fecha de ingreso y alta, servicio de ingreso, estancia hospitalaria); clínicos (presencia de fiebre, criterios de shock, desarrollo de SDRA, coagulación vascular diseminada (CID), puntuación en el PBS); comorbilidad (puntuación en el ICC y el CDS, patologías crónicas, estados de inmunodepresión, patologías oncohematológicas, EAS), microbiológicos (especie de *Candida*, sensibilidad a antifúngicos, candidemia persistente, bacteriemia asociada); factores de riesgo específicos de candidemia (ingreso previo en UCI, tratamiento antimicrobiano en los 30 días previos a la candidemia, tratamiento quimioterápico, patología oncológica, presencia de nutrición parenteral), foco de la candidemia (asociada a catéter intravenoso, respiratorio, abdominal, etc.), y variables relacionadas con la evolución (desarrollo de metástasis sépticas, necesidad de ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica, necesidad de uso de drogas vasoactivas y mortalidad hasta los 30 días global y relacionada con la candidemia). El registro de los datos se llevó a cabo en un formulario diseñado específicamente para el estudio (ver anexo I) y se volcó en una base de datos de Microsoft Access 2007.

1.1. Definición de términos

Se definió la candidemia como al menos un hemocultivo positivo para *Candida spp.* (100) con síntomas y signos de sepsis. Un episodio de candidemia se consideró nosocomial si ocurrió ≥ 72 h después del ingreso hospitalario, y relacionado con la asistencia sanitaria si ocurrió < 72 horas desde el ingreso y el paciente había sido hospitalizado dentro del mes previo al ingreso actual o había recibido atención médica a largo plazo (por ejemplo, hemodiálisis, tratamiento parenteral o curas de heridas o escaras como parte de un régimen de hospital de día, de tratamiento domiciliario, o de

internación en domicilio, o si vivía en una residencia socio-sanitaria); en el resto de los casos se consideró adquirida en la comunidad (101).

La comorbilidad se definió como una enfermedad que podría alterar los mecanismos de defensa y predisponer a un paciente a la infección, como una enfermedad neoplásica activa, diabetes, enfermedad del tejido conectivo, paciente receptor de trasplante, cirrosis hepática y enfermedad renal crónica. También se registró toda otra comorbilidad que pudiera predisponer a una evolución desfavorable. Las escalas ICC y CDS se calcularon de acuerdo con las tablas del anexo II. La gravedad del episodio de candidemia se evaluó con la escala PBS de acuerdo con el anexo II.

El foco de infección se determinó de acuerdo con la historia clínica del paciente y los resultados del examen físico y las pruebas complementarias. Se consideró que un catéter intravenoso era el foco de la candidemia cuando, en ausencia de otro foco clínicamente aparente, estaban presentes alguno de los siguientes criterios: a) signos inflamatorios locales en el trayecto del catéter vascular, b) supuración en el punto de inserción del catéter vascular, y/o c) cultivo de la punta del catéter positivo, con aislamiento de la misma especie de *Candida* que la aislada en sangre periférica. La candidemia se definió como secundaria cuando se identificó un foco probable (razonablemente plausible por la clínica, pero sin aislamiento microbiológico) o definitivo de infección (cuando cumplía criterios clínicos y microbiológicos). Se consideró tratamiento antimicrobiano empírico al administrado de forma previa a la identificación de la especie de *Candida* y del conocimiento de la sensibilidad a antifúngicos. El tratamiento antifúngico empírico se consideró correcto cuando la cobertura resultaba adecuada de acuerdo con el antifungigrama. Se consideró tratamiento antifúngico definitivo el administrado una vez se conoció el resultado del

antifungigrama. Se registró la mortalidad global por cualquier causa y relacionada con la candidemia hasta los 30 días. La muerte se consideró relacionada con la candidemia cuando la ésta fue el hecho responsable del fallecimiento del paciente, considerado por los datos clínicos y de estudios complementarios disponibles. Otras definiciones de variables se pueden consultar en el anexo III.

1.2. Métodos microbiológicos

Los episodios de candidemia se detectaron usando el sistema BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.). Cuando el dispositivo de incubación detectó que un hemocultivo era positivo, se realizó una tinción de Gram para comprobar el crecimiento de microorganismos. El hemocultivo se colocó en agar de sangre, agar MacConkey, agar chocolate y placas de agar Sabouraud. Si la tinción de Gram confirmó la presencia de una levadura, la sangre se colocó adicionalmente sobre agar Brilliance *Candida* (Oxoid, Hampshire, UK). De 2010 a 2012, el hongo *Candida* fue identificado utilizando métodos bioquímicos y enzimáticos (Rapid Yeast Plus System [Remel, Waltham, MA, EE.UU.]). De 2012 a 2014, los aislamientos de *Candida* fueron identificados mediante MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Bremen, Alemania). Se consideró válida para la identificación a nivel de especie una puntuación ≥ 2 . La infección por catéter se identificó haciendo rodar la punta del catéter varias veces sobre las superficies de las placas de agar sangre (método de Maki) (102). Se utilizó el método colorimétrico de microdilución en caldo (Sensititre YeastOne, Thermo Scientific [Waltham, MA, EE.UU.]) para comprobar la susceptibilidad a antifúngicos, de acuerdo con las directrices del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (103).

1.3. Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables epidemiológicas, clínicas y evolutivas. Las variables continuas se expresaron utilizando la media y la desviación estándar (DE), y se compararon utilizando la prueba t de Student. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y se compararon utilizando la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario.

En segundo lugar, para predecir el riesgo de mortalidad a los 30 días se utilizaron modelos de regresión logística. Se analizaron en primer lugar los factores de riesgo y los factores protectores de mortalidad, incluyendo en los modelos multivariados aquellos con valores de $P \leq 0,20$ en el análisis univariante, y las variables asociadas de forma consistente con la mortalidad descritas previamente en la literatura. Las variables incluidas en las escalas ICC, CDS y PBS no se incluyeron individualmente sino de forma agregada para probar su validez en el análisis multivariable. El ICC y el CDS se analizaron en modelos separados para evitar la multicolinealidad. Los niveles de creatinina se incluyeron en los modelos que evaluaron el CDS, ya que esta escala no incluye ninguna variable sobre enfermedad renal crónica o aguda. El ICC, CDS y PBS se incluyeron como variables continuas o dicotomizadas en diferentes modelos. Se usaron valores de corte que ya habían sido previamente utilizados en la literatura para las diferentes escalas: ≤ 2 y ≥ 3 para ICC (104, 105), ≤ 3 y ≥ 4 para CDS y ≤ 1 y ≥ 2 para PBS (106, 107).

Por lo tanto, en los modelos multivariados se probaron cuatro modelos diferentes con las siguientes medidas de comorbilidad y gravedad: ICC y PBS como variables continuas (modelo 1), ICC y PBS como variables categóricas (modelo 2), CDS y PBS

como variables continuas (modelo 3) y CDS y PBS como variables categóricas (modelo 4).

Se utilizó una técnica de regresión logística multivariante por pasos para determinar los factores independientes asociados con la mortalidad a los 30 días. Para crear los modelos se utilizaron los procedimientos de exclusión secuencial y la significación de cada variable en el modelo final se obtuvo mediante la prueba de probabilidad. Los valores de $P \leq 0.05$ se consideraron significativos. Se calculó la *odds ratio* (OR) de mortalidad a 30 días y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Después del ajuste, se implementaron pruebas de diagnóstico para verificar la validez de los modelos. El ajuste global del modelo se comparó utilizando la función de probabilidad ($-2\log$ [máxima probabilidad]) y el Criterio de Información de Akaike (AIC, del inglés *Akaike Information Criterion*), que combina la función de probabilidad con el número de parámetros. Se consideró que el modelo con el AIC más bajo tenía el mejor ajuste (108). Se comparó la calibración del modelo utilizando la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (109). Se estimó el estadístico C y su IC 95% para comparar la validez predictiva de los modelos. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS, versión 20 (IBM Corporation).

1.4. Consideraciones éticas

Las investigaciones se han realizado respetando los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. El protocolo ha sido evaluado y aprobado de antemano por el Comité de Ética en Investigación Clínica del CAUSA. Asimismo, se ha adaptado a la legislación vigente, de manera especial a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter

Personal, y al Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por la que se desarrolla esta ley orgánica. Igualmente, los requisitos de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, de regulación básica de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley 8/2003, de 8 de abril, de derechos y deberes de la asistencia sanitaria, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Para ello, se han disociado los datos del paciente (anexo I). En particular, los datos de cada paciente se han recogido de forma que se les asigna un código, de este modo permanecen anónimos y no es posible identificar al paciente a partir de ellos. Por lo tanto, no se consideró necesario visitar al paciente ni obtener el consentimiento informado y el Comité Ético confirmó dicha exención del consentimiento informado.

1.5. Plan de trabajo

En cuanto a la recogida de datos del estudio retrospectivo, el Departamento de Microbiología proporcionó todos los hemocultivos positivos para *Candida spp* entre enero de 2010 y octubre de 2014. A continuación, se revisaron los registros médicos del paciente para recoger los datos mencionados e incluir aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron incluidos en la base de datos. Para la recopilación de datos del estudio prospectivo, el Servicio de Microbiología del CAUSA comunicó diariamente los hemocultivos que resultaron positivos para *Candida spp*. En ese momento se revisó la historia clínica, los datos de laboratorio, los estudios de imagen, y se confirmó que el paciente presentaba criterios de inclusión en el estudio, recabándose los mismos datos mencionados. Se realizó un seguimiento del caso hasta los treinta días desde el primer hemocultivo, registrando el tratamiento administrado, el desarrollo de complicaciones y la evolución final.

2. Estudio de enfermedades autoinmunes sistémicas en pacientes con candidemia

Se realizó un estudio observacional multicéntrico incluyendo todos los episodios de candidemia en pacientes con EAS detectados en los laboratorios de microbiología del Hospital Universitario de Toulouse en Francia, del Hospital Universitario de Salamanca en España y del Hospital Clínic de Barcelona en España entre enero de 2010 y febrero de 2016. Los casos aportados de los hospitales de Barcelona y Salamanca proceden de dos cohortes de pacientes, recogidas previamente (la del Hospital Universitario de Salamanca tal y como se ha descrito en este propio trabajo y la de Barcelona a partir de una recogida prospectiva de datos) (110), de las que seleccionamos para el análisis aquellos pacientes con un diagnóstico de EAS previamente establecido. Las variables relacionadas con las EAS se revisaron de forma retrospectiva. Todos los datos aportados por el hospital de Toulouse se recogieron de forma retrospectiva.

Para la selección de casos, se consideraron los pacientes con diagnóstico específico previo de EAS, como LES o artritis reumatoide (AR). Este diagnóstico se obtuvo de los informes médicos de los pacientes de acuerdo con los criterios oficiales de la *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR / EULAR)* y un especialista en Medicina Interna revisó los informes médicos antes de su inclusión. Se excluyeron aquellos pacientes con EAS no clasificada o EAS sospechosa pero no diagnosticada. Se registraron las variables epidemiológicas, clínicas, microbiológicas terapéuticas y evolutivas, de acuerdo con los mismos criterios utilizados en la primera fase del trabajo, descritos previamente. Se registró cualquier tratamiento inmunosupresor activo en el momento de la candidemia o en los seis meses anteriores, y si el paciente había recibido corticosteroides sistémicos a dosis de al menos 20 mg / día de prednisona o equivalente, durante al menos los 15 días anteriores, o al

menos 5 mg / día de prednisona en los 6 meses anteriores (111). Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas mediante frecuencia y porcentaje para las variables categóricas y media y desviación estándar para las variables continuas.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. Características de la muestra

1.1. Epidemiología

Durante el período de estudio, incluimos 189 episodios de candidemia correspondientes a 183 pacientes. La edad media fue de 69 (DE = 16,2) años y 112 (59,3%) pacientes fueron varones (tabla 1). Ciento cuarenta y nueve (78,8%) episodios de candidemia fueron nosocomiales, 27 (14,3%) estuvieron relacionados con cuidados sanitarios y 13 (6,9%) fueron adquiridos en la comunidad. Cuarenta y nueve pacientes (25,9%) estaban ingresados en servicios médicos en el momento de la candidemia, 41 pacientes (21,7%) en servicios quirúrgicos, 40 pacientes (21,2%) en servicios onco-hematológicos, 40 pacientes (21,2%) se encontraban en Urgencias y 19 pacientes (10,1%) en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). (Tabla1).

Tabla 1. Características principales de los episodios de candidemia (N=189)

Edad, años	68,7 (16,2)
Sexo: Hombres	112 (59,6)
Origen de la infección: Nosocomial	149 (78,8)
Ingreso previo (últimos 30 días)	39 (20,6)
Servicio en el momento de la candidemia	
Servicios Médicos	49 (25,9)
Servicios Quirúrgicos	41 (21,7)
Servicios Onco-hematológicos	40 (21,2)
Urgencias	40 (21,2)
Unidad de Cuidados Intensivos	19 (10,1)

Los datos están expresados como frecuencia (%) para las variables categóricas y como media aritmética (DE) para las variables continuas

1.2. Comorbilidades

Las comorbilidades presentes con mayor frecuencia fueron (tabla 2): enfermedad oncológica en 122 (64,6%) pacientes, de los cuales 88 (46,6%) tenían neoplasias sólidas y 34 (18,0%) neoplasias hematológicas, y la cardiopatía crónica en 82 casos (43,4%). Cincuenta y un pacientes (27,0%) tenían diabetes mellitus, 20 (10,6%) eran receptores de trasplante, de los cuales 18 (9,5%) de médula ósea y 2 casos (1,1%) de órgano sólido. Diecisiete (9,0%) pacientes padecían una neumopatía crónica, 15 (7,9%) una hepatopatía crónica, 13 (6,9%) enfermedad renal crónica y 3 (1,6%) tenían infección por VIH.

Tabla 2. Comorbilidades (N=189)

Neoplasia sólida	88 (46,6)
Cardiopatía crónica	82 (43,4)
Diabetes mellitus	51 (27,0)
Neoplasia hematológica	34 (18,0)
Neumopatía crónica	17 (9,0)
Hepatopatía crónica	15 (7,9)
Enfermedad renal crónica	13 (6,9)
Infección por VIH	3 (1,6)
Trasplante de órgano sólido	2 (1,1)
Trasplante de médula ósea	18 (9,5)
Puntuación en ICC	3,3 (2,4)
ICC \geq 3 puntos	102 (54,0)
Puntuación en CDS	4,9 (3,3)
CDS \geq 4 puntos	121 (64,0)

Los datos están expresados como frecuencia (%) para las variables categóricas y como media aritmética (DE) para las variables continuas

VIH= virus de inmunodeficiencia humana. ICC= Índice de Comorbilidad de Charlson. CDS= *Chronic disease score*.

Las puntuaciones medias del ICC y del CDS fueron 3,3 (2,4) y 4,9 (3,3), respectivamente. Un total de 102 (54,0%) pacientes tenían un ICC \geq 3 puntos y 121 (64,0%) tenían CDS \geq 4 puntos. De acuerdo con el índice pronóstico de la enfermedad

de base de McCabe y Jackson (112), 79 pacientes (41,8%) tenían un pronóstico finalmente fatal, 47 (24,9%) no fatal y 3 (1,6%) rápidamente fatal.

Factores de riesgo de candidemia

Los factores de riesgo de candidemia más frecuentes en los 189 episodios recogidos fueron la presencia de tratamiento antibiótico previo en 158 (84,0%) casos y la inserción de un catéter vascular central en 122 (64,6%) casos. En 114 (60,3%) episodios los pacientes habían recibido en los 30 días previos o continuaban recibiendo nutrición parenteral, en 111 (58,7%) habían sido sometidos a algún tipo de procedimiento invasivo y en 90 (47,6%) tenían catéteres urinarios. Otros factores de riesgo presentes pueden consultarse en la tabla 3.

Tabla 3. Factores de riesgo de candidemia (N=189)

	n (%)
Presencia de catéter vascular de cualquier tipo	166 (87,8)
Presencia de CVC	122 (64,6)
Tratamiento antibiótico previo (últimos 30 días)	158 (84,0)
Nutrición parenteral	114 (60,3)
Procedimientos invasivos previos	111 (58,7)
Catéter urinario previo	90 (47,6)
Transfusiones previas	80 (42,3)
Cirugía previa	64 (33,9)
Quimioterapia	40 (21,2)
Estancia en UCI previa	35 (18,5)
Ventilación mecánica previa	28 (14,8)
Corticosteroides	25 (13,2)
Neutropenia	19 (10,1)

CVC=Catéter vascular central. UCI= Unidad de Cuidados Intensivos.

1.3. Focos de la candidemia

Los focos de la candidemia más frecuentes fueron los catéteres vasculares en 68 (36,0%) casos y las infecciones abdominales en 31 (16,4%) casos (tabla 4). Otros focos fueron el urinario en 16 (8,5%) casos y el foco biliar en 2 (1,1%) casos. En 71 (37,6%) casos el foco fue desconocido.

Tabla 4. Focos de la candidemia (N=189)

	n (%)
Catéter vascular	68 (36,0)
Abdominal	31 (16,4)
Urinario	16 (8,5)
Biliar	2 (1,1)
Otros	1 (0,5)
Desconocido	71 (37,6)

1.4. Marcadores de gravedad

Los episodios de candidemia se presentaron con shock en 36 (19,0%) casos, con síndrome de distrés respiratorio agudo en 17 (9,0%) casos y con coagulación intravascular diseminada en 5 (2,6%) casos. La media en la puntuación del PBS fue de 2,2 (DE = 2,3) y 79 casos (41,8%) tuvieron un PBS \geq 2 puntos. Al inicio de la candidemia, el recuento medio de leucocitos fue de $9,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ (DE = 7,38), el de granulocitos fue de $7,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ (DE = 6,66), el de proteína C reactiva (PCR) fue de 11,6 mg/dL (DE = 9,8) y el de creatinina fue de 1,0 mg/dL (DE = 0,7), (tabla 5).

Tabla 5. Marcadores de gravedad (N=189)

Infección bacteriana asociada (\pm 2 días)	114 (60,3)
Shock	36 (19,0)
SDRA	17 (9,0)
CID	5 (2,6)
Puntuación en PBS	2,2 (2,3)
PBS \geq 2 puntos	79 (41,8)
Recuento de leucocitos, $\times 10^3/\text{uL}$	9,3 (7,4)
Recuento de granulocitos, $\times 10^3/\text{uL}$	7,7 (6,7)
PCR, mg/dL	11,6 (9,8)
Creatinina, mg/dL	1,0 (0,7)

Los datos están expresados como frecuencia (%) para las variables categóricas y como media aritmética (DE) para las variables continuas.

SDRA= síndrome de distrés respiratorio agudo. CID= coagulación intravascular diseminada. PBS= *Pitt bacteremia score*. PCR= proteína C reactiva.

2. Microbiología

En los 189 episodios de candidemia se aislaron un total de 194 cepas de *Candida* (tabla 6). Las especies más frecuentemente aisladas fueron *C. parapsilosis* en 76 (39,2%) casos y *C. albicans* en 75 (38,7%) casos. Cinco episodios tuvieron coinfección por dos especies: en tres se aislaron *C. albicans* junto con *C. parapsilosis*, en uno se aisló *C.*

albicans junto *C. glabrata* y en el restante *C. krusei* junto con *C. tropicalis*. En 114 pacientes (60,3%), se aisló otra bacteria asociada al episodio de candidemia.

Tabla 6. Especies de *Candida* aisladas en hemocultivos y sensibilidad a azoles (N=194)

	n (%)
<i>Candida parapsilosis</i>	76 (39,2)
<i>Candida albicans</i>	75 (38,7)
<i>Candida glabrata</i>	24 (12,4)
<i>Candida tropicalis</i>	8 (4,1)
<i>Candida krusei</i>	4 (2,1)
<i>Candida guilliermondii</i>	2 (1,0)
<i>Candida lusitaniae</i>	1 (0,5)
<i>Candida</i> spp.	4 (2,1)
Sensibilidad a azoles	171 (88,2)

Con respecto a la sensibilidad a antifúngicos, 23 (11,9%) cepas fueron resistentes o sensibles dosis-dependiente a los azoles. En concreto, respecto a la sensibilidad a fluconazol, en 11 episodios se aisló *C. albicans* resistente y una cepa expresó sensibilidad dosis-dependiente. En un episodio se aisló *C. parapsilosis* resistente. En 3 episodios se aisló *C. glabrata* resistente y en 3 episodios expresó sensibilidad dosis-dependiente. En un único episodio *C. guilliermondii* expresó sensibilidad dosis-dependiente. En todos los casos de resistencia a azoles, se expresó una sensibilidad completa para equinocandinas. Solamente una cepa de *C. parapsilosis* fue resistente a equinocandinas, siendo sensible a azoles.

3. Tratamiento

De acuerdo con la sensibilidad mostrada en el antifungigrama, 44 casos (23,3%) recibieron tratamiento antifúngico empírico apropiado. El antifúngico empírico administrado con mayor frecuencia fue fluconazol en 29 (12,3%) casos (tabla 8), que también fue el más utilizado como tratamiento definitivo en 122 (51,9%) pacientes. Se

administraron también diversos antimicrobianos de forma empírica, siendo piperacilina/tazobactam el más frecuente en 54 (23,3%) casos. (Tabla 7).

Tabla 7. Tratamiento antimicrobiano utilizado

	Tratamiento empírico	Tratamiento definitivo
	n (%)	n (%)
Antibióticos		
Piperacilina/tazobactam	54 (23,0)	4 (1,7)
Meropenem	36 (15,3)	6 (2,6)
Vancomicina	27 (11,5)	5 (2,1)
Imipenem	22 (9,4)	4 (1,7)
Amicacina	20 (8,5)	3 (1,3)
Ciprofloxacino	20 (8,5)	--
Amoxicilina/clavulánico	19 (8,1)	-
Teicoplanina	18 (7,7)	1 (0,4)
Linezolid	17 (7,2)	2 (0,9)
Ceftriaxona	13 (5,5)	2 (0,9)
Levofloxacino	9 (3,8)	2 (0,9)
Metronidazol	8 (3,4)	1 (0,4)
Gentamicina	6 (2,6)	-
Clindamicina	4 (1,7)	2 (0,9)
Otros	18 (7,7)	-
Antifúngicos		
Fluconazol	29 (12,3)	122 (51,9)
Casposungina	12 (5,1)	44 (18,7)
Otras equinocandinas	12 (5,1)	37 (15,7)
Amfotericina B	5 (2,1)	34 (14,5)
Voriconazol	4 (1,7)	3 (1,3)

4. Evolución y factores asociados con la mortalidad a 30 días

4.1. Evolución

Durante el seguimiento, se detectaron 15 (7,9%) casos de embolias sépticas, 58 (24,7%) casos se complicaron con persistencia de la candidemia, 24 (13,5%) pacientes ingresaron en UCI y 24 (10,2%) pacientes precisaron ventilación mecánica no invasiva

tras el desarrollo de la candidemia. La estancia media hospitalaria fue de 40 días (DE 34,9), y 60 (31,7%) pacientes fallecieron en los 30 días de seguimiento, siendo la mortalidad que consideramos atribuida a la candidemia del 19,0%. (Tabla 8).

Tabla 8. Evolución de los pacientes con candidemia (N=189)

Embolia séptica	15 (7,9)
Candidemia persistente	42 (22,7)
Ingreso en UCI posterior	24 (13,5)
VM posterior	22 (12,3)
Estancia media hospitalaria, días	40 (34,9)
Mortalidad global	60 (31,7)
Mortalidad atribuida a la candidemia	10 (19,0)

Los datos están expresados como frecuencia (%) para las variables categóricas y como media aritmética (DE) para las variables continuas. UCI= Unidad de Cuidados Intensivos. VM= Ventilación mecánica.

4.2. Factores asociados con la mortalidad a 30 días

Los pacientes que murieron dentro de los 30 días del episodio de candidemia presentaron las siguientes diferencias significativas respecto a los que sobrevivieron (tabla 9): eran significativamente mayores (edad media de 72 frente a 67 años, $P=0,030$). Además, tenían mayor comorbilidad lo que se reflejó en una mayor frecuencia de puntuación ≥ 3 en el ICC (68,3% frente a 47,3%, $P=0,007$), de una puntuación ≥ 4 en el CDS (75,0% frente a 58,9%, $P=0,030$) y por una mayor puntuación media en la escala CDS (6,0 frente a 4,4; $P=0,002$) y en el ICC, aunque en esta última no se alcanzó significación estadística (4,0 frente a 3,0; $P=0,130$).

Finalmente, los pacientes que fallecieron a los 30 días tenían con mayor frecuencia un origen nosocomial de la infección (91,7% frente a 72,9%, $P=0,003$) y enfermedad renal crónica (13,3% frente a 3,9%, $P=0,017$).

Tabla 9. Asociación entre la mortalidad y las características clínico-epidemiológicas de los episodios de candidemia (N=189)

	Mortalidad a 30 días		P
	No (n=129)	Sí (n=60)	
Edad, años	66,9 (16,8)	72,3 (14,5)	0,030
Sexo: Hombres	74 (57,8)	38 (63,3)	0,470
Origen de la infección: Nosocomial	94 (72,9)	55 (91,7)	0,003
Ingreso previo (30 días)	27 (20,9)	12 (20,0)	0,880
Servicio en el momento de la candidemia			0,012
Servicios Médicos	28 (21,7)	21 (35,0)	
Servicios Quirúrgicos	31 (24,0)	10 (16,7)	
Servicios Onco-hematológicos	24 (18,6)	16 (26,7)	
Urgencias	35 (27,1)	5 (8,3)	
Unidad de Cuidados Intensivos	11 (8,5)	8 (13,3)	
Neoplasia sólida	58 (45,0)	30 (50,0)	0,510
Cardiopatía crónica	49 (38,0)	33 (55,0)	0,280
Diabetes mellitus	32 (24,8)	19 (31,7)	0,320
Neoplasia hematológica	23 (17,8)	11 (18,3)	0,930
Neumopatía crónica	11 (8,5)	6 (10,0)	0,740
Hepatopatía crónica	10 (7,8)	5 (8,3)	0,890
Enfermedad renal crónica	5 (3,9)	8 (13,3)	0,017
Infección por VIH	2 (1,6)	1 (1,7)	> 0,999
Trasplante de órgano sólido	-	2 (3,3)	0,100
Trasplante de médula ósea	12 (9,3)	6 (10,0)	0,870
Puntuación en ICC	3,0 (2,3)	4,0 (2,7)	0,130
ICC \geq 3 puntos	61 (47,3)	41 (68,3)	0,007
Puntuación en CDS	4,4 (3,1)	6,0 (3,6)	0,002
CDS \geq 4 puntos	76 (58,9)	45 (75,0)	0,030

Los datos están expresados como frecuencia (%) para las variables categóricas y como media (DE) para las variables continuas. VIH=Virus de inmunodeficiencia humana. ICC=Índice de Comorbilidad de Charlson. CDS= *Chronic disease score*.

En cuanto a la asociación de los factores de riesgo de candidemia con la mortalidad a 30 días, también hubo una mayor frecuencia de presencia de un catéter vascular central (76,7% frente a 58,9%, $P=0,018$), nutrición parenteral previa (73,3% frente a 54,3%, $P=0,013$), uso de catéter urinario (63,3% frente a 40,3%, $P=0,003$) y transfusión de

hemoderivados previa (61,7% frente a 33,3%, $P < 0,001$) en los pacientes que fallecieron (tabla 10).

Tabla 10. Asociación entre la mortalidad y la presencia de factores de riesgo en los episodios de candidemia (N=189)

	Mortalidad a 30 días		<i>P</i>
	No (n=129)	Sí (n=60)	
Presencia de catéter vascular de cualquier tipo	110 (85,3)	56 (93,3)	0,115
Presencia de CVC	76 (58,9)	46 (76,7)	0,018
Tratamiento antibiótico previo (30 días)	104 (81,2)	54 (90,0)	0,127
Nutrición parenteral	70 (54,3)	44 (73,3)	0,013
Procedimientos invasivos previos	74 (57,4)	37 (61,7)	0,570
Catéter urinario previo	52 (40,3)	38 (63,3)	0,003
Trasfusiones previas	43 (33,3)	37 (61,7)	< 0,001
Cirugía previa	42 (32,6)	22 (32,6)	0,570
Quimioterapia	25 (19,4)	15 (25,0)	0,370
Estancia en UCI previa	23 (17,8)	12 (20,0)	0,720
Ventilación mecánica previa	17 (13,2)	11 (18,3)	0,350
Corticosteroides	16 (12,4)	9 (15,0)	0,620
Neutropenia	10 (7,8)	9 (15,0)	0,123

Los datos están expresados como frecuencia (%). CVC=Catéter vascular central. UCI= Unidad de Cuidados Intensivos.

El foco desconocido de la candidemia fue más frecuente en los pacientes que fallecieron, sin alcanzar significación estadística (40,0% frente a 36,4%, $P = 0,638$), (tabla 11).

Tabla 11. Asociación entre la mortalidad y el foco de los episodios de candidemia (N=189)

	Mortalidad a 30 días		<i>P</i>
	No (n=129)	Sí (n=60)	
Foco			
Catéter vascular	46 (35,7)	22 (36,7)	0,890
Abdominal	21 (16,3)	10 (16,7)	0,947
Urinario	12 (9,3)	4 (6,7)	0,780
Biliar	2 (1,6)	-	> 0,999
Otros	1 (0,8)	-	> 0,999
Desconocido	47 (36,4)	24 (40,0)	0,638

Los datos están expresados como frecuencia (%).

Los pacientes que fallecieron también estaban más gravemente enfermos al considerar la puntuación media del PBS (3,5 puntos frente a 1,6; $P < 0,001$) y la frecuencia de casos con ≥ 2 puntos en el PBS (66,7% frente a 30,2%, $P < 0,001$).

Además, los pacientes que fallecieron tenían niveles más elevados de creatinina (media de 1,3 mg/dL frente a 0,9 mg/dL, $P=0,006$) y de proteína C reactiva (media de 15,2 mg/dL frente a 9,9 mg/dL, $P=0,001$). Estos mismos pacientes fueron más propensos a desarrollar shock séptico (33,3% frente a 12,4%, $P=0,001$), CID (6,7% frente a 0,8%, $P=0,036$) o SDRA (18,3% frente a 4,7%, $P=0,002$). Los pacientes que sobrevivieron tuvieron una cifra de neutrófilos más alta (media de $8,06 \times 10^3/\mu\text{L}$ frente a $6,94 \times 10^3/\mu\text{L}$, $P=0,283$) y una frecuencia inferior de tratamiento empírico apropiado (19,4% frente a 31,7%, $P=0,630$) que los pacientes que murieron dentro de los 30 días, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística (tabla 12).

Tabla 12. Asociación entre la mortalidad y la forma de presentación y la evolución de los episodios de candidemia (N=189)

	Mortalidad a 30 días		P
	No (n=129)	Sí (n=60)	
Infección bacteriana asociada (\pm 2 días)	73 (56,6)	41 (68,3)	0,124
Shock	16 (12,4)	20 (33,3)	0,001
SDRA	6 (4,7)	11 (18,3)	0,002
Émbolos sépticos	12 (9,3)	3 (5,0)	0,308
CID	1 (0,8)	4 (6,7)	0,036
PBS	1,6 (2,0)	3,5 (2,7)	< 0,001
PBS \geq 2 puntos	39 (30,2)	40 (66,7)	< 0,001
Recuento de leucocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	9,79 (7,40)	8,35 (7,31)	0,213
Recuento de granulocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	8,06 (6,90)	6,94 (6,09)	0,283
PCR, mg/dL	9,9 (9,2)	15,2 (10,2)	0,001
Creatinina, mg/dL	0,89 (0,56)	1,28 (0,97)	0,006
Tratamiento empírico correcto	25 (19,4)	19 (31,7)	0,630
Candidemia persistente	30 (23,3)	12 (21,4)	0,785
Ingreso en UCI tras candidemia	14 (11,3)	10 (18,5)	0,194
Ventilación mecánica tras candidemia	12 (9,6)	10 (18,5)	0,095

Los datos están expresados como frecuencia (%) y como media (DE). SDRA= síndrome de distrés respiratorio agudo. CID= coagulación intravascular diseminada. PBS= *Pitt bacteremia score*. PCR= proteína C reactiva. UCI= Unidad de Cuidados Intensivos.

La distribución de frecuencia de las especies de *Candida* no difirió entre los grupos (tabla 13). De la misma manera la frecuencia de sensibilidad a azoles fue homogénea entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron a los 30 días.

Tabla 13. Asociación entre la mortalidad y las especies de *Candida* aisladas en los episodios de candidemia (N=194)

	Mortalidad a 30 días		P
	No (n=132)	Sí (n=62)	
<i>Candida parapsilosis</i>	55 (41,6)	21 (33,9)	0,319
<i>Candida albicans</i>	51 (38,6)	24 (38,7)	0,951
<i>Candida glabrata</i>	17 (18,9)	7 (11,3)	0,771
<i>Candida tropicalis</i>	3 (2,3)	5 (8,1)	0,112
<i>Candida krusei</i>	2 (1,5)	2 (3,2)	0,593
<i>Candida guilliermondii</i>	-	2 (3,2)	0,100
<i>Candida lusitanae</i>	1 (0,8)	-	>0,999
<i>Candida</i> spp.	3 (2,3)	1 (1,6)	>0,999
Sensibilidad a azoles	116 (87,9)	55 (88,7)	0,889

Los datos están expresados como frecuencia (%).

5. Valor como factor pronóstico de las escalas de comorbilidad y gravedad en pacientes con candidemia

En la tabla 14 se muestran las principales características de los pacientes de acuerdo con la presencia de un ICC ≥ 3 puntos. El grupo con ICC ≥ 3 fue similar al grupo con ICC ≤ 2 , a excepción de la mayor comorbilidad esperada (CDS ≥ 4 : 75,5% frente a 50,6%) y una mayor prevalencia de transfusión previa de hemoderivados (52,9% frente a 29,9%, $P=0,001$), quimioterapia previa (27,5% frente a 13,8%, $P=0,022$), y foco de infección desconocido (44,1% frente a 29,9%, $P=0,044$). El riesgo de mortalidad a 30 días fue significativamente mayor entre los pacientes con ICC ≥ 3 (40,2% frente a 21,8%, $P=0,007$).

Tabla 14. Características principales de los casos de candidemia estratificadas de acuerdo con una puntuación ≥ 3 puntos en el Índice de Comorbilidad de Charlson (N=189)

	Índice de Comorbilidad de Charlson		<i>P</i>
	≤ 2 (n=87)	≥ 3 (n=102)	
Edad, años	67 (19,1)	69 (13,3)	0,241
Sexo: hombres	47 (54,2)	65 (63,7)	0,200
Ingreso previo (últimos 30 días)	15 (17,2)	24 (23,5)	0,290
Origen de la infección: Nosocomial	64 (73,6)	85 (83,3)	0,100
Neoplasia	21 (24,1)	67 (65,7)	< 0,001
Cardiopatía crónica	28 (32,2)	54 (52,9)	0,004
Diabetes	13 (14,9)	38 (37,3)	0,001
Neoplasia hematológica	16 (18,4)	18 (17,6)	0,894
Trasplante de médula ósea	7 (8,0)	11 (10,8)	0,523
Neumopatía crónica	8 (9,2)	9 (8,8)	0,929
Hepatopatía crónica	1 (1,1)	14 (13,7)	0,001
Enfermedad renal crónica	-	13 (12,7)	< 0,001
Infección por VIH	-	3 (2,9)	0,251
Trasplante de órgano	-	2 (2,0)	0,501
Neutropenia	7 (8,0)	12 (11,8)	0,397
Puntuación en CDS	3,7 (2,9)	5,9 (3,3)	< 0,001
CDS ≥ 4	44 (50,6)	77 (75,5)	< 0,001
CVC	56 (64,4)	66 (64,7)	0,961
Nutrición parenteral	51 (58,6)	63 (61,8)	0,660
Procedimiento invasivo previo	49 (56,3)	62 (60,8)	0,535
Catéter urinario previo	48 (55,2)	42 (41,2)	0,055
Trasfusión de hemoderivados	26 (29,9)	54 (52,9)	0,001
Cirugía previa	25 (28,7)	39 (38,2)	0,169
Quimioterapia	12 (13,8)	28 (27,5)	0,022
Corticoterapia previa	7 (8,0)	18 (17,6)	0,052
Estancia en UCI previa	21 (24,1)	14 (13,7)	0,066
Ventilación mecánica previa	16 (18,4)	12 (11,8)	0,201
Foco desconocido	26 (29,9)	45 (44,1)	0,044
Aislamiento bacteriano asociado	53 (60,9)	61 (59,8)	0,876
Shock	17 (19,5)	19 (18,6)	0,873
CID	4 (4,6)	1 (1,0)	0,182
SDRA	8 (9,2)	9 (8,8)	0,929
Puntuación en PBS	2,4 (2,5)	2,0 (2,2)	0,330

Continuación tabla 14. Características principales de los casos de candidemia estratificadas de acuerdo con una puntuación ≥ 3 puntos en el Índice de Comorbilidad de Charlson (N=189)

	Índice de Comorbilidad de Charlson		P
	≤ 2 (n=87)	≥ 3 (n=102)	
PBS: ≥ 2 puntos	37 (42,5)	42 (41,2)	0,851
Recuento de leucocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	10,4 (7,0)	10,4 (7,7)	0,056
Recuento de granulocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	8,7 (6,8)	6,8 (6,4)	0,055
PCR media, mg/dL	12,5 (10,5)	10,9 (9,1)	0,292
Creatinina, mg/dL	1,01 (0,75)	1,03 (0,74)	0,859
Infección por <i>C. parapsilosis</i>	29 (33,3)	47 (46,1)	0,075
Tratamiento empírico adecuado	21 (24,1)	23 (22,5)	0,797
Mortalidad	19 (21,8)	41 (40,2)	0,007

Los datos están expresados como frecuencia (%) para las variables categóricas y como media (DE) para las variables continuas. VIH=Virus de inmunodeficiencia humana. CDS= *Chronic disease score*. CVC= Catéter vascular central. UCI= Unidad de Cuidados Intensivos. CID= Coagulación intravascular diseminada. SDR= Síndrome de distrés respiratorio agudo. PBS= *Pitt Bacteremia Score*. PCR= Proteína C reactiva.

En la tabla 15 se muestran las principales características de los pacientes de acuerdo con la presencia de un CDS ≥ 4 puntos. En comparación con los pacientes con CDS ≤ 3 , aquellos con CDS ≥ 4 eran significativamente mayores (71 frente a 64 años, $P=0,009$) y tenían, como era esperable, mayor comorbilidad (ICC ≥ 3 : 63,3% frente a 36,8%, $P<0,001$). Además, habían recibido con más frecuencia quimioterapia previa (27,3% frente a 10,3%, $P=0,006$), y tenían una frecuencia significativamente menor de casos con PBS ≥ 2 (35,5% frente a 52,9%, $P=0,02$).

El riesgo de mortalidad a 30 días fue significativamente mayor entre los pacientes con CDS ≥ 4 (37,2% frente a 22,1%, $P = 0,032$).

Tabla 15. Características principales de los casos de candidemia estratificadas de acuerdo con una puntuación ≥ 4 puntos en el *Chronic Disease Score* (N=189)

	<i>Chronic Disease Score</i>		<i>P</i>
	≤ 3 (n=68)	≥ 4 (n=121)	
Edad, años	64 (19,1)	71 (13,8)	0,009
Sexo: Hombres	40 (58,8)	72 (60,0)	0,870
Ingreso previo (últimos 30 días)	12 (17,6)	27 (22,3)	0,450
Origen de la infección: Nosocomial	53 (77,9)	96 (79,3)	0,820
Neoplasia	27 (39,7)	61 (50,4)	0,157
Cardiopatía crónica	-	82 (67,8)	< 0,001
Diabetes	6 (8,8)	45 (37,2)	< 0,001
Neoplasia hematológica	10 (14,7)	24 (19,8)	0,378
Trasplante de médula ósea	5 (7,4)	13 (10,7)	0,446
Neumopatía crónica	3 (4,4)	14 (11,6)	0,990
Hepatopatía crónica	9 (13,2)	6 (5,0)	0,043
Enfermedad renal crónica	2 (2,9)	11 (9,1)	0,140
Infección por VIH	3 (4,4)	-	0,045
Trasplante de órgano	-	2 (1,7)	0,537
Neutropenia	6 (8,8)	13 (10,7)	0,674
Puntuación en ICC	2,6 (2,6)	3,7 (2,3)	0,002
ICC ≥ 3	25 (36,8)	77 (63,3)	< 0,001
CVC	44 (64,7)	78 (64,5)	0,973
Nutrición parenteral	41 (60,3)	73 (60,3)	0,996
Procedimiento invasivo previo	44 (64,7)	67 (55,4)	0,211
Catéter urinario previo	35 (51,5)	55 (45,5)	0,427
Trasfusión de hemoderivados	25 (36,8)	55 (45,5)	0,264
Cirugía previa	26 (38,2)	38 (31,4)	0,341
Quimioterapia	7 (10,3)	10 (27,3)	0,006
Corticoterapia previa	5 (7,4)	20 (16,5)	0,074
Estancia en UCI previa	16 (23,5)	19 (15,7)	0,184
Ventilación mecánica previa	13 (19,1)	15 (12,4)	0,212
Foco desconocido	21 (30,9)	50 (41,3)	0,155
Aislamiento bacteriano asociado	36 (52,9)	78 (64,5)	0,120
Shock	16 (23,5)	20 (16,5)	0,239
CID	3 (4,4)	2 (1,7)	0,352
SDRA	8 (11,8)	9 (7,4)	0,318
Puntuación en PBS	2,6 (2,6)	2,0 (2,2)	0,127
PBS: ≥ 2 puntos	36 (52,9)	43 (35,5)	0,020

Continuación tabla 15. Características principales de los casos de candidemia estratificadas de acuerdo con una puntuación ≥ 4 puntos en el *Chronic Disease Score* (N=189)

	<i>Chronic Disease Score</i>		<i>P</i>
	≤ 3 (n=68)	≥ 4 (n=121)	
Recuento de leucocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	10,1 (8,1)	8,9 (6,9)	0,269
Recuento de granulocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	8,2 (7,1)	7,4 (6,3)	0,427
PCR media, mg/dL	10,9 (9,0)	12,0 (10,2)	0,479
Creatinina, mg/dL	0,99 (0,75)	1,04 (0,74)	0,717
Infección por <i>C. parapsilosis</i>	31 (45,6)	45 (37,2)	0,258
Tratamiento empírico adecuado	15 (22,1)	29 (24,0)	0,766
Mortalidad	15 (22,1)	45 (37,2)	0,032

Los datos están expresados como frecuencia (%) para las variables categóricas y como media (DE) para las variables continuas. VIH=Virus de inmunodeficiencia humana. ICC=Índice de Comorbilidad de Charlson. CVC= Catéter vascular central. UCI= Unidad de Cuidados Intensivos. CID= Coagulación intravascular diseminada. SDRA= Síndrome de distrés respiratorio agudo. PBS= *Pitt Bacteremia Score*. PCR= Proteína C reactiva.

En la tabla 16 se muestran las principales características de los pacientes de acuerdo con la presencia de un PBS ≥ 2 puntos. Los casos con PBS ≥ 2 fueron similares a las de los pacientes con PBS ≤ 1 , excepto por una carga de comorbilidad significativamente menor según el CDS (CDS ≥ 4 : 54,4% frente a 70,9%, $P=0,020$) y frecuencias significativamente más altas de procedimientos invasivos previos (72,2% frente a 49,1%, $P=0,001$), cateterismo urinario (63,3% frente a 36,4%, $P<0,001$), transfusión de hemoderivados (51,9% frente a 35,5%, $P=0,024$), estancia previa en la UCI (29,1% frente a 10,9%, $P=0,001$), aislamiento bacteriano asociado (69,6% frente a 53,6%, $P=0,027$) y tratamiento empírico adecuado (31,6% frente a 17,3%, $P=0,021$). El grupo con PBS ≥ 2 también tuvo niveles de creatinina significativamente más altos (1,3 mg/dL frente a 0,8 mg/dL, $P<0,001$) y recuentos de leucocitos ($8,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ frente a $11,1 \times 10^3/\mu\text{L}$, $P=0,006$) y granulocitos más bajos ($9,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ frente a $6,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, $P=0,005$). Como era esperable, los pacientes con PBS ≥ 2 tuvieron mayor frecuencia de estancia en UCI, ventilación mecánica, y complicaciones con shock, CID y SDRA.

La frecuencia de mortalidad a los 30 días fue significativamente mayor entre los pacientes con $PBS \geq 2$ (56,6% frente a 18,2%, $P < 0,0001$), (tabla 14).

Tabla 16. Características principales de los casos de candidemia, de acuerdo con una puntuación ≥ 2 puntos en el *Pitt Bacteremia Score* (N=189)

	<i>Pitt Bacteremia Score</i>		<i>P</i>
	≤ 1 (n=110)	≥ 2 (n=79)	
Edad, años	67 (15,5)	70 (17,2)	0,246
Sexo: Hombres	64 (58,7)	48 (60,8)	0,770
Ingreso previo (últimos 30 días)	23 (20,9)	16 (20,3)	0,910
Origen de la infección: Nosocomial	83 (75,5)	66 (83,5)	0,180
Neoplasia	53 (48,2)	35 (44,3)	0,598
Cardiopatía crónica	51 (46,4)	31 (39,2)	0,330
Diabetes	30 (27,3)	21 (26,6)	0,920
Neoplasia hematológica	24 (21,8)	10 (12,7)	0,106
Trasplante de médula ósea	14 (12,7)	4 (5,1)	0,085
Neumopatía crónica	10 (9,1)	7 (8,9)	0,957
Hepatopatía crónica	7 (6,4)	8 (10,1)	0,340
Enfermedad renal crónica	6 (5,5)	7 (8,9)	0,361
Infección por VIH	1 (0,9)	2 (2,5)	0,572
Trasplante de órgano	1 (0,9)	1 (1,3)	> 0,999
Neutropenia	11 (10,0)	8 (10,1)	0,977
Puntuación en ICC	3,3 (2,3)	3,3 (2,6)	0,850
ICC ≥ 3	60 (54,5)	42 (53,2)	0,851
Puntuación en CDS	5,1 (3,0)	4,6 (3,7)	0,260
CDS ≥ 4	78 (70,9)	43 (54,4)	0,020
CVC	71 (64,5)	51 (64,6)	0,999
Nutrición parenteral	65 (59,1)	49 (62,0)	0,684
Procedimiento invasivo previo	54 (49,1)	57 (72,2)	0,001
Catéter urinario previo	40 (36,4)	50 (63,3)	< 0,001
Trasfusión de hemoderivados	39 (35,5)	41 (51,9)	0,024
Cirugía previa	33 (30,0)	31 (39,2)	0,185
Quimioterapia	28 (25,5)	12 (15,2)	0,088
Corticoterapia previa	18 (16,4)	7 (8,9)	0,133
Estancia en UCI previa	12 (10,9)	23 (29,1)	0,001
Ventilación mecánica previa	8 (7,3)	20 (25,3)	0,001
Foco desconocido	44 (40,0)	27 (34,2)	0,415
Aislamiento bacteriano asociado	59 (53,6)	55 (69,6)	0,027
Shock	-	36 (45,6)	< 0,001
CID	-	5 (6,3)	0,012
SDRA	-	17 (21,5)	< 0,001

Continuación tabla 16. Características principales de los casos de candidemia, de acuerdo con una puntuación ≥ 2 puntos en el *Pitt Bacteremia Score* (N=189)

	<i>Pitt Bacteremia Score</i>		<i>P</i>
	≤ 1 (n=110)	≥ 2 (n=79)	
Recuento de leucocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	11,1 (8,6)	8,0 (6,1)	0,006
Recuento de granulocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	6,5 (5,6)	9,4 (7,6)	0,005
PCR media, mg/dL	9,8 (8,4)	13,9 (11,0)	0,008
Creatinina, mg/dL	0,79 (0,45)	1,34 (0,93)	< 0,001
Infección por <i>C. parapsilosis</i>	49 (44,5)	27 (34,2)	0,152
Tratamiento empírico adecuado	19 (17,3)	25 (31,6)	0,021
Mortalidad	20 (18,2)	40 (56,6)	<0,001

Los datos están expresados como frecuencia (%) para las variables categóricas y como media (DE) para las variables continuas.

VIH=Virus de inmunodeficiencia humana. ICC=Índice de Comorbilidad de Charlson. CDS= *Chronic disease score*. CVC= Catéter vascular central. UCI= Unidad de Cuidados Intensivos. CID= Coagulación intravascular diseminada. SDRA= Síndrome de distrés respiratorio agudo. PBS= *Pitt Bacteremia Score*. PCR= Proteína C reactiva.

6. Modelos predictivos de mortalidad

Los resultados del análisis multivariable para identificar los factores independientes asociados con la mortalidad a los 30 días y para evaluar si el PBS y ICC o CDS (como variables continuas y / o dicotómicas) se asociaron independientemente con la mortalidad a los 30 días, se muestra en la tabla 17. El uso combinado de PBS y de ICC (como covariables continuas [modelo 1] y dicotómicas [modelo 2]) se asoció significativamente con la mortalidad a los 30 días. Otras variables identificadas en los modelos 1 y 2 como factores de riesgo independientes para la mortalidad a los 30 días fueron la edad, la presencia de catéter urinario y la transfusión previa de componentes sanguíneos. Por otro lado, un mayor recuento de neutrófilos fue un factor protector de forma significativa. Los modelos 1 y 2 mostraron un buen poder de discriminación (estadístico $C > 0.8$), pero el modelo 1, que incluía el PBS y el ICC como variables continuas, tuvo el valor AIC más bajo. Del mismo modo, el uso combinado de PBS y

CDS (como covariables continuas [modelo 3] y dicotómicas [modelo 4]) se asoció significativamente con la mortalidad a los 30 días en el análisis multivariable ajustado. El modelo 3, que incluía el PBS y el CDS como variables continuas, fue el más equilibrado y tuvo el valor de AIC más bajo. Este modelo también mostró que los niveles de creatinina y la transfusión previa de hemoderivados fueron factores de riesgo significativos para la mortalidad a los 30 días, mientras que el recuento de neutrófilos fue un factor protector de forma significativa. La calibración y el poder predictivo de los modelos 3 y 4 fueron similares. Finalmente, el estadístico C para los modelos que incluyen sólo edad, ICC y PBS (como variables continuas y dicotómicas) fueron 0,77 (IC 95% 0,70-0,85) y 0,75 (IC 95% 0,68-0,82), respectivamente.

Tabla 17. Comportamiento de Pitt Bacteremia Score, Charlson Comorbidity Index y Chronic Disease Score para predecir la mortalidad a 30 días en candidemia

Variables ^a	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Edad, años	1,042 (1,013 - 1,071); 0,002	1,030 (1,004 - 1,058); 0,024	-	1,030 (1,001 - 1,061); 0,043
Neutrófilos, x10 ³ /μL	0,918 (0,851 - 0,990); 0,015	0,922 (0,859 - 0,988); 0,022	0,929 (0,869 - 0,993); 0,03	0,929 (0,867 - 0,996); 0,039
Transfusión de hemoderivados	2,42 (1,11 - 5,27); 0,025	2,43 (1,13 - 5,23); 0,023	3,06 (1,44-6,50); 0,004	2,40 (1,07 - 5,37); 0,034
Catéter urinario previo	2,73 (1,20 - 6,19); 0,015	3,00 (1,35 - 6,65); 0,007	-	-
Pitt Bacteremia Score	1,436 (1,201 - 1,717); < 0,001	-	1,446 (1,210 - 1,729); 0,001	-
Índice de comorbilidad de Charlson	1,274 (1,088 - 1,492); 0,002	-	-	-
Pitt Bacteremia Score ≥ 2	-	4,59 (2,16 - 9,77); < 0,0001	-	5,10 (2,22 - 11,73); < 0,001
Índice de comorbilidad de Charlson ≥ 3	-	2,54 (1,16 - 5,58); 0,02	-	-
Chronic Disease Score	-	-	1,213 (1,079 - 1,364); 0,001	-
Chronic Disease Score ≥ 4	-	-	-	2,64 (1,12 - 6,24); 0,027
Creatinina, mg/dL	-	-	2,183 (1,272 - 3,746); 0,005	2,037 (1,113 - 3,729); 0,021
Catéter vascular central	-	-	-	3,39 (1,30 - 8,90); 0,013
Estadísticos del modelo				
-2 Log (maximum likelihood)	177,8	182,8	177,7	176,5
Criterio de información de Akaike	189,8	194,4	187,9	190,5
Hosmer-Lemeshow ^b	0,397	0,283	0,210	0,602
Estadístico C ^c	0,82 (0,76-0,89)	0,81 (0,75-0,88)	0,78 (0,71-0,85)	0,82 (0,76-0,89)

^a Los datos están expresados como Odds ratio (IC 95%); valor P.

^b Los datos reflejan el valor de P del test de Hosmer-Lemeshow.

^c Los datos reflejan estadístico C (IC 95%).

7. Candidemia en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas

7.1. Características de la muestra, epidemiología y comorbilidades

De acuerdo con la metodología descrita para este apartado del trabajo, se detectaron durante el período en estudio 1040 episodios de candidemias en los centros participantes (237 en Hospital Universitario de Salamanca, 235 en el Hospital Clínic de Barcelona y 568 en el Complejo Hospitalario Universitario de Toulouse), de las que 36 pacientes (3,5% del total) tenían una EAS (12 [5,0%], 6, [2,5%] y 18 [3,2%], respectivamente) y conforman la muestra para análisis. Ningún paciente incluido presentó más de un episodio de candidemia.

Las EAS más frecuentemente encontradas fueron AR en 10 pacientes (27,8%) y LES en 4 (11,1%) (tabla 18).

Tabla 18. Distribución de EAS por centros

	Centro			Total (n =36)
	Salamanca (n = 12)	Barcelona (n = 6)	Toulouse (n =18)	
Artritis reumatoide	3 (25,0)	2 (33,3)	5 (27,8)	10 (27,8)
Lupus eritematoso sistémico	2 (16,7)	1 (16,7)	-	4 (11,1)
Poliangeitis microscópica	1 (8,3)	1 (16,7)	-	2 (5,6)
Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis	1 (8,3)	-	1 (5,6)	2 (5,6)
Arteritis de células gigantes	-	1 (16,7)	1 (5,6)	2 (5,6)
Espondilitis anquilosante	-	-	2 (11,1)	2 (5,6)
Crioglobulinemia	-	-	2 (11,1)	2 (5,6)
Síndrome de Gougerot-Sjögren	-	-	2 (11,1)	2 (5,6)
Esclerosis sistémica	-	-	2 (11,1)	2 (5,6)
Polimialgia reumática	-	-	1 (5,6)	1 (2,8)
Granulomatosis con poliangeitis	1 (8,3)	-	-	1 (2,8)
Sarcoidosis	1 (8,3)	-	-	1 (2,8)
Otras ¹	3 (25,0)	1 (16,7)	1 (5,6)	5 (13,9)

Los datos están expresados como frecuencia (%).

EAS: Enfermedad Autoinmune Sistémica.

¹Enfermedad autoinmune sistémica que consta con este diagnóstico en los antecedentes del paciente, pero no clasificada.

En la tabla 19 se muestran las principales características de la muestra, de acuerdo con el centro de procedencia. La edad media de la muestra fue de 65 años (DE 14,7). Diecinueve pacientes (52,8%) eran hombres. Veintinueve (80,6%) de los episodios de candidemia fueron de origen nosocomial, 4 (11,1%) fueron adquiridos en la comunidad y 3 (8,3%) fueron asociados a cuidados sanitarios. Las comorbilidades más frecuentes asociadas fueron neoplasia activa en 10 pacientes (27,8%) y cardiopatía en 9 pacientes (25,0%). Dos pacientes (5,6%) eran receptores de trasplante de órgano sólido y uno de médula ósea (2,8%).

Tabla 19. Características principales de los pacientes con candidemia y EAS

	Centro			Total (n =36)
	Salamanca (n = 12)	Barcelona (n = 6)	Toulouse (n =18)	
Edad, años	67 (15,5)	67 (14,3)	64 (15,0)	65 (14,7)
Sexo: hombres	5 (41,7)	5 (83,3)	9 (50,0)	19 (52,8)
Origen de la infección				
Comunitaria	2 (16,7)	-	2 (11,1)	4 (11,1)
Nosocomial	8 (66,7)	6 (100,0)	15 (83,3)	29 (80,6)
Relacionada con cuidados sanitarios	2 (16,7)	-	1 (5,6)	3 (8,3)
Comorbilidades				
Neoplasia	2 (16,7)	-	8 (44,4)	10 (27,8)
Cardiopatía crónica	5 (41,7)	1 (16,7)	3 (16,7)	9 (25,0)
Nefropatía crónica	2 (16,7)	2 (33,3)	4 (22,2)	8 (22,2)
Diabetes	5 (41,7)	1 (16,7)	1 (5,6)	7 (19,4)
Neoplasia hematológica	2 (16,7)	-	4 (22,2)	6 (16,7)
Neumopatía crónica	1 (8,3)	1 (16,7)	3 (16,7)	5 (13,9)
Hepatopatía crónica	-	1 (16,7)	3 (16,7)	4 (11,1)
Trasplante de órgano	1 (8,3)	-	1 (5,6)	2 (5,6)
Trasplante de médula ósea	1 (8,3)	-	-	1 (2,8)
Factores de riesgo				
Antibióterrapia previa	11 (91,7)	5 (83,3)	16 (88,9)	32 (88,9)
Presencia de catéter vascular	8 (66,7)	5 (83,3)	18 (100)	31 (85,7)
CVC	4 (11,1)	3 (8,3)	14 (38,8)	21 (58,3)
Catéter urinario previo	6 (50,0)	4 (80,0)	13 (76,5)	23 (63,8)
Procedimiento invasivo previo	5 (41,7)	3 (50,0)	13 (70,6)	21 (58,3)
Estancia en UCI previa	3 (25,0)	4 (66,7)	9 (52,9)	17 (47,2)
Cirugía previa	7 (58,3)	1 (16,7)	4 (23,5)	12 (34,3)
Nutrición parenteral	6 (50)	-	6 (35)	12 (33,3)
Quimioterapia	-	-	6 (35,3)	6 (16,7)
Neutropenia	1 (8,3)	-	4 (23,5)	5 (14,3)
Forma de presentación				
Shock	5 (41,7)	2 (33,3)	5 (31,3)	12 (33,3)
CID	2 (16,7)	-	2 (13,3)	4 (11,1)
SDRA	1 (8,3)	1 (16,7)	3 (20,0)	5 (13,8)
Mortalidad a 30 días	4 (33,3)	2 (33,3)	4 (22,2)	10 (27,8)

Los datos están expresados como frecuencia (%) para las variables categóricas y como media (DE) para las variables continuas. CVC= Catéter vascular central. UCI= Unidad de Cuidados Intensivos. CID= Coagulación Intravascular Diseminada. SDRA= Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

Veintidós pacientes (61,1%) estaban recibiendo tratamiento con corticoides y 9 (25,0%) estaban recibiendo un tratamiento inmunosupresor por la EAS en el momento

de la candidemia. Los tratamientos activos para EAS más frecuentes fueron metotrexato en 3 casos (8,3%), azatioprina en 2 (5,6%), rituximab en 2 (5,6%) e hidroxicloroquina en 2 (5,6%).

7.2. Factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar una candidemia presentes con mayor frecuencia fueron la administración de tratamiento antibiótico previo o en el momento del hemocultivo en 32 (88,9%), la presencia de un catéter vascular de cualquier tipo en 31 (85,7%), de los cuales 21 (58,3%) eran catéteres vasculares centrales, la presencia de un catéter urinario en 23 (63,8%), la estancia en UCI previa en 17 (47,2%), el haber sido sometido a algún procedimiento invasivo en 21 (58,3%) o a algún tipo de cirugía en los 30 días previos en 12 (34,3%), la administración de nutrición parenteral en 12 (33,3%), de quimioterapia en 6 (16,7%) y la presencia de neutropenia en 5 (14,3%), (tabla 19).

7.3. Foco y forma de presentación

En 21 casos (58,3%) se realizaron cultivos del posible foco, además del hemocultivo. El foco se consideró como definitivo en 18 (50,0%), probable en 3 (8,3%) y desconocido en 15 (41,6%) de los casos. El foco de la candidemia fue el catéter vascular en 8 casos (22,2%), respiratorio en 3 (8,3%), abdominal en 5 (13,8%) y urinario en 2 (5,6%). En el momento de la presentación de la candidemia, 12 pacientes (33,3%) sufrieron shock séptico, 4 (11,1%) coagulación intravascular diseminada y 5 (14,3%) distrés respiratorio como indicadores de gravedad en relación con la candidemia (tabla 19).

7.4. Evolución y mortalidad

Cuatro pacientes (11,1%) presentaron embolias sépticas como complicación de la candidemia. Se realizaron hemocultivos de control a 18 pacientes (50,0%), de los cuales fueron positivos en 5 (27,8%). La candidemia persistente se presentó con más frecuencia en pacientes con corticoterapia activa, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. La mortalidad global hasta los 30 días de la candidemia fue del 27,8% (10 pacientes).

7.5. Microbiología y tratamiento

C. albicans fue la especie más frecuentemente aislada, en 24 casos (66,7%) seguida de *C. parapsilosis* en 5 casos (13,9%) (tabla 20). La determinación de la sensibilidad se realizó en 17 casos de candidemia y 14 de estas cepas (82,4%) fueron sensibles a azoles; no se encontraron resistencias a equinocandinas.

Tabla 20. Distribución de las especies de *Candida* por centros.

Especie	Centro			Total (n =36)
	Salamanca (n = 12)	Barcelona (n = 6)	Toulouse (n =18)	
<i>Candida albicans</i>	7 (58,3)	6 (100,0)	11 (61,1)	24 (66,7)
<i>Candida parapsilosis</i>	3 (25,0)	-	2 (11,1)	5 (13,9)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (8,3)	-	3 (16,7)	4 (11,1)
<i>Candida guilliermondii</i>	-	-	1 (5,6)	1 (2,8)
<i>Candida glabrata</i>	-	-	1 (5,6)	1 (2,8)
<i>Candida lipolytica</i>	1 (8,3)	-	-	1 (2,8)

Siete pacientes de los 36 (19,4%) recibieron tratamiento antifúngico empírico y en 6 de los 17 de los que se disponía de antifungigrama, (35,3%) se consideró apropiado. El tratamiento antifúngico definitivo fue apropiado en 32 pacientes del total (88,9%). Los

antifúngicos administrados por orden de frecuencia fueron: fluconazol en 11 pacientes (30,6%), equinocandinas en 12 pacientes (33,3%) y anfotericina B en 4 pacientes (11,1%). Nueve pacientes (25,0%) recibieron más de un tratamiento antifúngico durante la evolución.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

1. Análisis descriptivo de las variables basales de los episodios de candidemia

Después de realizar este trabajo, y tras la revisión bibliográfica realizada, hemos comprobado que las características de los episodios de candidemia varían en función de la población de estudio, geografía y presencia de factores de riesgo específicos. Igualmente queda reflejado que se trata de una enfermedad fundamentalmente nosocomial y de pacientes con comorbilidades o críticos. Nuestro estudio resulta, además, de relevancia porque describe la epidemiología de la candidemia en Salamanca, en un hospital de tercer nivel, que admite a pacientes oncohematológicos, receptores de trasplante y críticos en Unidad de Cuidados Intensivos, aunque es destacable que la mayoría de los pacientes en nuestro estudio provenían de plantas médicas.

En el registro FUNGEMYCA participaron 44 centros hospitalarios españoles de 15 comunidades diferentes, y se analizaron de forma prospectiva 1357 episodios de fungemia registrados por los laboratorios de microbiología de los centros participantes, entre enero de 2009 y febrero de 2010. Si bien nuestro centro ha participado en el estudio FUNGEMYCA (55), no se han publicado específicamente, hasta donde sabemos, las características epidemiológicas de la candidemia en Salamanca, lo que resulta de interés y relevancia clínica.

1.1. Características epidemiológicas principales de los episodios de candidemia en Salamanca

En nuestro estudio, la candidemia se ha reflejado como una infección principalmente de origen nosocomial, con una elevada mortalidad y que afecta a pacientes con

enfermedades graves. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la inserción previa de un catéter vascular central, la administración previa de antibióticos, la administración de nutrición parenteral o el haber sido sometido con anterioridad a una intervención invasiva.

En relación con las características demográficas del conjunto de pacientes con candidemia, la edad media de la cohorte general de pacientes procedentes del Hospital Universitario de Salamanca fue de 69 años, ligeramente superior a la encontrada en el estudio CANDIPOP, posiblemente porque nuestro trabajo no incluyó pacientes menores de 18 años. En todo caso, confirma la cada vez mayor importancia de la candidemia en los pacientes de más edad (51). Coincide, además, con otros trabajos europeos en los que la mayor incidencia de candidemia se da en pacientes mayores de 60 años como en un estudio multicéntrico realizado en Dinamarca, en el que la media de edad, incluyendo pacientes pediátricos, fue de 66 años, y la mayor incidencia se dio a partir de los 60 años (46). En Italia, se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo en el que los mayores de 65 años fueron el grupo más numeroso (57).

En cuanto al origen de la candidemia, en nuestros resultados se confirma que esta infección es fundamentalmente nosocomial (51). Clásicamente, en diversos estudios se ha observado que una elevada proporción de pacientes con candidemia se encuentran ingresados en UCI con porcentajes de entre un 25% y un 50% (113, 114). Así, en un estudio de Pfaller et al. (114), realizado en 1997 en 20 centros europeos, el mayor porcentaje de pacientes provenía de UCI (23%) y en menor medida, de servicios médicos (17%). Otro ejemplo, es el de un estudio español prospectivo, realizado en Barcelona por Almirante et al., en el que el 33% de los pacientes estaban ingresados en UCI en el momento de la candidemia (115). Sin embargo, estos resultados difieren de

los obtenidos en estudios más recientes (116) y en el nuestro, en los que la proporción de pacientes se encuentran fundamentalmente en plantas médicas no oncológicas. La mayoría de nuestros pacientes (26%) estaban ingresados en servicios médicos, seguido de servicios quirúrgicos (22%) y, llamativamente, tan sólo un 10% de los pacientes estaban ingresados en UCI en el momento de la candidemia. Estos datos son similares a los obtenidos en un estudio multicéntrico realizado por Bassetti et al. (116) en 5 centros de España e Italia entre 2008 y 2010, en el que el 47% de los pacientes con candidemia estaban ingresados en servicios de Medicina Interna. Los motivos que explicarían este cambio serían múltiples; el envejecimiento progresivo de la población, la mayor supervivencia de pacientes críticos y oncológicos y/o el aumento de procedimientos invasivos que, actualmente, se hacen fuera de unidades de cuidados intensivos, motivos por los cuales se encuentran pacientes con mayor riesgo de sufrir infecciones fúngicas invasoras en servicios médicos no oncológicos. Por tanto, frente a la idea tradicional de que los episodios de candidemia ocurren fundamentalmente en unidades de críticos, nuestro trabajo y los datos de otros autores nos muestran que la epidemiología de la candidemia está modificándose, siendo actualmente una infección que puede ocurrir en cualquier planta del hospital y que, de hecho, la mayoría de los episodios ocurren fuera de la UCI.

En relación con el sexo, nuestros datos, con un 59% de hombres, son similares a los obtenidos en los programas de vigilancia españoles CANDIPOP y el realizado por Nieto et al. (51, 53). Aunque nuestra proporción de hombres es ligeramente superior a la registrada en EEUU y Canadá (16), la frecuencia de hombres en estudios de estos países es igualmente superior a la de mujeres.

1.2. Comorbilidad y factores de riesgo

Es importante conocer e identificar los factores de riesgo de desarrollo de candidemia debido a la gravedad que conlleva. Puesto que se trata de un germen oportunista, los pacientes inmunodeprimidos, oncológicos y críticos representan una población de riesgo, pero otros factores, probablemente en relación con el aumento global de la supervivencia de la población ya mencionado, como el uso de antibióticos y de procedimientos invasivos, se han relacionado igualmente con el desarrollo de candidemia. En nuestro trabajo encontramos como comorbilidades más frecuentes las patologías oncológicas, lo que es común a lo descrito previamente en la población española en diversos estudios (107, 110). Aunque la presencia de patología oncológica se considera como una comorbilidad en varios trabajos, sin duda determina a su vez una mayor fragilidad y frecuencia de procedimientos invasivos previos, uso de fármacos antineoplásicos, etc., todo lo cual puede conducir a un mayor riesgo de candidemia. Cabe mencionar la cardiopatía crónica como segunda comorbilidad en nuestro trabajo, situación cercana a la que se presenta en un trabajo realizado en adultos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, centro hospitalario de características similares al nuestro y próximo en cuanto a localización geográfica (117). La elevada frecuencia de cardiopatía en pacientes con candidemia en la población general hospitalaria podría atribuirse a la edad avanzada de los pacientes incluidos en nuestro trabajo y el anteriormente mencionado. Esto también concuerda con los datos de un estudio multicéntrico prospectivo realizado recientemente en 26 hospitales de Chile (118), en el que la cardiopatía crónica es la tercera comorbilidad en frecuencia en los pacientes de más edad. Sin embargo, en el ámbito de UCI, también encontramos una elevada frecuencia de pacientes con cardiopatía. Así se describe en un estudio de casos

y controles americano en UCI (119), con una edad media de los pacientes de entre 57 y 62 años, inferior a la nuestra, en el que la cardiopatía crónica fue la comorbilidad más frecuente. Posiblemente la alta frecuencia también encontrada en pacientes más jóvenes se deba a la elevada proporción de cirugía cardiorácica a la que son sometidos los pacientes de UCI en nuestro centro. También se ha descrito con frecuencia la diabetes mellitus en pacientes con candidemia en España. En nuestro caso, es la tercera comorbilidad más frecuente, con porcentajes similares a los trabajos españoles publicados (53, 115, 116). Por el contrario, otros trabajos han encontrado otras comorbilidades con mayor frecuencia en pacientes con candidemia. Por ejemplo, el estudio de Nucci et al. (120), realizado en Latinoamérica y que incluyó niños y adultos, mostró como comorbilidad más frecuente la neumopatía crónica, quedando la cardiopatía y la patología oncológica en segundo y tercer lugar en frecuencia, respectivamente. Esto refleja la gran variabilidad en la frecuencia de las comorbilidades de los pacientes con candidemia en función de la población y la importancia de conocer qué pacientes estamos considerando. Las posibles diferencias entre las comorbilidades más frecuentes entre estudios resultan, por tanto, difíciles de valorar, y todavía se complica más dada la diferente definición que se emplea de cada comorbilidad en los distintos estudios. Todo ello supone una limitación para la comparación de nuestros resultados y la generalización de las conclusiones, pero al mismo tiempo refuerza el valor de los hallazgos para la población de Salamanca, en donde se ha realizado nuestro estudio.

Para resolver estos problemas y dada la creciente importancia de la comorbilidad en estos pacientes por todos los factores indicados, resulta de especial interés valorar la comorbilidad de la manera más adecuada, de una forma reproducible y que permita la

comparación entre estudios. En este sentido, el ICC resultaba adecuado para valorar la comorbilidad en esta población de edad avanzada y elevada comorbilidad, por su ya validada aplicación en distintos ámbitos. En nuestro estudio, la puntuación media en el ICC es similar a la encontrada en otros trabajos (121). No hemos encontrado, sin embargo, estudios previos al nuestro en el que se analice el CDS en pacientes con candidemia. Como discutiremos con mayor detalle en otra sección de este apartado, la puntuación en estas escalas parece tener valor pronóstico en la mortalidad de los pacientes con candidemia.

En relación con los factores de riesgo, el factor más frecuente en nuestro estudio fue el uso de antibióticos en el mes previo al episodio de candidemia (84%). Este resultado coincide con lo descrito en trabajos similares como en un reciente estudio prospectivo realizado en Chile, en el que el uso de antibióticos previo estaba presente en un 82% de los pacientes (118). No cabe duda de que haber recibido un antibiótico con anterioridad facilita, al suprimir la flora bacteriana normal, la proliferación de *Candida* y así, el desarrollo de candidemia. Además, este resultado refleja el carácter oportunista de la candidemia, con su afinidad por pacientes que han precisado el uso de antibióticos y que presentan alteraciones en la microbiota y el sistema defensivo en lo que respecta a la barrera mucosa (122). De hecho, se han desarrollado scores pronósticos de aparición de candidemia, como el *Candida score* que incluye la colonización mucosa por *Candida* entre sus variables (34).

El uso de CVC como factor de riesgo de candidemia se ha descrito en la literatura, aunque, su frecuencia en pacientes con candidemia es muy variable (27-92%), dependiendo de la serie (123, 124). En nuestro caso, la frecuencia de la presencia de CVC (65%) fue inferior a la hallada en el estudio de Almirante et al. comentado

anteriormente, realizado en Barcelona (115). Posiblemente esto pueda deberse a la menor frecuencia de pacientes en UCI en nuestro trabajo (10%), dado que el trabajo realizado en Barcelona mostraba una estancia de pacientes en UCI en el momento de la candidemia del 33%. Sin duda, las enormes diferencias encontradas en la proporción de pacientes que presentaban el CVC como factor de riesgo de candidemia entre los diferentes estudios está profundamente influido por las características de la población, del hospital (presencia o no de unidad de trasplantes) y de variabilidad en la práctica clínica habitual en el centro en el que se realiza el estudio.

Un 60% de nuestros pacientes habían recibido nutrición parenteral, porcentaje muy elevado si lo comparamos con otras series españolas, como el trabajo de Ortega et al. realizado en otro centro de Barcelona unos años antes, entre 1991 y 2008, en que sólo el 22% de los pacientes habían recibido nutrición parenteral (110). Otros trabajos han mostrado diferentes cifras, con un rango importante de variabilidad. Al igual que ocurre con las diferencias en CVC, las diferencias en la presencia de nutrición parenteral como factor de riesgo de candidemia puede deberse también a diferencias epidemiológicas y en el entorno, como por ejemplo a la mayor tendencia a tratamientos agresivos quirúrgicos que condiciona una mayor necesidad y uso de tratamiento nutricional parenteral.

En cuanto a otro tipo de procedimientos, el 59% de nuestros pacientes habían sido sometidos a algún tipo de procedimiento invasivo el último mes, concepto amplio y que engloba drenajes, centesis, endoscopias con biopsias y colangiopancreatografía retrograda endoscópica y hemodiálisis, entre otros. En la literatura, encontramos datos muy variables y diferentes definiciones de procedimiento invasivo. En la mayoría de los trabajos, se refleja la frecuencia de pacientes con hemodiálisis previa a la

candidemia, pero no otros procedimientos. En nuestro caso, no disponemos de los datos desglosados de los procedimientos invasivos para poder compararlo con otros estudios. En todo caso, en el trabajo de Santolaya et al. en Chile, se refleja sólo un 30% de pacientes que recibieron hemodiálisis previa a la candidemia (118). Por otro lado, en Italia, en un estudio retrospectivo llevado a cabo en adultos en un hospital de Milán (125), la frecuencia de procedimientos invasivos en pacientes con candidemia fue similar a nuestros resultados (60%). Sin embargo, en un estudio prospectivo llevado a cabo en Lombardía, en un hospital mayor y que incluyó a la población pediátrica, la frecuencia fue mucho menor (29%) (126).

En nuestro estudio, la frecuencia de pacientes que habían sido sometidos a una cirugía en los 30 días anteriores a la candidemia (34%) es inferior de lo descrito en la literatura. En el estudio prospectivo europeo promovido por la *European Confederation of Medical Mycology* (ECMM), la frecuencia de cirugía previa en pacientes con candidemia fue del 45% (85). En los trabajos españoles, la frecuencia de cirugía previa a la candidemia está en cifras próximas al 50% (53). Por ejemplo, en el estudio CANDIPOP hasta un 51% de los pacientes habían sido sometidos a una cirugía previa (51). En el estudio chileno de Santolaya et al., previamente mencionado, incluyendo pacientes pediátricos, la frecuencia de cirugía previa fue del 47%, con cifras parecidas al considerar adultos o ancianos (118). Como principal diferencia, que puede explicar la menor frecuencia en nuestra serie, en los dos trabajos mencionados se consideraron los 3 meses previos a la candidemia y en nuestro trabajo consideramos sólo el mes previo. La cirugía abdominal se describe especialmente como factor de riesgo de candidemia. En nuestro caso, el 51% de las cirugías fueron abdominales, similar al

resultado del estudio CANDIPOP (51) y al encontrado en el trabajo multicéntrico promovido por la ECMM en pacientes quirúrgicos en 2006 (75).

La neutropenia se ha descrito como factor de riesgo de candidemia, especialmente para algunas especies de *Candida* como son *C. krusei* o *C. tropicalis* (127). En nuestro trabajo, el 10% de los pacientes tenían neutropenia, resultado parecido a lo encontrado en otros estudios en la población adulta general (128, 129).

1.3. Microbiología de los episodios de candidemia

La importancia de realizar un estudio descriptivo de las candidemias en cualquier hospital de tercer nivel como el nuestro queda reflejada en la enorme variabilidad microbiológica encontrada en los estudios de la literatura, dentro de un mismo país, región y aún de un mismo centro hospitalario en diferentes periodos, lo que se menciona a continuación en algunas evidencias seleccionadas.

Es importante destacar que en los últimos años se ha constatado un cambio etiológico en cuanto a las especies de *Candida* aumentando el aislamiento de las especies no *albicans* y en nuestro estudio descriptivo se confirma esta tendencia. Además, es destacable que la especie más frecuente de forma global es una especie no *albicans*.

Así, en nuestro trabajo, casi el 40% de los episodios correspondieron a *C. parapsilosis*, algo menos que lo comunicado por nuestro centro en el estudio multicéntrico FUNGEMYCA publicado en 2011 (55), en el que se mencionaba una frecuencia de hasta un 53,1%. Este estudio, se realizó entre enero de 2009 y febrero de 2010, de forma prospectiva, en 44 centros españoles y se incluyeron 1357 episodios de candidemia (tabla 21). La prevalencia global de *C. parapsilosis* en este estudio fue del 29%, aunque hubo grandes diferencias entre centros. Así, la prevalencia de *C. parapsilosis* fue

significativamente mayor que *C. albicans* en la Comunidad Valenciana, pero además, al analizar la prevalencia por centros, se observó la predominancia de *C. parapsilosis* en siete de los centros participantes: en el Hospital La Fe de Valencia (54%), en el Hospital Virgen de la Concha, de Zamora (44%), en el Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda (41%), en el Hospital de Elche (39%), en el Hospital Reina Sofía de Córdoba (38%), en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla (38%), y en nuestro centro, el Hospital Clínico Universitario de Salamanca (53%). Revisando la literatura sólo hemos encontrado publicados los resultados del hospital sevillano. Es interesante que en el Hospital Virgen del Rocío en el periodo 2004-2009 (130), *C. parapsilosis* ocupaba el segundo lugar en frecuencia tras *C. albicans*, mientras que en el periodo 2009-2010 (resultados de FUNGEMYCA) los resultados se invertían y era más frecuente *C. parapsilosis*. Del mismo modo, en el Hospital de Majadahonda, se registró *C. parapsilosis* como la segunda especie más frecuente en un trabajo posterior a FUNGEMYCA (131). Todo ello refleja las grandes diferencias en la epidemiología de *Candida* incluso en el mismo centro dependiendo del periodo de estudio. Es posible que parte de estas diferencias en los mismos centros se deban a que en los mencionados estudios no se incluyeron pacientes pediátricos, en los que *C. parapsilosis* tiene una alta prevalencia lo que puede haber influido en los resultados comunicados al registro multicéntrico (132), mientras que en FUNGEMYCA sí lo hacían. De la misma manera, en nuestro trabajo, al no incluirse pacientes pediátricos, es posible que la frecuencia relativa de *C. parapsilosis* sea menor a lo comunicado previamente por nuestro centro en el estudio FUNGEMYCA. En todo caso, *C. parapsilosis* se mantiene como la especie individual más frecuentemente aislada en nuestra cohorte de adultos. No hemos encontrado publicado ningún otro estudio español unicéntrico en el que, al igual que en Salamanca, *C. parapsilosis* sea la especie más frecuente.

Tabla 21. Distribución de las especies en el estudio FUNGEMYCA y en nuestro estudio

	Especie aislada (%)	
	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. albicans</i>
Centro		
Hospital La Fe, Valencia	54,4	30,4
Hospital Virgen de la Concha, Zamora	44,4	33,3
Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda	40,7	29,6
Hospital de Elche	38,5	23,1
Hospital Reina Sofía, Córdoba	37,7	32,8
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla	37,5	29,7
Hospital Clínico Universitario, Salamanca	53,1	28,1
Hospital Clínico Universitario, Salamanca (datos propios de 2010-2017)	39,2	38,7

Fuente: Pemán J. et al. (55) y datos propios.

Del mismo modo, cuando nos remitimos a los trabajos de otros países distintos de España, también se mantiene la variabilidad geográfica de la distribución de las especies de *Candida*, pero con un claro aumento de la incidencia de las especies diferentes de *C. albicans* en los últimos años. De hecho, existen estudios realizados en Turquía, Malasia, México y Japón, en los que la especie individual más frecuente es *C. parapsilosis* (22%, 26%, 38%, 39%, respectivamente) (133-136). Si bien es cierto que todos fueron estudios en un único centro, ilustran la importante prevalencia de esta especie, así como el interés de conocer la epidemiología específica de cada hospital. Por último, dado que la sensibilidad a antifúngicos de *C. parapsilosis*, que suele ser sensible a azoles, es distinta de otras especies de *Candida* no *albicans*, conocer la epidemiología local permite orientar el tratamiento antibiótico empírico y resulta un hallazgo de valor destacable en nuestro trabajo.

1.4. Tratamiento

El antifúngico empírico administrado con mayor frecuencia en nuestra serie fue fluconazol, que se indicó en 29 (17%) casos y también fue el más utilizado como tratamiento definitivo en 122 (71%) casos. Esta es la tendencia que se mantiene en los estudios europeos publicados, como en un estudio de Tortorano et al. en el que fluconazol fue también el antifúngico empírico más utilizado (59%) (85) y en las series españolas como en el estudio CANDIPOP en el que se administró tratamiento con azoles en el 46% de los casos (51). En el estudio realizado por Ortega et al. en Barcelona, se administró fluconazol en el 58% de los pacientes con candidemia (137). Del mismo modo, en América, en el registro PATH, fluconazol fue el antifúngico administrado con mayor frecuencia, seguido de equinocandinas con un 66% y 55%, respectivamente (16). Sin embargo, en otros países, encontramos mayor frecuencia de uso de equinocandinas que de fluconazol como antifúngico empírico, como vemos en un estudio prospectivo realizado en 2016 en ocho centros en Australia (138). En este estudio, fluconazol se administró de forma empírica en el 46% de los pacientes con candidemia que recibieron tratamiento antifúngico, mientras que el tratamiento con equinocandinas se administró en el 51%.

Nuestra proporción de sensibilidad global a fluconazol (86% entre las cepas de las que se disponía el antifungigrama) es similar a la encontrada por Pemán et al. en su estudio realizado en 1997 en 19 centros españoles, en el que la sensibilidad total a fluconazol fue del 87% (139). En otros trabajos españoles, vemos una variabilidad en la tasa de sensibilidad a azoles. Así, en el estudio FUNGEMYCA el 97,5% de las cepas en las que se estudió la sensibilidad resultaron sensibles a fluconazol. En este mismo estudio, se menciona una mayor tasa de resistencia de *C. albicans* en los mayores de 65 años,

lo que quizá, dada la edad de nuestra cohorte, podría explicar que tengamos una sensibilidad a fluconazol menor. Sin embargo, la edad no puede ser el único factor implicado, ya que en el estudio CANDIPOP, la sensibilidad a azoles fue inferior a la nuestra (79%), aun teniendo una frecuencia similar de *C. glabrata* y *C. krusei* a la nuestra (especies con resistencia habitual a azoles) y una edad media inferior a la nuestra.

Asimismo, nuestra proporción de sensibilidad a azoles fue igualmente inferior a la hallada en estudios realizados en otros países europeos, como en un estudio multicéntrico de 12 hospitales islandeses, en el que se determinó una sensibilidad a fluconazol del 97,3% (140). También en Latinoamérica, Canadá y Asia se ha determinado una elevada frecuencia de aislamientos sensibles a fluconazol, por encima del 90% en pacientes con candidemia (140). También en EEUU, la sensibilidad a fluconazol es próxima a la obtenida en nuestro trabajo (88%) (140, 141). Las diferencias en la proporción de la sensibilidad a fluconazol, al igual que ocurre con otras variables descritas, se podrían explicar por la variación en la distribución de las especies de *Candida* en las distintas regiones geográficas, a la exposición a antifúngicos, y al perfil de pacientes incluidos en los diversos estudios.

2. Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad

2.1. Aparición de complicaciones

En nuestro trabajo, un 8% de los casos sufrieron embolias sépticas, porcentaje muy inferior al registrado en un estudio realizado por Almirante et al. en 14 centros de Barcelona (58% de embolias sépticas) (115), pero ligeramente mayor al encontrado en el estudio CANDIPOP (6%) (51).

En relación con la persistencia de la candidemia, el 25% de los casos en los que se hizo seguimiento tuvieron esta complicación. Este porcentaje resulta llamativo, si lo comparamos con el 13% encontrado en Madrid en un estudio retrospectivo realizado entre 2010 y 2018 en adultos por Agnelli et al. (142). Por el contrario, es mayor en el mencionado trabajo de Puig-Asensio et al., en el que el 30% de los casos tuvieron esta evolución (51).

En el estudio de Agnelli et al. realizaron un análisis multivariante para determinar los factores independientes asociados con persistencia de la candidemia, siendo el foco desconocido con 12% de frecuencia, el único factor asociado (142). Esto podría explicar en parte las diferencias encontradas entre nuestro estudio y los otros dos estudios españoles, pues el foco desconocido en nuestra cohorte (38%) y en la de Puig-Asensio (56%) fue más frecuente.

En otros países, las cifras de candidemia persistente son igualmente menores a las nuestras, por ejemplo, en Japón, en un estudio multicéntrico retrospectivo, reportaron un 17% (143) y aun menor en Corea, con un 13% (144). En este último estudio, se asoció la persistencia de la candidemia con la presencia de catéter venoso central, sepsis grave y estancia hospitalaria prolongada y, en contraposición al trabajo de Agnelli, el foco desconocido fue menos frecuente en pacientes con candidemia persistente. En ninguno de los estudios mencionados, la adecuación del tratamiento antifúngico pareció asociarse con la persistencia de la candidemia.

2.2. Análisis descriptivo de la mortalidad

Nuestro estudio objetivó una mortalidad global del 32%, porcentaje muy parecido al descrito en otros estudios españoles (50, 51, 53) y en estudios europeos (46, 85, 145).

Cifras ligeramente inferiores se encontraron también en un reciente estudio realizado en el sur de Japón. En este estudio el 28% de los adultos con candidemia fallecieron a los 30 días (143).

En América se ha observado una mortalidad del 40% tanto en Estados Unidos como en Latinoamérica (37, 146). En concreto, en un estudio observacional prospectivo realizado por el MSG en 34 hospitales de Estados Unidos, llevado a cabo en niños y adultos, la mortalidad a los 3 meses del episodio de candidemia fue del 40% (35). En un estudio más reciente realizado en 7 países de Latinoamérica, con la participación de 21 centros, la mortalidad fue del 41% (120). Esta mayor mortalidad a la encontrada en nuestro trabajo pone de manifiesto la variabilidad geográfica y la importancia de conocer las características poblacionales y epidemiológicas. Aunque en muchos de los episodios de candidemia hay otros factores de riesgo para mortalidad, como la edad avanzada o la comorbilidad, cualquiera de las cifras encontradas en los estudios previos refleja la gravedad de la candidemia a pesar del desarrollo de los nuevos antifúngicos.

2.3. Análisis multivariable de las escalas de comorbilidad y gravedad como factores de riesgo de mortalidad

Tal y como hemos indicado en el apartado anterior, la elevada mortalidad de la candidemia y la frecuente asociación de esta infección con una importante comorbilidad y fragilidad clínica destaca la importancia de poder identificar aquellos factores que predicen un peor pronóstico para actuar en consecuencia. Así, uno de los resultados más importantes de nuestro estudio es que las medidas agregadas de comorbilidad (ICC y CDS) y gravedad (PBS) son útiles para la predicción del riesgo de mortalidad a los 30 días en pacientes con candidemia.

No hemos encontrado ningún estudio previo que compare simultáneamente las capacidades predictivas de ICC, CDS y PBS en este contexto, pero sí se han analizado estos factores por separado en diversos estudios. Así, se ha demostrado que el PBS es un predictor de mortalidad en pacientes con bacteriemia en diferentes situaciones, y que estima la gravedad de forma más acertada y sencilla que la puntuación APACHE II (77). La OR que obtuvimos para la mortalidad del PBS utilizado como una variable continua (aproximadamente 1,4 combinada con ICC o CDS) es comparable a las informadas en otros estudios que involucran infecciones del torrente sanguíneo. (147, 148). Además, dos estudios en pacientes con candidemia han usado usado la escala PBS como una variable dicotómica, considerando una puntuación ≥ 2 como valor de corte para evaluar el riesgo de mortalidad (107, 149) y las OR calculadas para la mortalidad (4.1 (21) y 6.2 (22)) son similares a las OR obtenidas en nuestra cohorte (4,6 [modelo 2, asociado con ICC] y 5,1 [modelo 4, asociado con CDS]).

El ICC es un puntaje de comorbilidad utilizado para predecir la mortalidad en muchas situaciones clínicas, incluida la bacteriemia (150). En estudios previos en pacientes con bacteriemia, cada aumento de un punto en el ICC, cuando se utilizó como una variable continua, se ha asociado con una tasa de riesgo de mortalidad (*Hazard Ratio*) de 1,15 (IC 95% 1,02–1,29) dentro de las 6 semanas del episodio (151), que se asemeja al OR de 1,27 encontrado en nuestro estudio. Si bien, otros trabajos anteriores han utilizado valores de corte de ICC de >6 y ≥ 5 puntos (100, 152); en nuestro trabajo, hemos utilizado el valor de corte ≥ 3 , pues se ha utilizado con mayor frecuencia en la literatura con buenos resultados en cuanto a capacidad predictiva (150, 153). Así, la *odds* de mortalidad usando este punto de corte, se multiplicó por 2,5 en pacientes con

candidemia. Nuestros resultados indican que este valor de corte es satisfactorio, ya que proporcionó valores de bondad de ajuste adecuados para el modelo.

El CDS se ha utilizado anteriormente como un predictor de aparición de infección (61, 154), pero no para predecir la mortalidad relacionada con la infección. En nuestro estudio, cuando esta escala se utilizó como una variable continua, la *odds* de mortalidad creció 1,21 veces por cada punto de aumento en la puntuación en el CDS, considerado como una variable continua. Como una variable dicotómica y cuando se usa el corte propuesto de $CDS \geq 4$, la *odds* de muerte aumentó 2,6 veces. Debido a la falta de otros estudios que lo hayan comprobado, este valor de corte debe considerarse con precaución hasta una validación adicional.

Por tanto, nuestros resultados apoyan el uso de una escala de comorbilidad en combinación con el PBS para la predicción de la mortalidad por candidemia. Nuestro estudio muestra resultados muy similares para ambas escalas de comorbilidad y también para su inclusión, tanto como variables continuas o como variables dicotómicas, por lo que no pudimos establecer qué escala de comorbilidad debiera usarse, o si estas escalas debieran usarse como variables continuas o dicotómicas. Por lo tanto, se deben considerar las preferencias y la experiencia del médico, la disponibilidad de una base de datos farmacéutica fiable y las limitaciones de cada índice. El ICC se ha utilizado ampliamente y se ha validado en varios estudios, pero se desarrolló hace casi tres décadas y algunas de las condiciones incluidas pueden no tener asociación con la mortalidad o ser ponderadas inadecuadamente en la actualidad. El CDS se desarrolló más recientemente, es menos conocido y de uso más complicado para los clínicos, aunque tiene la desventaja una prescripción farmacológica que indique una disfunción renal. En todo caso, el uso del CDS depende de disponer de los

datos de forma fiable y sencilla a partir de los registros electrónicos farmacéuticos, lo que podría favorecer su uso (155). Aunque el ICC y el CDS se han combinado en otros entornos (156), esta práctica no parece recomendable tanto desde el punto de vista clínico como estadístico, debido al riesgo de colinealidad o solapamiento entre las diferentes escalas (157).

Además de las escalas PBS, ICC y CDS, otras variables se asociaron significativamente y de forma independiente con la mortalidad a 30 días en nuestro estudio tras realizar el análisis multivariante: la presencia de catéter urinario o catéter vascular central (dependiendo del modelo), un bajo recuento de neutrófilos, la transfusión de componentes sanguíneos y la elevación de creatinina. Todas ellas son variables potencialmente relacionadas con un peor pronóstico. En concreto, las pautas actuales consideran que la retirada de un catéter vascular central es una medida que puede reducir la mortalidad en casos de candidemia (96). Nuestros resultados también respaldan la idea de que un recuento bajo de neutrófilos no es sólo un factor de riesgo para el desarrollo de la candidemia, sino también un factor determinante para la evolución en los pacientes afectados (128). La concentración de creatinina también es un conocido factor relacionado con mal pronóstico, especialmente en pacientes críticos (77); este dato es particularmente relevante porque, dado que el CDS no incluye ninguna prescripción farmacéutica relacionada con la insuficiencia renal, la concentración de creatinina debería utilizarse para el ajuste en los modelos que incluyen esta escala. La presencia de un catéter urinario ha sido mencionada previamente como un factor predisponente para el desarrollo de candidemia y como un predictor independiente de mortalidad a los 30 días (158). Finalmente, si bien la transfusión de hemoderivados se ha relacionado con el desarrollo de candidemia (159), no se ha

descrito, hasta donde sabemos, como un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con candidemia. Respecto a la relación con la mortalidad de estas variables, hay que tener en cuenta que se deben realizar más estudios prospectivos para confirmar que se relacionan en el mismo modelo multivariante, debido al riesgo de colinealidad, la presencia de factores de confusión o el de *overfitting* estadístico (es decir, que sean capaces de predecir correctamente la mortalidad en nuestro modelo pero que no sean tan útiles en poblaciones diferentes a la nuestra).

En todo caso, es de destacar que un modelo que incluye sólo la edad, el ICC, y el PBS mantuvo una importante capacidad predictiva, y su uso también podría considerarse por razones de simplicidad. El uso de una escala de gravedad y otra de comorbilidad para estratificar el pronóstico resulta lógico en la práctica clínica y puede ayudar a tomar decisiones o adecuar el esfuerzo terapéutico. De hecho, tras la publicación de nuestros resultados (160), otros estudios han apoyado la utilización combinada del ICC y el PBS para predecir mortalidad en pacientes con candidemia (161).

3. Candidemia en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas

Las EAS son entidades con alteración del sistema inmune que predisponen a infección, no sólo por la alteración inmune *per se*, sino también por el tratamiento inmunomodulador empleado habitualmente en el tratamiento crónico de estas enfermedades. Hasta donde sabemos, es escasa la información que relacione a la candidemia con las EAS, por este motivo, en este trabajo se seleccionó de forma específica a esta comorbilidad para su análisis. En el estudio descriptivo realizado quisimos extraer información específicamente del tipo de EAS, de factores de riesgo y comorbilidades, del tratamiento con corticoides e inmunomoduladores y de mortalidad.

Existe muy poca literatura disponible sobre la relación entre las EAS y la candidemia, y ningún estudio previo, por lo que sabemos, ha descrito la prevalencia de las diferentes EAS entre los casos de candidemia. No obstante, algunos estudios de pacientes con determinadas EAS sí recogieron la frecuencia de aparición de infecciones fúngicas invasivas (IFI) causada por diversos hongos, lo que nos permite extraer datos indirectos relacionados con la candidemia (162, 163). Esos estudios indican una prevalencia de IFI entre 0,83% y 7,5% en pacientes con LES (16, 163-165) y una prevalencia más baja de IFI (0,2%) en pacientes con AR (165). Con respecto a la etiología, *C. albicans* parece ser el hongo más frecuentemente responsable de la IFI en los diversos grupos de pacientes examinados (163, 166).

Por tanto, creemos que nuestro estudio es el primero en analizar específicamente la frecuencia de EAS en pacientes con candidemia. En nuestras muestras de pacientes con candidemia consecutiva de tres hospitales en Francia y España, solo el 3,4% de los pacientes con candidemia tenían una EAS, lo que nos indica que la prevalencia global de las EAS como factor de riesgo de candidemia es relativamente baja. Por otro lado, las EAS presentes con mayor frecuencia entre todos los casos de candidemia fueron el LES y la AR, diagnosticadas en el 0,4% y el 0,9% de todos los pacientes con candidemia y en el 11% y 25% de los pacientes con candidemia y EAS. Este hallazgo resulta lógico dado que estas dos entidades son dos de las EAS más frecuentes y también suelen implicar el uso de fármacos inmunosupresores (mientras que otras enfermedades también muy frecuentes, como el síndrome de Sjögren, por ejemplo, no implican habitualmente el uso de terapias sistémicas con potencial inmunosupresor). En relación con el resto de EAS, el reducido tamaño muestral y la baja prevalencia de las mismas hace difícil extraer conclusiones. En todo caso, y por nuestros resultados,

no podemos afirmar que haya ninguna EAS en la que haya una especial predisposición a candidemia.

En relación con el tratamiento inmunosupresor, varios estudios sobre candidemia incluyen información sobre este tipo de terapias, aunque no específicamente en el contexto de EAS (167, 168). Así, en el estudio prospectivo PATH Alliance (16) y el registro español CANDIPOP (51), el 11% y el 22%, respectivamente, de todos los casos de candidemia también habían recibido tratamiento inmunosupresor por diferentes motivos. En nuestro estudio centrado en pacientes con candidemia, el 25% de los pacientes recibían un tratamiento inmunosupresor, aunque es muy difícil comparar los estudios mencionados con el nuestro debido a diferentes criterios de selección: nuestro estudio incluyó pacientes con EAS y candidemia, mientras que el estudio PATH no se limitó a los pacientes con EAS, pero incluyó terapia inmunosupresora oncológica. El registro CANDIPOP de pacientes con candidemia consideraba la terapia con corticosteroides junto con otra terapia inmunosupresora como variable combinada, sin especificar la frecuencia de corticosteroides e inmunosupresores por separado.

Las EAS presentes con mayor frecuencia entre todos los casos de candidemia fueron el LES y la AR, diagnosticadas en el 0,4% y el 0,9% de todos los pacientes con candidemia y en el 11% y 25% de los pacientes con candidemia y EAS. Este hallazgo resulta lógico dado que estas dos entidades son dos de las EAS más frecuentes y también suelen implicar el uso de fármacos inmunosupresores (mientras que otras enfermedades también muy frecuentes, como el síndrome de Sjögren, por ejemplo, no implican habitualmente el uso de terapias sistémicas con potencial inmunosupresor). En relación con el resto de EAS, el reducido tamaño muestral y la baja prevalencia de las mismas hace difícil extraer conclusiones. En todo caso, y por nuestros resultados,

no podemos afirmar que haya ninguna EAS en la que haya una especial predisposición a candidemia.

En nuestro estudio centrado en pacientes con candidemia y EAS, el 25% de los pacientes había recibido o estaba recibiendo un tratamiento inmunosupresor específicamente por la EAS, previamente al episodio de candidemia. Es muy difícil comparar el tratamiento inmunosupresor utilizado en nuestro estudio con otros debido a diferentes criterios de selección. Por ejemplo, el estudio PATH Alliance (16), que incluyó pacientes con candidemia en general no estratificado por EAS, presentó un 11% de tratamiento inmunosupresor, incluyendo dentro de este porcentaje a los pacientes que recibían terapias oncológicas inmunomoduladoras. Por otra parte, el registro CANDIPOP (51) presentó un 22% de tratamiento inmunosupresor, pero, a diferencia de nuestro estudio, incluyó en este porcentaje el tratamiento con corticosteroides.

No es sorprendente, en todo caso, que la terapia con corticosteroides, un factor de riesgo conocido para la candidemia y un tratamiento común en las EAS esté presente en la mayoría de los pacientes en nuestro estudio. De hecho, el 63% de los pacientes recibían corticosteroides, una frecuencia más alta que en otros estudios donde los pacientes no fueron seleccionados por el historial de EAS (40%) (51, 169), pero una frecuencia más baja que en los estudios de pacientes pediátricos (88%) (164) y adultos (92–100%) con LES e IFI (163, 165).

En relación con la evolución, aunque las tasas de supervivencia de los pacientes con EAS han mejorado en los últimos años, las infecciones siguen siendo una causa importante de muerte (163). En nuestra cohorte de pacientes con candidemia y EAS, la mortalidad global a los 30 días fue del 28%. Este porcentaje es similar al 31% mencionado en el estudio CANDIPOP, en el que no se describe la mortalidad

específicamente por EAS (51). Otros trabajos en pacientes pediátricos con IFI y LES (163) y adultos con candidiasis invasiva y LES (16) mostraron una mortalidad de 47% y 100%, respectivamente. La relativamente baja mortalidad encontrada en nuestra muestra es sorprendente, porque incluyó a pacientes mayores con más comorbilidades que los estudios mencionados previamente (16, 163). Este resultado podría atribuirse, al menos en parte, a la alta prevalencia de infección por *C. parapsilosis* en nuestra muestra, que generalmente se asocia con una menor mortalidad, o a las diferencias en la gravedad del daño renal entre los pacientes con LES de los estudios mencionados respecto a los pacientes con EAS de nuestro estudio (16).

Como limitación de nuestro estudio, debemos mencionar que fue principalmente descriptivo debido al pequeño tamaño de la muestra y que otros factores de riesgo de candidemia, como ocurre con la alta prevalencia de cáncer en nuestra muestra, actúen como confusores en la relación de las EAS con candidemia y variables como la mortalidad. En todo caso, dada la baja prevalencia de EAS sobre el total de pacientes con candidemia, resulta difícil recoger series de pacientes con un mayor tamaño muestral por lo que nuestros datos son de relevancia como primera aproximación a esta situación clínica.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. El origen de la candidemia en el Hospital Universitario de Salamanca durante el periodo 2010-2014 es fundamentalmente nosocomial. Afecta con mayor frecuencia a pacientes mayores, con patología oncológica y con cardiopatía, ingresados en servicios médicos.
2. Los factores de riesgo más frecuentes en nuestro centro coinciden con los descritos en la literatura, siendo en nuestro caso el uso previo de antibióticos y la presencia de catéter venoso central los más importantes.
3. *C. parapsilosis* es la especie más frecuente en nuestra serie, seguida por *C. albicans*.
4. El uso combinado de una escala de comorbilidad (Índice de Charlson o *Chronic Disease Score*) y una escala de gravedad (*Pitt Bacteremia Score*) permite predecir el riesgo de mortalidad en pacientes con candidemia.
5. Los pacientes con candidemia analizados en nuestro trabajo tuvieron una baja frecuencia de enfermedades autoinmune sistémicas. La especie más frecuente es *C. albicans* y la tasa de mortalidad no difiere de la encontrada en la población general con candidemia.

VII. CONCLUSIONS

VII. CONCLUSIONS

1. L'origine de la candidémie à l'hôpital universitaire de Salamanque au cours de la période 2010-2014 est fondamentalement nosocomiale. Elle touche les patients âgés, atteints de pathologie oncologique et de cardiopathie, admis dans les services médicaux.
2. Les facteurs de risque les plus fréquents dans notre centre coïncident avec ceux décrits dans la littérature, dans notre cas l'utilisation antérieure d'antibiotiques et la présence d'un cathéter veineux central étaient les plus importants.
3. *C. parapsilosis* est l'espèce la plus fréquente de notre série, suivie par *C. albicans*.
4. L'utilisation combinée d'une échelle de comorbidité (*Charlson Index* ou *Chronic Disease Score*) et d'une échelle de gravité (*Pitt Bacteremia Score*) permet de prédire le risque de mortalité chez les patients atteints de candidémie.
5. Les patients atteints de candidémie analysés dans notre étude présentaient une faible fréquence de maladies auto-immunes systémiques. L'espèce la plus fréquente est *C. albicans* et le taux de mortalité ne diffère pas de celui observé dans la population générale avec candidémie.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Guillermo Quindós Andrés María José Sevilla García, Josep Guarro Artigas, Aitor Rementeria Ruiz, Cristina Marcos Arias, Everardo López Romero. La célula eucariota fúngica. Generalidades sobre los hongos Micología clínica España: Elsevier; 2015. p. 3-16.
2. Bennett JE DR, Blaser MJ. Introducción a las micosis. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas Principios y práctica. 8ª ed. p. 3037-41.
3. Hull CM, Johnson AD. Identification of a mating type-like locus in the asexual pathogenic yeast *Candida albicans*. *Science*. 1999;285(5431):1271-5.
4. Safavieh M, Coarsey C, Esiobu N, Memic A, Vyas JM, Shafiee H, et al. Advances in *Candida* detection platforms for clinical and point-of-care applications. *Crit Rev Biotechnol*. 2017;37(4):441-58.
5. Lockhart SR, Jackson BR, Vallabhaneni S, Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Chiller T. Thinking beyond the common *Candida* species: Need for speciation of *Candida* due to the emergence of multidrug resistant *Candida auris*. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(12):3324-7.
6. Guillermo Quindós Andrés José Manuel Aguirre Urizar, Laureano Ribacoba Bajo, Pedro Olaechea Astigarraga, Elena Eraso Barrio, Rafael Zaragoza Crespo. Candidiasis. Micología clínica. España: Elsevier; 2015. p. 87-107.
7. Kühbacher A, Burger-Kentischer A, Rupp S. Interaction of *Candida* Species with the skin. *Microorganisms*. 2017;5(2):32.

8. Kumamoto CA. Inflammation and gastrointestinal Candida colonization. *Curr Opin Microbiol.* 2011;14(4):386-91.
9. Edwards Jr. JE. Género Candida. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas Principios y práctica*, 8th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 3042-58.
10. D' Ostiani CF, Del Sero G, Bacci A, et al. Dendritic Cells Discriminate between Yeasts and Hyphae of the Fungus *Candida albicans*: Implications for Initiation of T Helper Cell Immunity in Vitro and in Vivo. *The Journal of Experimental Medicine.* 2000;191(10):1661-74.
11. Naglik JR, Richardson JP, Moyes DL (2014) *Candida albicans* pathogenicity and epithelial immunity. *Plos Pathog* 10(8): e1004257.
12. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten A, Gilissen C, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011; 365:54-61.
13. Whibley N, Jaycox JR, Reid D, et al. Delinking CARD9 and IL-17: CARD9 protects against *Candida tropicalis* infection through a TNF α -dependent, IL-17-independent mechanism. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950).* 2015;195(8):3781-92.
14. 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 Microbiol Rev.* 2012 Mar;36(2):288-305.

15. Galocha M, Pais P, Cavalleiro M, Pereira D, Viana R, Teixeira MC. Divergent Approaches to Virulence in *C. albicans* and *C. glabrata*: Two Sides of the Same Coin. *Int J Mol Sci.* 2019;11:20(9).
16. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;74:323–31.
17. Singh A, Verma R, Murari A, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014;18(Suppl 1):S81-S85.
18. Riestra Menendez S, Sleiman Halabi H, Suarez Gonzalez A, Rodrigo Saez L. [Esophagitis caused by *Candida albicans*]. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1989;76(2):188-93.
19. Yan L, Yang C, Tang J. Disruption of the intestinal mucosal barrier in *Candida albicans* infections. *Microbiol Res.* 2013;168(7):389-95.
20. Peters BM, Yano J, Noverr MC, Fidel PL, Jr. *Candida* vaginitis: when opportunism knocks, the host responds. *PLoS Pathog.* 2014;10(4):e1003965.
21. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(3 Pt 2):S14-7.
22. Durand ML. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(3):597-613.

23. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med.* 2016;34:21-8.
24. Sanchez-Portocarrero J, Perez-Cecilia E, Corral O, Romero-Vivas J, Picazo JJ. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000;37(3):169-79.
25. Dosdá Muñoz R, Carrión Valero F, Pérez Martínez V, Mollá MA. Pulmonary candidiasis in a non-immunodepressed patient. *Radiologia Nov-Dec;*49(6):452-3.
26. Cobo F, Rodriguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martinez L, Navarro-Mari JM. *Candida* Prosthetic Joint Infection. A Review of Treatment Methods. *J Bone Jt Infect* 2017;2(2):114-21.
27. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):19-24.
28. Argyle C, Schumann GB, Genack L, Gregory M. Identification of fungal casts in a patient with renal candidiasis, *Hum Pathol* 1984;15:480-1.
29. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, Newman CA. *Candida* urinary tract infections--diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 6:S452-6.
30. Baddley JW, Benjamin DK, Jr., Patel M, Miro J, Athan E, Barsic B, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(7):519-29.

31. Chrissoheris MP, Libertin C, Ali RG, Ghantous A, Bekui A, Donohue T. Endocarditis complicating central venous catheter bloodstream infections: a unique form of health care associated endocarditis. *Clin Cardiol.* 2009;32(12):E48-54.
32. Benjamin DK, Jr., Miro JM, Hoen B, Steinbach WJ, Fowler VG, Jr., Olaison L, et al. Candida endocarditis: contemporary cases from the International Collaboration of Infectious Endocarditis Merged Database (ICE-mD). *Scand J Infect Dis.* 2004;36(6-7):453-5.
33. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):103-24.
34. de la Torre Cisneros J, Ferrándiz Foraster C. Candidosis. In:Farreras Rozman. *Medicina Interna.* Edición 18. Elsevier España;2016.p. 2214-19.
35. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37(5):634-43.
36. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14281.
37. Wisplingerhoff 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 Hilmar. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-17.

38. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-63.
39. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1366-77.
40. Cordoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, et al. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2011;43(3):176-85.
41. Lai CC, Chu CC, Wang CY, Tsai HY, Cheng A, Lee YC, et al. Association between incidence of candidaemia and consumption of antifungal agents at a medical centre in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40:349–53.
42. Boonyasiri A, Jearanaisilavong J, Assanasen S. Candidemia in Siriraj Hospital: epidemiology and factors associated with mortality. *J Med Assoc Thai.* 2013;96 Suppl 2:S91-7.
43. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 6:5-10.
44. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3489-92.

45. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use and antifungal drug resistance in Iceland, 2000-2011. *J Clin Microbiol.* 2013;51:841-8.
46. Arendrup MC, et al. National Surveillance of Fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol.* 2011;49:325–34.
47. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:985-90.
48. Berdal JE, Haagensen R, Ranheim T, Bjørnholt JV. Nosocomial candidemia; risk factors and prognosis revisited; 11 years experience from a Norwegian secondary hospital. *PLoS One.* 2014;9(7):e103916.
49. Falagas EM, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2010;14(11):e954–66.
50. Quindos G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31(1):42-8.
51. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):O245-54.
52. Gonzalez GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to

seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2008;46(9):2902-5.

53. Nieto MC, Telleria O, Cisterna R. Sentinel surveillance of invasive candidiasis in Spain: epidemiology and antifungal susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;81(1):34-40.

54. Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Marriott D, Playford EG, Ellis D, et al. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(10):1508-16.

55. Peman J, Canton E, Minana JJ, Florez JA, Echeverria J, Ortega DN, et al. [Changes in the epidemiology of fungaemia and fluconazole susceptibility of blood isolates during the last 10 years in Spain: results from the FUNGEMYCA study]. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28(2):91-9.

56. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol.* 2011;49(9):3300-8.

57. Barchiesi F, Orsetti E, Mazzanti S, Trave F, Salvi A, Nitti C, et al. Candidemia in the elderly: What does it change? *PloS one.* 2017;12(5):e0176576.

58. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40: 373-83.

59. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol.* 1992;45: 197-203.

60. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology* 1994;47: 1245-51.
61. McGregor JC, Kim PW, Perencevich EN, et al. Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as comorbidity measures for use in epidemiologic studies of antibiotic-resistant organisms. *Am J Epidemiol* 2005;161: 483-93.
62. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernandez-Ruiz M, Aguado JM, Munoz P, Valerio M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(5):491.e1-10.
63. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2016;374(8):794-5.
64. Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58(3):325–331.
65. Marcos M, Fernandez C, Soriano A, Marco F, Martinez JA, Almela M, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections among lupus patients *Lupus.* 2011;20:965–971.
66. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: A systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):325-30.
67. Tessier JM. Infections in the non-transplanted immunocompromised host. *Surg Infect* 2016;17:323-8.

68. Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:849-75.
69. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed?. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(8):628-33.
70. Guery, B.P., Arendrup, M.C., 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 Med.* 2009;35:55-62.
71. León C, Ruiz-Santana 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.
72. Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2004;38(8):1119-27.
73. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis.* 2001;33(2):177–186.
74. 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.

75. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, Willinger B, Hamal P, Sendid B, et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):87.e1-.e10.

76. Hadley S, Lee WW, Ruthazer R, Nasraway SA, Jr. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1808-14.

77. 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.

78. Uzun O, Anaissie EJ. Predictors of outcome in cancer patients with candidemia. *Annals of Oncology.* 2000;11:1517-21.

79. Falagas ME, Apostolou K.E, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:419–25.

80. St-Germain G, Laverdiere M, Pelletier R, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol* 2001;39:949–53.

81. Bukharie HA. Nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Mycopathologia*. 2002;153(4):195-8.
82. Verma AK, Prasad KN, Singh M, Dixit AK, Ayyagari A. Candidaemia in patients of a tertiary health care hospital from north India. *Indian J Med Res*. 2003;117:122-8.
83. Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S; Japan Invasive Mycosis Surveillance Study Group. Clinical factors associated with fluconazole resistance and short-term survival in patients with Candida bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:380–8.
84. Ruan SY, Hsueh PR. Invasive candidiasis: an overview from Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2009;108:443 -51.
85. Tortorano AM, et al. Epidemiology of Candidaemia in Europe: Results of 28-Month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Hospital-Based Surveillance Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:317–22.
86. Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med*. 2002;113(6):480-5.
87. Montagna MT, Lovero G, Borghi E, Amato G, Andreoni S, Campion L, et al. Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(5):661-74.
88. Ramos JT, Francisco L, Daoud Z. [Invasive fungal infections in children: similarities and differences with adults]. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29 Suppl 1:59-65.

89. Ha YE, Peck KR, Joo EJ, Kim SW, Jung SI, Chang HH, et al. Impact of First-Line Antifungal Agents on the Outcomes and Costs of Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3950-6.
90. Gagne JJ, Goldfarb NI. 2007. Candidemia in the in-patient setting: treatment options and economics. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:1643–50.
91. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(6):540-7.
92. Małgorzata Mikulska; Valerio Del Bono; Sandra Ratto; Claudio Viscoli. Occurrence, Presentation and Treatment of Candidemia.. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(8):755-65.
93. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -d-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(6):750–70.
94. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49(2):665–70.
95. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, Akova M, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, et al. ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Developing European Guidelines in Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:1-8.

96. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503–35.
97. Tumbarello M, Fiori B, Trecarichi EM, Posteraro P, Losito AR, et al. Risk Factors and Outcomes of Candidemia Caused by Biofilm-Forming Isolates in a Tertiary Care Hospital. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33705.
98. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, Fiori B, Rossi M, Porta R, et al. Biofilm Production by Candida Species and Inadequate Antifungal Therapy as Predictors of Mortality for Patients with Candidemia. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):1843-50.
99. Wilke M. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis with anidulafungin, caspofungin and micafungin and its impact on use and costs: review of the literature. *Eur J Med Res*. 2011;16(4):180-6.
100. Fortun J, Martin-Davila P, Gomez-Garcia de la Pedrosa E, et al. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect*. 2012;65:64-70.
101. Friedman ND. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791-7.
102. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med*. 1977;296: 1305-9
103. Clinical Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; approved standard CLSI document M27-A3: Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

104. Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol.*2003;24:890-6.
105. Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, Burrell LM, Srivastava PM. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol.*2013;168:5243-8.
106. Giacobbe DR, Esteves P, Bruzzi P, et al. Initial serum (1,3)-beta-d-glucan as a predictor of mortality in proven candidaemia: findings from a retrospective study in two teaching hospitals in Italy and Brazil. *Clin Microbiol Infect.*2015;21:954 e9-954 e17.
107. Rodríguez-Hernández MJ, Ruíz-Pérez de Pipaon M, Marquez-Solero M, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*2011;29:328-33.
108. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control*; 1974:716-23.
109. Lemeshow S, Hosmer DW, Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol.*1982;115: 92-106.
110. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, López 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.

111. Mueller-Loebnitz C, Ostermann H, Franzke A, Loeffler J, Uharek L, Topp M, et al. Immunological Aspects of Candida and Aspergillus Systemic Fungal Infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2013;2013:102934.
112. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med.* 1962;110:847–55.
113. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O. Spanish Candidemia Surveillance Group. Nationwide Sentinel Surveillance of Bloodstream Candida Infections in 40 Tertiary Care Hospitals in Spain. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11):4200-6.
114. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Fluit AC, Verhoef J, Sader HS, et al. International surveillance of blood stream infections due to Candida species in the European SENTRY program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;35(1):19-25.
115. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43(4):1829–35.
116. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):E281-4.
117. Poves-Alvarez R, Cano-Hernández B, Balbás-Alvarez S, Román-García P, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, et al. Antifungal treatment with

echinocandins : a 10-year clinical experience. Rodrigo-Poves. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(6):413-21.

118. Santolaya ME, Thompson L, Benadof D, Tapia C, Legarraga P, Cortés C, et al. A prospective, multi-center study of *Candida* bloodstream infections in Chile. *PLoS One.* 2019;14(3):e0212924.

119. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36(7):1993-8.

120. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al.; Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One.* 2013;8(3):e59373.

121. Luzzati R, Merelli M, Ansaldi F, Rosin C, Azzini A, Cavinato S, et al. Nosocomial candidemia in patients admitted to medicine wards. *Infection.* 2016;44(6):747-755.

122. Bertolini M, Ranjan A, Thompson A, Diaz PI, Sobue T, Maas K, et al. *Candida albicans* induces mucosal bacterial dysbiosis that promotes invasive infection. *PLoS Pathog.* 2019;15(4):e1007717.

123. Klingspor L, Törnqvist E, Johansson A, Petrini B, Forsum U, Hedin G. A Prospective Epidemiological Survey of *Candidaemia* in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(1):52-5.

124. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(1):45-8.

125. Milazzo L, Peri AM, Mazzali C, Grande R, Cazzani C, Ricaboni D, et al. Candidaemia Observed at a University Hospital in Milan (Northern Italy) and Review of Published Studies from 2010 to 2014. *Mycopathologia*. 2014;178:227–41.
126. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami E, Manso E; Candidemia Study Group. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection*, 2016;44(2):205-13.
127. Peman J, Salavert M. General epidemiology of invasive fungal disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(2):90-98.
128. Yang ZT, Wu L, Liu XY, Zhou M, Li J, Wu JY, et al. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 241.
129. Mursinah M, Ibrahim F, Wahid MH. Risk Factors and Scoring Systems for Patients with Candidemia at a Tertiary Hospital in Jakarta, Indonesia. *Acta Med Indones*. 2016;48(3):193-199.
130. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Aznar-Martín J, et al. Risk Factors for Fluconazole-Resistant Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3149-54.
131. Lerma A, Cantero E, Soriano M, Orden B, Muñoz E, Ramos-Martinez A. Clinical presentation candidaemia in elderly patients: experience in a single institution. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(3):207-12.
132. García-Rodríguez J, Cantón E, Pemán J, Alvarez M, Ezpeleta G, Gómez-Nieto A, et al.; Grupo de Estudio FUNGEMYCA. [Age group, geographical incidence and

patterns of antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia in the Spanish paediatric population]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):363–8.

133. González GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey Mexico, to seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2902–5.

134. Ece G, Samlioglu P, Akkoclu G, Atalay S, Kose S. The evaluation of the distribution of yeast like fungi ‘*Candida* Species’ at a tertiary care center in western Turkey. *Int J Med Sci*. 2012;9:617–20.

135. Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of *Candida* infections in blood: susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia. *J. Infect. Chemother*. 2006 ;12:132–8.

136. Ng KP, Saw TL, Na SL, Soo-Hoo TS. Systemic *Candida* infection in University hospital 1997–1999: the distribution of *Candida* biotypes and antifungal susceptibility patterns. *Mycopathologia*. 2001;149:141– 6.

137. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Pitart C, et al. *Candida* spp. bloodstream infection: influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:562–8.

138. Keighley C, Chen SC, Marriott D, Pope A, Chapman B, Kennedy K et al. *Candidaemia* and a risk predictive model for overall mortality: a prospective multicentre study. *BMC Infect Dis*. 2019;19:445.

139. Pemán J, Cantón E, Gobernado M; Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):23-30.
140. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(suppl 1):11-23.
141. Toda M, Williams SR, Berkow EL, Farley MM, Harrison LH, Bonner L, et al. Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia - Four Sites, United States, 2012-2016. *MMWR Surveill Summ*. 2019;68(8):1-15.
142. Agnelli C, Valerio M, Bouza E, Vena A, Guinea J, Del Carmen Martínez-Jiménez M et al. Persistent Candidemia in adults: underlying causes and clinical significance in the antifungal stewardship era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):607-14.
143. Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, Shimizu H, Ide K, Sugiyama Y, et al. Mortality and risk factor analysis for *Candida* blood stream infection: A multicenter study. *J Infect Chemother*. 2019;25(5):341-345
144. Kang SJ, Kim SE, Kim UJ, Jang HC, Park KH, Shin JH, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in adult patients with persistent candidemia *J Infect*. 2017;75(3):246-53.
145. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, Gransden WR, Holliman RE, Johnson EM, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect*. 2003;54(1):18-24.

146. Rodríguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramirez R, et al. A multi-centric study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. *PLoS One*. 2017;12:e0175172.
147. Lim CJ, Cheng AC, Kong DC, Peleg AY. Community-onset bloodstream infection with multidrug-resistant organisms: a matched case-control study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:126.
148. Kim J, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of a computerized alert system for bacteremia notification on the appropriate antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:937-45.
149. Giacobbe DR, Esteves P, Bruzzi P, Mikulska M, Furfaro E, Mesini A, et al. Initial serum (1,3)-beta-d-glucan as a predictor of mortality in proven candidaemia: findings from a retrospective study in two teaching hospitals in Italy and Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:954 e9-54 e17.
150. Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, Burrell LM, Srivastava PM. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2013;168:5243-8.
151. 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.
152. Tang HJ, Liu WL, Lin HL, Lai CC. Clinical manifestations and prognostic factors of central line-associated candidemia. *Am J Infect Control*. 2014;42:1238-40.

153. Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, Remy V, Martinot M, Bergin C, et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:890-6.
154. Stevens V, Concannon C, van Wijngaarden E, McGregor J. Validation of the chronic disease score-infectious disease (CDS-ID) for the prediction of hospital-associated *Clostridium difficile* infection (CDI) within a retrospective cohort. *BMC Infect Dis.* 2013;13:150.
155. Parker JP, McCombs JS, Graddy EA. Can pharmacy data improve prediction of hospital outcomes? Comparisons with a diagnosis-based comorbidity measure. *Med Care.* 2003;41:407-19.
156. Mehta HB, Mehta V, Tsai CL, Chen H, Aparasu RR, Johnson ML. Development and Validation of the RxDx-Dementia Risk Index to Predict Dementia in Patients with Type 2 Diabetes and Hypertension. *J Alzheimers Dis.* 2015;49:423-32.
157. Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med.* 2004;66:411-21.
158. Chen LY, Liao SY, Kuo SC, et al. Changes in the incidence of candidaemia during 2000-2008 in a tertiary medical centre in northern Taiwan. *J Hosp Infect.* 2011;78:50-3.

159. Han SS, Yim JJ, Yoo CG, et al. Clinical characteristics and risk factors for nosocomial candidemia in medical intensive care units: experience in a single hospital in Korea for 6.6 years. *J Korean Med Sci.* 2010;25:671-6.
160. Vaquero-Herrero, MP, Ragozzino, S, Castaño-Romero, F, et al. The Pitt Bacteremia Score, Charlson Comorbidity Index and Chronic Disease Score are useful tools for the prediction of mortality in patients with *Candida* bloodstream infection. *Mycoses.* 2017; 60: 676– 85.
161. Ertunc B, Yilmaz G, Koksali I. The importance of scoring systems in patients with candidemia. *Med Mycol.* 2018;4;28.
162. Weng CT, Lee NY, Liu MF, Weng MY, Wu AB, Chang TW, et al. A retrospective study of catastrophic invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus from southern Taiwan. *Lupus.* 2010;19:1204–9.
163. Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhaes CS, Bonfa E, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter study of invasive fungal infections in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2015;42:1–8.
164. Kishikawa H, Tojima H, Tokudome T. [Microscopic polyangiitis and pulmonary fibrosis in a patient who died of *Candida* pneumonia and intra-alveolar hemorrhage]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1997;35:915-20.
165. Herzyk DJ, Ruggieri EV, Cunningham L, Polsky R, Herold C, Klinkner AM, et al. Single-organism model of host defense against infection: a novel

immunotoxicologic approach to evaluate immunomodulatory drugs. *Toxicologic Pathology*. 1997;25:351-62.

166. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Cho CS, Kim HY, et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus*. 2011;20:989-97.

167. Garcia-Vidal C, Carratalà J. Patogenia de la infecció fúngica invasora. *C. Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:151-8.

168. Aikawa NE, Rosa DT, Del Negro GM, Moraes JC, Ribeiro AC, Saad CG, et al. Systemic and localized infection by *Candida* species in patients with rheumatic diseases receiving anti-TNF therapy. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56:478–82.

169. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Puechal X. et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1186–97.

IX. ANEXOS

IX. ANEXOS**Anexo I. Formulario de recogida de datos**

Formulario de identificación de paciente			
1	Identificador de caso:		
2	Nombre:		
3	Primer apellido:	4	Segundo apellido:
5	Número de historia clínica (indispensable):		

Formulario de recogida de datos Candidemia										
Datos del caso										
1	Identificador de caso:									
6	Número de caso:									
7	Fecha de nacimiento: __/__/----				8	Fecha de ingreso: __/__/----				
9	Sexo	<input type="checkbox"/> Mujer			<input type="checkbox"/> Hombre					
10	Fecha de hemocultivo: __/__/----			11	Nº HC practicados:		12	Nº HC positivos:		
13	Servicio:									
Germen										
14	Germen 1:	Sensibilidad				24	Germen 2:	Sensibilidad		
		S	I	R				S	I	R
15	Anidulafungina	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		25	Anidulafungina	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
16	Micafungina	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		26	Micafungina	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
17	Caspofungina	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		27	Caspofungina	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
18	5 Fluocitosina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		28	5 Fluocitosina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Pozaconazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		29	Pozaconazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Voriconazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		30	Voriconazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Itraconazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		31	Itraconazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Fluconazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		32	Fluconazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	AnfotericinaB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		33	AnfotericinaB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Factores de riesgo										
34	Enfermedad de base 1:									
35	Enfermedad de base 2:									
36	Enfermedad de base 3:									
37	Procedencia	<input type="checkbox"/> Casa			<input type="checkbox"/> Residencia		<input type="checkbox"/> Hospital			
38	Ingreso previo	<input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> Sí					
39	Origen fungemia	<input type="checkbox"/> Extrahospitalaria			<input type="checkbox"/> Nosocomial		<input type="checkbox"/> Asociada a cuidados sanitarios			
40	Pronóstico	<input type="checkbox"/> No fatal			<input type="checkbox"/> Finalmente fatal		<input type="checkbox"/> Rápidamente fatal			
41	Manipulaciones	<input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> Sí	42	Tipo manipulación:			
43	Cirugía	<input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> Sí	44	Tipo de cirugía:			

45	Fecha de cirugía: __/__/_____		
46	Drenajes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
47	Profilaxis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí, indicar antibiótico utilizado:
48	UCI previa	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
49	Fecha ingreso UCI: __/__/_____	50	Fecha alta UCI: __/__/_____
51	ITVM previa	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
52	Fecha inicio ITVM: __/__/_____	53	Fecha fin ITVM: __/__/_____
54	Quimioterapia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
55	Sonda urinaria	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
56	Fiebre	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
57	Fecha inicio fiebre: __/__/_____	58	Fecha fin fiebre: __/__/_____
59	Shock	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
60	CID	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
61	SDRA	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
62	Catéter vascular	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
63	Fecha inicio catéter: __/__/_____	64	Fecha fin catéter: __/__/_____
65	Tipo de catéter:		
66	Catéter de diálisis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
67	Perfusión	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Suero <input type="checkbox"/> Nutrición parenteral
68	Fecha inicio NP: __/__/_____	69	Fecha fin NP: __/__/_____
70	Flebitis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
71	Infección punto I.	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
72	Fungemia NP	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
73	Fungemia primaria	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
74	Transfusión	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
75	Inmunodepresión	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí 76 Tipo inmunodepresión:
77	Corticoides	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
78	Granulopenia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí 79 Menor cifra granulocitos:
Alergia			
80	Alergia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí 81 Indicar a cuál antibiótico:

Analíticas					
82	Fecha 1ª analítica: __/__/_____			87	Fecha 2ª analítica (3º-5º día): __/__/_____
83	Leucocitos 1ª:			88	Leucocitos 2ª:
84	Neutrófilos 1ª:			89	Neutrófilos 2ª:
85	PCR 1ª:			90	PCR 2ª:
86	Creatinina 1ª:				
Antibióticos					
91	ATB previo1	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	92	Indicar cuál antibiótico:
93	ATB previo2	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	94	Indicar cuál antibiótico:
95	ATB previo3	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	96	Indicar cuál antibiótico:
97	ATB durante1	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	98	Indicar cuál antibiótico:
99	ATB durante2	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	100	Indicar cuál antibiótico:
101	ATB durante3	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	102	Indicar cuál antibiótico:
103	ATB empírico1	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	104	Indicar cuál antibiótico:
105	ATB empírico2	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	106	Indicar cuál antibiótico:
107	ATB empírico3	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	108	Indicar cuál antibiótico:
109	Fecha inicio ATB empírico: __/__/_____				
110	ATB definitivo1	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	111	Indicar cuál antibiótico:
112	ATB definitivo2	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	113	Indicar cuál antibiótico:
114	ATB definitivo3	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	115	Indicar cuál antibiótico:
116	Fecha inicio ATB definitivo: __/__/_____				
117	¿ATB correcto?	Empírico <input type="checkbox"/> No hay datos <input type="checkbox"/> Sí se administró y fue incorrecto <input type="checkbox"/> Sí se administró y fue correcto <input type="checkbox"/> No se administró		Definitivo <input type="checkbox"/> No hay datos <input type="checkbox"/> Sí se administró y fue incorrecto <input type="checkbox"/> Sí se administró y fue correcto <input type="checkbox"/> No se administró <input type="checkbox"/> Exitus antes de conocer sensibilidad	
Foco					
118	Foco (seleccionar de la lista, codificación especial de acuerdo al protocolo del estudio).				
119	Cultivo del foco	<input type="checkbox"/> NOP: no hay cultivo del foco.			

		<input type="checkbox"/> NEG: hay cultivo del foco sospechoso, pero es negativo <input type="checkbox"/> POS: hay cultivo del foco sospechoso y es positivo <input type="checkbox"/> NOV: no valorable. Casos que no se encuadran en ninguno de los previos			
120	Tipo de foco	<input type="checkbox"/> Seguro	<input type="checkbox"/> Probable	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Desconocido
121	Metástasis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	122	Indicar tipo metástasis:
Evolución					
123	Exitus	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí, relacionado	<input type="checkbox"/> Sí, pero no relacionado	
124	Fecha de alta/exitus: ___/___/_____				
125	¿Se confirmó mediante hemocultivo la desaparición de la candidemia?			<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
126	Fecha de primer hemocultivo de control negativo (fecha de negativización): ___/___/_____				
127	¿El último hemocultivo de control fue positivo?			<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
128	Fecha de último hemocultivo de control positivo: ___/___/_____				
129	Ingreso en UCI posterior a la fecha de candidemia			<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
130	Necesidad de intubación /Ventilación posterior a la fecha de candidemia			<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
131	Infección bacteriana asociada (- 7 d a + 30 d)		<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	
132	Otros cultivos positivos		<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	
133	Describir los otros cultivos positivos asociados a candidemia:				
134	Toxicidad a antifúngico		<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	
135	Describir la toxicidad a antifúngico:				

Índice de Charlson		No	Sí		No	Sí	
136	Infarto de miocardio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	148	Úlcus péptico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
137	Enfermedad coronaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	149	Hepatopatía leve (s/HTP, incluye hepatitis crónica)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
138	Insuf. Cardíaca congestiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	150	DM sin lesión de órgano diana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
139	Enf. Vascul. periférica (incluye aneurismo >6cm)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	151	Hemiplejía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
140	Enf. Cerebrovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	152	Enf. Renal moderada-grave	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
141	Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	153	DM con lesión de órgano diana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
142	Alcoholismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	154	Tumor sólido sin metástasis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
143	Enf. Tromboembólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	155	Leucemia aguda o crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
144	Arritmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	156	Linfoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
145	Demencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	157	Enf. Hepática moderada-grave	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
146	EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	158	Tumor sólido con metástasis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
147	Enf. Tejido Conectivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	159	SIDA (se excluye si solo VIH +)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chronic Disease Score (CDS)							
Chronic Condition	Medication class(es)	Scoring rule					
Heart disease	(a) Anticoagulants, hemostatics	<input type="checkbox"/> No=0					
	(b) Cardiac agents, ACE+ inhibitors	<input type="checkbox"/> One class = 3					
	(c) Diuretic loop	<input type="checkbox"/> Two classes = 4 <input type="checkbox"/> Three classes = 5					
Respiratory illness	(a) Isoproterenol	<input type="checkbox"/> No=0					
	(b) Beta- adrenergic, miscellaneous	<input type="checkbox"/> One class = 2					
	(c) Xanthine products	<input type="checkbox"/> Two or more classes = 3					
	(d) Respiratory products including bronchodilators and mucolytics but excluding cromolyn						
	(e) Epinephrine						
Asthma, rheumatism	Glucocorticoids	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 3				
Rheumatoid arthritis	Gold salts, chloroquine, et(c)	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 3				
Cancer	Antineoplastics	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 3				
Parkinson's disease	L-dopa	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 3				

Hypertension	(a) Antihypertensives (except ACE inhibitors) or calcium channel blockers (b) Beta-blockers, diuretics	<input type="checkbox"/> No=0 <input type="checkbox"/> If class (a) = 2 <input type="checkbox"/> If class (b) and not (a) = 1	
Diabetes	(a) Insulin or oral hypoglycemics	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Any class = 2
Epilepsy	Anticonvulsants	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 2
Asthma, rhinitis	Cromolyn, leukotriene, antirhinitis, et(c)	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 2
Acne	(a) Antiacne tretinoin (b) Tropical acne antibiotics	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> (a) or (b) = 1
Ulcers	Histamine2-blockers, proton pump inhibitors, sucralfate	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 1
Glaucoma	Ophthalmic miotics	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 1
Gout, hyperuricemia	Uric acid agents	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 1
High cholesterol	Antilipemics	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 1
Migraines	Ergot derivatives, etc.	<input type="checkbox"/> No=0	<input type="checkbox"/> Score = 1
Pitt bacteremia score			
Criterio	Puntuación		
Fiebre (temperatura axilar)	<input type="checkbox"/> $\leq 34,4^{\circ}$ o $\geq 39,4^{\circ}$ (2)	<input type="checkbox"/> $34,5^{\circ}$ - $35,4^{\circ}$ Ó $38,4^{\circ}$ - $39,3$ (1)	<input type="checkbox"/> $35,5^{\circ}$ - $38,3^{\circ}$ (0)
Hipotensión	<input type="checkbox"/> Evento hipotensivo agudo con bache en la PAS > 30 mmHg y en la PAD >20 mmHg OR necesidad de drogas vasopresoras OR PAS < 90 mmHg (2)		
Ventilación mecánica	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí (2)	
Parada cardiaca	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí (4)	
Estado mental	<input type="checkbox"/> Alerta (0)	<input type="checkbox"/> Desorientado (1)	<input type="checkbox"/> Estuporoso (2) <input type="checkbox"/> Comatoso (4)
Puntuación de Child			
Encefalopatía hepática	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Grado I-II	<input type="checkbox"/> Grado III-IV
Ascitis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Buena respuesta al tratamiento	<input type="checkbox"/> Mala respuesta al tratamiento
Bilirrubina (mg/dL)	<input type="checkbox"/> < 2	<input type="checkbox"/> 2-3	<input type="checkbox"/> >3
Albúmina (g/dL)	<input type="checkbox"/> > 3,5	<input type="checkbox"/> 2,8 - 3,5	<input type="checkbox"/> < 2,8
Protrombina (%)	<input type="checkbox"/> > 50	<input type="checkbox"/> 30 - 50	<input type="checkbox"/> < 30

Anexo II. Escalas de comorbilidad y gravedad.**Componentes y puntuación para el índice de comorbilidad de Charlson**

Condición	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Neumopatía crónica	1
Conectivopatía	1
Úlcera péptica	1
Hepatopatía leve	1
Diabetes	1
Diabetes con lesión de órgano diana	2
Hemiplejia	2
Nefropatía moderada o grave	2
Tumor	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Hepatopatía moderada o grave	3
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6

AIDS: acquired immune deficiency syndrome. ACE= angiotensin converting enzyme.

^a Adapted from Charlson ME et al. J Chronic Dis.1987;40:373-83.

^b Adapted from Von Korff M et al. J Clin Epidemiol. 1992;45:197-203.

^c Adapted from Paterson et al. Ann Intern Med. 2004;140:26-32.

Componentes y puntuación para el *Chronic Disease Score*

Condición		Puntuación
Cardiopatía	(a) Anticoagulantes, hemostáticos	Una clase = 3
	(b) Agentes cardiacos, inhibidores ECA	Dos clases = 4
	(c) Diuréticos de asa	Tres clases = 5
Neumopatía	(a) Isoproterenol	Una clase = 2
	(b) Betaadrenérgicos, miscelánea	
	(c) Xantinas	Dos o más clases = 3
	(d) Fármacos respiratorios incluyendo broncodilatadores y mucolíticos no cromolina	
	(e) Epinefrina	
Asma, enfermedad reumática	Glucocorticoides	3
Artritis reumatoide	Sales de oro, cloroquina	3
cáncer	Antineoplásicos	3
Enfermedad de Parkinson	L-dopa	3
Hipertensión	(a) Antihipertensivos (excepto inhibidores ECA o calcioantagonistas)	Si clase (a) = 2
	(b) Beta-bloqueantes, diuréticos	Si clase (b) and not (a) = 1
Diabetes	Insulina o hypoglucemiantes orales	Cualquier clase = 2
Epilepsia	Anticonvulsivantes	2
Asma, rinitis	Cromolyn, leucotrienos	2
Acné	(a) Tretinoína antiacné	Cualquier clase con dos o más prescripciones = 1
	(b) Antibióticos tópicos antiacné	

AIDS: acquired immune deficiency syndrome. ACE= angiotensin converting enzyme.

^a Adapted from Charlson ME et al. J Chronic Dis. 1987;40:373-83.

^b Adapted from Von Korff M et al. J Clin Epidemiol. 1992;45:197-203.

^c Adapted from Paterson et al. Ann Intern Med. 2004;140:26-32.

Componentes y puntuación para el *Pitt Bacteremia Score*

Condición	Puntuación
Fiebre (°C)	
≤ 34,4 ó ≥ 39,4	2
34,5 -35,4 ó 38,4 - 39,3	1
35,5° - 38,3°	0
Hipotensión	2
Ventilación mecánica	2
Parada cardíaca	4
Alteración mental	
Alerta	0
Confuso	1
Estuporoso	2
Comatoso	4

AIDS: acquired immune deficiency syndrome. ACE= angiotensin converting enzyme.

^a Adapted from Charlson ME et al. J Chronic Dis.1987;40:373-83.

^b Adapted from Von Korff M et al. J Clin Epidemiol. 1992;45:197-203.

^c Adapted from Paterson et al. Ann Intern Med. 2004;140:26-32.

Anexo III. Definición de variables.

Datos filiatorios

1. **Identificador de caso:** número asignado para identificar cada paciente.
2. **Nombre:** nombre/s del paciente.
3. **Primer apellido:** primer apellido del paciente.
4. **Segundo apellido:** segundo apellido del paciente.
5. **Número de historia clínica:** número asignado para la identificación personal en el sistema de salud correspondiente.
6. **Número de caso:** número de hemocultivo expresado en 3 cifras.
Variable categorica. Ej: 001.
7. **Fecha de nacimiento:** fecha de nacimiento del paciente, tipo dd/mm/aaaa.
8. **Fecha ingreso:** fecha de ingreso tal como figura en la historia clínica, tipo dd/mm/aaa.
9. **Sexo:** Sexo del paciente. Variable categórica nominal dicotómica (hombre=V o mujer=M).
10. **Fecha hemocultivo (HC):** fecha de recepción de las muestras en el laboratorio de microbiología como figura en el informe microbiológico.
11. **Número HC practicados:** número total de hemocultivos extraídos durante la estancia del paciente.

12. **N° HC pos:** número total de hemocultivos positivos por *Candida* spp.

13. **Servicio:** servicio en el que el paciente se encuentra ingresado cuando se extraen los hemocultivos que documentan la candidemia.

Germen

1. **Germen 1 y 2:** especies de *Candida* aisladas en los hemocultivos durante el ingreso.

Codificación: 1=*Candida albicans*, 2=*Candida glabrata (torulopsis)*, 3=*Candida guilliermondii*, 4=*Candida krusei*, 5=*Candida lusitaniae*, 6=*Candida parapsilosis*, 7=*Candida tropicalis*, 8=*Candida spp.*

2. **Datos de sensibilidad a antifúngicos:** como figuran en informe de servicio de Microbiología. **0=S=Sensible; 1=I=Intermedio; 2=R=Resistente o No sensible.**

Factores de riesgo

1. **Enfermedades de base:** enfermedades que predisponen los pacientes al desarrollo de la candidemia.
2. **Procedencia:** lugar de procedencia del paciente antes del ingreso durante el cual desarrolla la candidemia: 1= casa, 2=residencia u 3=otro hospital.
3. **Ingreso previo:** ingreso hospitalario en el último mes. 0=no 1=sí.
4. **Origen fungemia:** 1=extrahospitalaria= si los cultivos son extraídos antes del ingreso o en las primeras 72 horas de hospitalización; 2=nosocomial= si ocurre ≥ 72 horas después del ingreso u hospitalización reciente (<7 días); 3=asociada a cuidados sanitarios= si el paciente había estado ingresado o había recibido cuidados sanitarios en el mes anterior (ej: paciente en hemodiálisis, centro de crónicos, hospitales de día, etc), si procede de una residencia.
5. **Pronóstico:** en conformidad con los criterios de McCabe, , 1=no fatal (cuando la expectativa de vida es > 5 años), 2=finalmente fatal (cuando el exitus es esperado en > 3 meses pero < 5 años), 3=rápidamente fatal (cuando el exitus es esperado en ≤ 3 meses)
6. **Manipulación:** procedimientos invasivos que predisponen a la infección. Ejemplos: drenajes, centesis, CPRE, endoscopias con biopsias, biopsias percutáneas, manipulación urológica, etc. No incluir sondaje vesical ni catéter venoso, a no ser que haya habido una manipulación importante a ese nivel: se podrían considerar, por ejemplo, recambio traumático de sonda vesical con evidencia de hematuria, recambio catéter venoso sobre pelo, etc.

7. **Cirugía:** intervención quirúrgica en el mes anterior. Variable dicotómica. 0=no 1= si. (Incluye ITVM y UVI cuando éstas son <24 horas: postoperatorio no complicado).
8. **Fecha de cirugía:** Formato dd/mm/aaaa.
9. **Tipo de cirugía:** (Codificación especial de acuerdo al protocolo del estudio).
10. **Presencia de drenajes:** drenaje del foco infeccioso. Variable dicotómica. 0=no 1= si.
11. **Profilaxis:** profilaxis antibiótica realizada antes de la cirugía. (Codificación especial de acuerdo al protocolo del estudio).
12. **Ingreso en UCI previo:** ingreso en UCI en el mes anterior. Variable dicotómica. 0=no 1= si.
13. **Días de estancia en UCI:** días transcurridos desde ingreso en UCI hasta fecha de candidemia (fecha de ingreso en UCI expresada en dd/mm/aaaa).
14. **Intubación orotraqueal en UCI:** Variable dicotómica. 0=no 1= si.
15. **Quimioterapia:** tratamiento quimioterápico activo o finalizado en el mes anterior. Variable dicotómica. 0=no 1= si.
16. **Sonda urinaria:** presencia de sonda urinaria durante la semana anterior al episodio de candidemia. Variable dicotómica. 0=no 1= si.

17. Fiebre: presencia de temperatura axilar superior a 37,8 °C en las 24 horas previas al hemocultivo positivo o durante la toma del mismo. Variable dicotómica 0=no 1= sí.

18. Duración de la fiebre: se recogerá la fecha de inicio y de fin de la fiebre atribuida a la infección.

19. Shock, CID, ARDS: desarrollo de estas condiciones en las 24 horas previas y/o posteriores a la toma del hemocultivo índice. Shock: TAS< 90 mm Hg que no responde a fluidoterapia y que requiere tratamiento con drogas vasoactivas. Variables dicotómicas (sí=1/no=0).

20. Catéter vascular: presencia de acceso venoso antes del desarrollo de la candidemia. Variable dicotómica 0= no 1=sí.

21. Tipo catéter: codificación especial de acuerdo al protocolo del estudio.

22. Catéter diálisis: Variable dicotómica 0=no 1=si.

23. Perfusión: presencia de nutrición parenteral previa al desarrollo de candidemia (0=no 1=suero 2= nutrición parenteral).

24. Flebitis: variable dicotómica (0=no 1=sí)

25. IPI: pus o signos inflamatorios en el punto de inserción del catéter. Variable dicotómica 0=no 1=si.

26. Fungemia nutrición parenteral: si existe posibilidad razonable de relación entre la perfusión de nutrición parenteral y el desarrollo de candidemia. Variable dicotómica (0=no 1=sí). Variable descartada.

27. Fungemia primaria: fungemia de origen desconocido (ausencia de foco seguro o probable de candidemia). Variable dicotómica (0=no 1=sí).

28. Transfusión: realización de transfusión durante el ingreso actual, en las dos semanas anteriores al desarrollo de candidemia. Se considerarán todo tipo de derivado sanguíneo (hematíes, plaquetas, plasma fresco, inmunoglobulinas, etc.). Variable dicotómica (0=no 1=sí).

29. Inmunosupresión: toma habitual de fármacos inmunosupresores anterior al desarrollo de la candidemia (hasta un mes antes). Considerar en todo caso la posología y las características del fármaco: así por ejemplo rituximab se considerará si ha sido administrado en los 6 meses anteriores. Descripción del tipo de fármaco.

30. Corticoides: >20 mg/día de prednisona (o dosis equivalente de otros corticoides) durante ≥ 15 días en el último mes (o $1 \text{ mg/Kg} \geq 7$ días)

Alergia y analítica

- 1. Granulopenia:** cifra de neutrófilos $< 500/\text{mm}$ durante la semana anterior al episodio de candidemia (0=no 1=si).
- 2. Cifra granulocitos:** menor cifra de neutrófilos encontrada durante el episodio de granulopenia previo a la candidemia (semana anterior).
- 3. Alergia:** presencia de alergia a antibióticos. Variable dicotómica 0=no 1=si.
- 4. Tipo de alergia:** codificación especial de acuerdo al protocolo del estudio.
- 5. Analíticas:** analítica del día de la extracción del 1º cultivo positivo (rango 24 horas antes – 24 horas después del cultivo índice) y entre el tercer y quinto día del primer cultivo positivo.

Antibioterapia

1. **Antibiótico previo:** uso de cualquier agente antimicrobico durante ≥ 3 desde menos 30 días hasta menos 1 día del hemocultivo positivo.
2. **Antibiótico durante:** tratamiento antibiótico que el paciente está recibiendo el día de los hemocultivos (puede coincidir con el antibiótico previo, con el ATB empírico y con el antibiótico definitivo).
3. **Antibiótico empírico:** tratamiento antibiótico que se instaura de forma empírica en relación con la extracción de los hemocultivos positivos. (Puede coincidir con el antibiótico previo - aunque es raro – con el antibiótico durante y con el definitivo).
4. **Fecha antibiótico empírico:** fecha de inicio de antibiótico empírico, formato dd/mm/aaaa.
5. **Antibiótico definitivo:** tratamiento antibiótico que se instaura en base al resultado microbiológico y/o antifungigrama. (Puede coincidir, o no, con el atb empírico y con el atb durante)
6. **Fecha antibiótico definitivo:** fecha de inicio de antibiótico definitivo, formato dd/mm/aaaa.
7. **Correcto:** aislamiento de cepas de *Candida* con sensibilidad in vitro a los antibióticos utilizados. La primera parte hace referencia al antibiótico empírico, la segunda al antibiótico definitivo.

Foco y evolución

1. **Foco:** órgano, sistema o aparato en donde se localiza la infección por *Candida*.
2. **Cultivo foco:** 1=nop=no presente (no hay cultivo del foco), 2=neg=negativo (hay cultivo del foco sospechoso, pero da resultado negativo), 3=pos=positivo (cultivo del foco sospechoso con resultado positivo), 4=nov=no valorable (casos que no se encuadran en ninguno de los anteriores, ej. cultivo de orina con menos de 100000 UFC).
3. **Tipo foco:** 1=seguro, 2=probable, 3=posible, 4=desconocido. La variable posible es extremadamente subjetiva y lleva a confusión. Mejor usar únicamente probable cuando hay datos clínicos claros que apoyan el foco infeccioso, en ausencia de datos microbiológicos (por ejemplo: infección asociada a catéter, con evidencia de flebitis o infección del punto de inserción, pero cultivo no presente o negativo). En los otros casos, cuando no haya datos sugerentes de algún foco infeccioso, marcar como foco desconocido.
4. **Metástasis:** presencia de afectación de órganos por *Candida* como consecuencia de la candidemia (0=no 1=si).
5. **Exitus:** se define como la muerte que ocurre en los primeros 30 días tras el desarrollo de candidemia (1=no, 0= sí, 3= si, no relacionado).
6. **Fecha de alta/fecha de exitus:** si exitus=1, considerar la fecha de exitus, si exitus=0, considerar la fecha de alta hospitalaria. Formato dd/mm/aaaa.
7. **Último hemocultivo posterior positivo:** realización de hemocultivos de control con resultado positivo tras el hemocultivo índice. (0=no 1=si)

- 8. Fecha de último hemocultivo posterior positivo:** fecha de realización del último hemocultivo con resultado positivo posterior al hemocultivo índice.
Formato dd/mm/aaaa.
- 9. Negativización de hemocultivo:** realización de hemocultivos de control con resultado negativo tras el hemocultivo índice. (0=no 1=si)
- 10. Fecha de negativización:** fecha de realización del último hemocultivo con resultado negativo posterior al hemocultivo índice. Formato dd/mm/aaaa.
- 11. Candidemia persistente:** días transcurridos entre la fecha de inicio de antibiótico definitivo y la fecha del último hemocultivo posterior positivo.
- 12. UCI posterior:** necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos tras el hemocultivo índice.
- 13. ITVM posterior:** necesidad de intubación mecánica tras el hemocultivo índice.
- 14. Infección bacteriana asociada:** Infección bacteriana documentada microbiológicamente o a criterio del médico tratante que ocurre en la semana anterior al episodio de candidemia o durante los 30 días siguientes.
- 15. Otros cultivos positivos:** (0=no 1=si) Si es positiva por cultivo, vendría aquí, si no, sería 0.
- 16. Toxicidad a antifúngico:** aparición de toxicidad a antifúngico que obligue a retirar el tratamiento.
- 17. Descripción de la toxicidad.**

18. **Charlson:** puntuación total obtenida en el Índice de comorbilidad de Charlson
19. **CDS:** puntuación total obtenida en escala de *Chronic Disease Score*
20. **Pitt:** puntuación total obtenida en el *Pitt Bacteremia Score*
21. **Child:** puntuación total obtenida en escala de Child (rellenar en caso de paciente con hepatopatía crónica).

Anexo X. Publicaciones relacionadas.

Vaquero-Herrero MP, Ragozzino S, Castaño-Romero F, et al. The Pitt Bacteremia Score, Charlson Comorbidity Index and Chronic Disease Score are useful tools for the prediction of mortality in patients with Candida bloodstream infection. *Mycoses*. 2017;60:676–85.

Vaquero-Herrero MP, Ragozzino S, Iriart X, et al. Candida bloodstream infection in patients with systemic autoimmune diseases. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):372-376.

The Pitt Bacteremia Score, Charlson Comorbidity Index and Chronic Disease Score are useful tools for the prediction of mortality in patients with *Candida* bloodstream infection

María Paz Vaquero-Herrero¹ | Silvio Ragozzino^{1,3} | Fabián Castaño-Romero¹ |
María Siller-Ruiz² | Rebeca Sánchez González¹ | José Elías García-Sánchez^{2,3,4} |
Inmaculada García-García^{2,3} | Miguel Marcos^{1,3,4} | Hugo Guillermo Ternavasio-de la Vega^{1,3} 

¹Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain

²Department of Microbiology, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain

³Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

⁴University of Salamanca (USAL), Salamanca, Spain

Correspondence

Hugo Guillermo Ternavasio-de la Vega,
Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico de Salamanca, Salamanca, Spain.
Email: hgternavasio@saludcastillayleon.es

Funding information

This work was supported by the Castilla León Regional Health Authority (Gerencia Regional de Salud de Castilla y León; grant GRS881/A/13) to H.G.T.V.; and by a grant from the Institute of Biomedical Research of Salamanca IBI14/0001 to M.M.

Summary

Candida bloodstream infection (CBI) is associated with high mortality. The aim of this study was to compare the utility of the combined use of the Pitt Bacteremia Score (PBS) and Charlson Comorbidity Index (CCI) or Chronic Disease Score (CDS) to predict mortality among patients with CBI. Thereby, all consecutive patients with CBI at our institution between 2010 and 2014 were included. The PBS was used to evaluate CBI severity and the CCI and CDS were used to assess comorbidities of patients with CBI. Logistic regression analysis was used to estimate odds ratios for 30-day mortality in models including the PBS and CCI or CDS. A total of 189 CBI episodes were identified. Logistic regression models including the PBS and either CCI or CDS showed that the combined use of a comorbidity score and a severity score significantly predicted 30-day mortality. The performance of the different models was similar. Aggregated scores of comorbidity (CCI and CDS) and disease severity (PBS) are useful for the prediction of 30-day mortality risk in patients with CBI. Their use may facilitate the analysis of risk factors for poorer outcome and the development of an index for CBI mortality.

KEYWORDS

candidaemia, Charlson Comorbidity Index, Chronic Disease Score, mortality, Pitt Bacteremia Score

1 | INTRODUCTION

Candida bloodstream infection (CBI) is particularly frequent in the nosocomial setting,¹ and its incidence has increased notably in recent decades² due to changes in patients' demographic characteristics and the increased prevalence of risk factors, such as aggressive treatments and invasive procedures.³ Despite diagnostic and therapeutic efforts, overall mortality remains high, ranging from 30% to 50%.^{4,5} Multiple factors are associated with a higher mortality risk, including:

(i) patient-related factors, such as age and comorbid conditions;³ (ii) infection-related factors, such as the source of candidaemia,³ species of *Candida*⁴ involved and development of septic shock;⁶ and (iii) treatment-related factors, such as delay of appropriate antimicrobial treatment.⁴

Although the prediction of mortality in patients with severe CBI is of paramount importance, the inclusion and consideration of all of the abovementioned factors in predictive multivariable models is very difficult. Even with large samples, the risk of overfitting,^{7,8} among other potential biases, exists. In this setting, the combination of several risk factors in aggregate measures of comorbidity or severity may be useful for the prediction of mortality.^{7,8}

Vaquero-Herrero and Ragozzino contributed equally as first authors to this manuscript.

Marcos and Ternavasio-de la Vega contributed equally as senior authors to this manuscript.

Examples of aggregated measures used as prognostic indicators for other diseases to identify high-risk patients and thus adequately direct therapeutic efforts are the Charlson Comorbidity Index (CCI),⁹ Chronic Disease Score (CDS)¹⁰ and Pitt Bacteremia Score (PBS).¹¹ The first two scores are comorbidity measures. The CCI was originally developed to predict mortality among the general population of hospitalised patients and was then validated in other subgroups (eg patients with cancer^{9,12} or those with bloodstream infection due to *Staphylococcus aureus*¹³). The CDS is an aggregated prescription-based comorbidity score^{10,14,15} that was originally validated as a predictor of hospitalisation and mortality, among other outcomes,¹⁵ but it has rarely been used in the setting of infectious diseases.^{8,16} The PBS is an index used to assess the severity of infection and mortality risk in patients with bacteremia.¹¹ To the best of our knowledge, the ability of these scores to predict mortality among patients with CBI has not been simultaneously evaluated. Hence, the aim of this study was to assess the ability of comorbidity indexes, such as the CCI and CDS, in conjunction with the PBS as a severity index, to predict 30-day mortality in patients with CBI.

2 | METHODS

This study was conducted at the University Hospital of Salamanca in Spain, a 900-bed centre that serves a population of about 350,000 inhabitants. All episodes of CBI detected in the Microbiology Department in patients older than 18 years were included and followed. Data regarding episodes were collected retrospectively from January 2010 until May 2011 and assessed prospectively from June 2011 to October 2014. Clinical and microbiological data, as well as outcome information, were obtained.

2.1 | Definition of terms

Candidaemia was defined as at least one positive blood culture for *Candida* spp.³ with symptoms and signs of sepsis. An episode of candidaemia was considered nosocomial if it took place ≥ 72 hours after admission, and healthcare related if the patient had been hospitalised within 1 month before the current admission or had received long-term healthcare (eg haemodialysis, parenteral treatment as part of a day hospital regimen, nursing home stay); otherwise, it was considered to be community acquired. Comorbidity was defined as a disease that could alter defence mechanisms and predispose a patient to infection, such as active neoplastic disease, diabetes, connective tissue disease, transplant receipt, liver cirrhosis and renal failure. The source of infection was determined according to the patient's medical history and the findings of physical examination and complementary tests. An intravenous catheter was considered to be the source of candidaemia when, in the absence of another clinically apparent focus, any of the following criteria was present: (i) local inflammatory signs, (ii) suppuration at the insertion site, and/or (iii) a positive culture of the catheter tip with the same *Candida* spp. as that isolated in peripheral blood. Secondary CBI was defined as a case that occurred

after a potential source of infection was identified. Crude 30-day mortality was recorded.

2.2 | Risk scores

The CCI, CDS and PBS were calculated according to scoring method instructions (Table 1). The CCI and CDS were completed according to the presence of specified chronic diseases⁹ and pharmaceutical prescriptions,¹⁰ respectively, as recorded in patient notes at the time of admission. According to the PBS, the severity of disease was calculated using mental status, need for ventilation and certain vital signs.¹¹ The parameters used for the PBS were assessed and recorded from 2 days before to the day of the first positive blood culture, and the highest score for each patient during that time was used for analyses.¹⁷

2.3 | Microbiological methods

CBI was diagnosed using BACTEC 9240 blood cultures (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). When the blood culture incubation device reported that a blood culture was positive, Gram staining was performed to check microorganism growth. The blood culture was plated onto blood agar, MacConkey agar, chocolate agar and Sabouraud agar plates. If Gram staining confirmed the presence of yeast, the blood was plated additionally onto Brilliance Candida agar (Oxoid, Hampshire, UK). From 2010 to 2012, *Candida* was identified using biochemical and enzymatic methods (RapID Yeast Plus System [Remel, Waltham, MA, USA]). From 2012 to 2014, *Candida* isolates were identified by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight mass spectrometry (Bruker Daltonics, Bremen, Germany). Identification was considered to be reliable to the species level when the score was ≥ 2 . Catheter infection was identified by rolling the catheter tip several times onto the surfaces of blood agar plates (Maki method).¹⁸ The broth microdilution colorimetric method (Sensititre YeastOne, Thermo Scientific [Waltham, MA, USA]) was used to check for susceptibility to antifungal drugs, according to the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines.¹⁹

2.4 | Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means and standard deviations (SDs), and compared using Student's *t*-test. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages, and compared using the Chi-squared test, or Fisher's exact test when necessary. Logistic regression models were used to predict 30-day mortality risk. Relevant risk and protective factors with *P* values $\leq .20$ in univariate analyses, and variables previously and consistently associated with mortality, were analysed using multivariable stepwise logistic regression to determine the independent factors associated with 30-day mortality. The 30-day mortality odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals were calculated (95% CI). Variables included in CCI or CDS comorbidity scores or the PBS severity index were not included individually, but were aggregated in these scores to test their validity in multivariable analyses. The CCI and CDS were analysed in separate models to avoid multicollinearity. For the same reason,

TABLE 1 Components and scoring systems for Charlson Comorbidity Index, Chronic Disease Score and Pitt Bacteremia Score

Charlson Comorbidity Index ^a		Chronic Disease Score ^b			Pitt Bacteremia Score ^c	
Condition	Score	Condition		Score	Condition	Score
Myocardial infarction	1	Heart disease	(a) Anticoagulants, hemostatics	One class=3	Fever (°C)	
Heart failure	1		(b) Cardiac agents, ACE inhibitors	Two classes=4	≤34.4 or ≥39.4	
Peripheral vascular disease	1		(c) Diuretic loop	Three classes=5	34.5-35.4 or 38.4-39.3	2
Cerebrovascular disease	1	Respiratory illness	(a) Isoproterenol	One class=2	35.5-38.3	1
Dementia	1		(b) Beta-adrenergic, miscellaneous	Two or more classes=3	Hypotension	0
Chronic pulmonary disease	1		(c) Xanthine products		Mechanical ventilation	2
Connective tissue disease	1		(d) Respiratory products including bronchodilators and mucolytics not cromolyn		Cardiac arrest	2
Peptic ulcer	1		(e) Epinephrine		Mental status	4
Mild liver disease	1	Asthma, rheumatism	Glucocorticoids	3	Alert	0
Diabetes	1	Rheumatoid arthritis	Gold salts, chloroquine	3	Confused	1
Diabetes with end organ damage	2	Cancer	Antineoplastics	3	Stuporous	2
Hemiplegia	2	Parkinson's disease	L-dopa	3	Comatose	4
Moderate or severe renal disease	2	Hypertension	(a) Antihypertensives (except ACE inhibitors or calcium channel blockers)	If class (a)=2		
Any tumour	2		(b) Beta-blockers, diuretics	If class (b) and not (a)=1		
Leukaemia	2	Diabetes	Insulin or oral hypoglycemics	Any class=2		
Lymphoma	2	Epilepsy	Anticonvulsants	2		
Moderate or severe liver disease	3	Asthma, rhinitis	Cromolyn, leukotriene	2		
Metastatic solid tumour	6	Acne	(a) Antiacne tretinoin	Either class with two or more prescriptions=1		
AIDS	6		(b) Topical antiacne antibiotics			
		Ulcers	Histamine-blockers, proton pump inhibitors, sucralfate	1		
		Glaucoma	Ophthalmic miotics	1		
		Gout, hyperuricemia	Uric acid agents	1		
		High cholesterol	Antilipemics	1		
		Migraines	Ergot derivatives	1		
		Tuberculosis	Antitubercular agents	1		

Abbreviations: AIDS, acquired immune deficiency syndrome; ACE, angiotensin-converting enzyme.

^aAdapted from Charlson ME et al. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.

^bAdapted from Von Korff M et al. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:197-203.

^cAdapted from Paterson et al. *Ann Intern Med.* 2004;140:26-32.

PBS was the only score used to adjust for patient severity, instead of other scores (eg APACHE II or SOFA). Creatinine levels were included in the models assessing the CDS, as this score does not include any variable recording information on chronic or acute kidney disease. The CCI, CDS and PBS were included as continuous or dichotomised variables in different models (≤2 and ≥3 were used as cut-off CCI values,^{13,20} ≤3 and ≥4 were used for the CDS and ≤1 and ≥2 were used for the PBS^{21,22}). Thus,

four different models were tested with the following comorbidity and severity measures: CCI and PBS as continuous variables (model 1), CCI and PBS as categorical variables (model 2), CDS and PBS as continuous variables (model 3) and CDS and PBS as categorical variables (model 4). Sequential exclusion procedures were used for modelling, and the significance of each variable in the final model was obtained by the likelihood test. *P* values ≤.05 were considered to be significant. After fitting,

diagnostic tests were implemented to check the validity of the models. Global model fitting was compared using the likelihood function ($-2\log$ [maximum likelihood]) and the Akaike Information Criterion (AIC), which combines the likelihood function with the number of parameters. The model with the lowest AIC was considered to have the best fit.²³ Model calibration was compared using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test.²⁴ C statistics and their 95% confidence intervals (95% CIs) were estimated to compare the predictive validity of the models. spss version 20 (IBM Corporation) was used for statistical analysis.

3 | RESULTS

3.1 | Descriptive results

During the study period, 189 CBIs in 183 patients were included. Table 2 shows the main characteristics of the cases. The mean age was 69 (SD=16) years and 112 (60%) patients were male. One hundred and forty-nine (79%) episodes of CBI were hospital acquired and 27 (14%) were healthcare related. Most frequent comorbidities were oncological disease in 122 (64%) cases and chronic heart disease in 82 (43%) cases. The mean CCI and CDS were 3.3 (2.4) and 4.9 (3.3) respectively. A total of 102 (54%) cases had CCIs ≥ 3 and 121 (64%) cases had CDSs ≥ 4 . The most common CBI risk factors were previous antibiotic treatment (158 [84%] cases) and central venous catheter placement (122 [65%] cases). Ninety (48%) patients had urinary catheters and 80 (42%) cases had received blood component transfusions before blood cultures were drawn. The most frequent foci of CBI were vascular catheters (68 [36%] cases) and abdominal infections (31 [16%] cases). The focus was unknown in 71 (38%) cases. CBI episodes presented with shock in 36 (19%) cases. The mean PBS was 2.2 (SD=2.3), and 79 (42%) cases had PBSs ≥ 2 . At the onset of CBI, the mean granulocyte count was 7.70×10^3 (SD=6.66)/ μL and the mean creatinine level was 1.02 (SD=0.74) mg/dL.

A total of 194 *Candida* strains in 189 CBI episodes were isolated (five episodes had coinfection by two species). *Candida parapsilosis* was identified in 76 (40.2%) cases, *Candida albicans* in 75 (39.7%), *Candida glabrata* in 24 (12.7%), *Candida tropicalis* in 8 (4.2%), *Candida krusei* in 4 (2.1%), *Candida guilliermondii* in 2 (1.1%), *Candida lusitanae* in 1 (0.5%) and *Candida* spp. in 4 (2.1%) cases. Regarding antifungal susceptibility, 22 (12%) strains were resistant to azoles. According to the susceptibility of the isolates, 44 (23%) cases received appropriate empirical antifungal treatment. During follow-up, 24 (14%) cases were admitted to the intensive care unit (ICU) and 60 (32%) patients died within 30 days.

3.2 | Factors associated with 30-day mortality

Compared with survivors, patients who died within 30 days after CBI episodes were significantly older, had more comorbidities according to the CCI and CDS, were more severely ill according to the PBS, had higher creatinine and C-reactive protein levels and had higher frequencies of nosocomial infection acquisition, chronic kidney disease, central vascular catheter use, prior parenteral nutrition, urinary bladder catheter use and prior blood component transfusion (Table 2). Patients who

died were also more likely to present with shock, disseminated intravascular coagulation or adult respiratory distress syndrome. The distribution of *Candida* species did not differ between groups. Patients who survived had a higher neutrophil count and lower rate of appropriate empirical treatment than did patients who died within 30 days of CBI episodes, but these differences did not reach statistical significance.

3.3 | Relationship between PBS and 30-day mortality

The main characteristics of patients with PBS ≥ 2 were similar to those of patients with PBS ≤ 1 , except for a significantly lower burden of comorbidities according to the dichotomised CDS and significantly higher frequencies of previous invasive procedures, urinary catheterisation, blood component transfusion, prior ICU stay, associated bacterial isolation and appropriate empirical treatment (Table 3). The group with PBS ≥ 2 also had significantly higher creatinine levels and lower leucocyte and granulocyte counts. The crude 30-day mortality rate was significantly higher among patients with PBSs ≥ 2 (57% vs 18%, $P < .0001$).

3.4 | Relationship between CCI and 30-day mortality

The group with CCI ≥ 3 was similar to the group with CCI ≤ 2 , except for an obviously larger amount of comorbidities and higher prevalence of previous blood component transfusion, previous chemotherapy and unknown focus of infection (Table 3). The crude 30-day mortality rate was significantly higher among patients with CCI ≥ 3 (40% vs 22%, $P = .007$).

3.5 | Relationship between CDS and 30-day mortality

Compared with patients with CDS ≤ 3 , those with CDSs ≥ 4 were significantly older, had significantly more comorbidities and previous chemotherapy, and had significantly lower frequency of cases with PBS ≥ 2 (Table 3). The crude 30-day mortality rate was significantly higher among patients with CDS ≥ 4 (37% vs 22%, $P = .03$).

3.6 | Predictive multivariable models of 30-day mortality

The results of multivariable stepwise logistic regression analyses performed to identify independent factors associated with 30-day mortality and to evaluate whether the PBS, CCI and/or CDS (as continuous and/or dichotomous covariates) were associated independently with 30-day mortality are shown in Table 4. The combined use of PBS and CCI (as continuous [model 1] and dichotomous [model 2] variables) were significantly associated with 30-day mortality. Other variables identified in models 1 and 2 as independent risk factors for 30-day mortality were age, presence of a urinary catheter and previous blood component transfusion, whereas a higher neutrophil count was a significant protective factor. Models 1 and 2 showed good calibration and discrimination power (c statistic > 0.8), but model 1, which included the PBS and CCI as continuous variables, had the lowest AIC value. Similarly, the combined use of PBS and CDS (as continuous [model 3] and dichotomous [model 4] covariates) were associated

TABLE 2 Main characteristics of episodes of *Candida* bloodstream infection

	Total (n=189)	30-d Mortality		P
		No (n=129)	Yes (n=60)	
Age, y	68.7 (16.2)	66.9 (16.8)	72.3 (14.5)	.030
Sex: Male	112 (59.6)	74 (57.8)	38 (63.3)	.470
Origin of infection: Hospital acquired	149 (78.8)	94 (72.9)	55 (91.7)	.003
Previous admission (within 30 d)	39 (20.6)	27 (20.9)	12 (20.0)	.880
Department at the moment of CBI				.012
Medical units	49 (25.9)	28 (21.7)	21 (35.0)	
Surgical units	41 (21.7)	31 (24.0)	10 (16.7)	
Onco-haematology units	40 (21.2)	24 (18.6)	16 (26.7)	
Emergency department	40 (21.2)	35 (27.1)	5 (8.3)	
Intensive care units	19 (10.1)	11 (8.5)	8 (13.3)	
Solid neoplasm	88 (46.6)	58 (45.0)	30 (50.0)	.510
Chronic heart disease	82 (43.4)	49 (38.0)	33 (55.0)	.280
Diabetes	51 (27.0)	32 (24.8)	19 (31.7)	.320
Haematologic neoplasm	34 (18.0)	23 (17.8)	11 (18.3)	.930
Chronic lung disease	17 (9.0)	11 (8.5)	6 (10.0)	.740
Chronic liver disease	15 (7.9)	10 (7.8)	5 (8.3)	.890
Chronic kidney disease	13 (6.9)	5 (3.9)	8 (13.3)	.017
HIV infection	3 (1.6)	2 (1.6)	1 (1.7)	>.999
Solid organ transplantation	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (3.3)	.100
CCI score	3.3 (2.4)	3.0 (2.3)	4 (2.7)	.130
CCI≥3 points	102 (54.0)	61 (47.3)	41 (68.3)	.007
CDS	4.9 (3.3)	4.4 (3.1)	6.0 (3.6)	.002
CDS≥4 points	121 (64.0)	76 (58.9)	45 (75.0)	.030
Presence of any vascular catheter	166 (87.8)	110 (85.3)	56 (93.3)	.115
Presence of CVC	122 (64.6)	76 (58.9)	46 (76.7)	.018
Previous antibiotic treatment (30 d)	158 (84.0)	104 (81.2)	54 (90.0)	.127
Parenteral nutrition	114 (60.3)	70 (54.3)	44 (73.3)	.013
Previous invasive procedure	111 (58.7)	74 (57.4)	37 (61.7)	.570
Previous urinary catheter	90 (47.6)	52 (40.3)	38 (63.3)	.003
Previous blood components transfusion	80 (42.3)	43 (33.3)	37 (61.7)	<.001
Previous surgery	64 (33.9)	42 (32.6)	22 (32.6)	.570
Chemotherapy	40 (21.2)	25 (19.4)	15 (25.0)	.370
Previous ICU stay	35 (18.5)	23 (17.8)	12 (20.0)	.720
Previous mechanical ventilation	28 (14.8)	17 (13.2)	11 (18.3)	.350
Receipt of corticosteroids	25 (13.2)	16 (12.4)	9 (15.0)	.620
Neutropenia	19 (10.1)	10 (7.8)	9 (15.0)	.123
Bone marrow transplantation	18 (9.5)	12 (9.3)	6 (10.0)	.870
Foci				
Unknown focus	71 (37.6)	47 (36.4)	24 (40.0)	.638
Catheter focus	68 (36.0)	46 (35.7)	22 (36.7)	.890
Abdominal focus	31 (16.4)	21 (16.3)	10 (16.7)	.947
Urinary focus	16 (8.5)	12 (9.3)	4 (6.7)	.780
Biliary focus	2 (1.1)	2 (1.6)	0 (0.0)	>.999
Other focus	1 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	>.999

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

	Total (n=189)	30-d Mortality		P
		No (n=129)	Yes (n=60)	
Temporary associated bacterial isolation (± 2 d)	114 (60.3)	73 (56.6)	41 (68.3)	.124
CBI-related shock	36 (19.0)	16 (12.4)	20 (33.3)	.001
CBI-related ARDS	17 (9.0)	6 (4.7)	11 (18.3)	.002
CBI-related embolic phenomena	15 (7.9)	12 (9.3)	3 (5.0)	.308
CBI-related DIC	5 (2.6)	1 (0.8)	4 (6.7)	.036
PBS	2.2 (2.3)	1.6 (2.0)	3.5 (2.7)	<.001
PBS ≥ 2 points	79 (41.8)	39 (30.2)	40 (66.7)	<.001
Leucocytes related to CBI ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9.33 (7.38)	9.79 (7.40)	8.35 (7.31)	.213
Granulocytes related to CBI ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.70 (6.66)	8.06 (6.90)	6.94 (6.09)	.283
CRP related to CBI, mg/dL	11.6 (9.8)	9.9 (9.2)	15.2 (10.2)	.001
Creatinine related to CBI, mg/dL	1.02 (0.74)	0.89 (0.56)	1.28 (0.97)	.006
Positive <i>Candida</i> blood culture during follow-up	62 (32.8)	42 (32.6)	20 (33.3)	.916
Appropriate empirical treatment	44 (23.3)	25 (19.4)	19 (31.7)	.630
Persistent candidaemia	42 (22.7)	30 (23.3)	12 (21.4)	.785
ICU admission after CBI	24 (13.5)	14 (11.3)	10 (18.5)	.194
Mechanical ventilation after CBI	22 (12.3)	12 (9.6)	10 (18.5)	.095

Data are expressed as n (%) for categorical variable and mean (SD) for continuous variables.

Abbreviations: CBI, *Candida* bloodstream infection; HIV, human immunodeficiency virus; CCI, Charlson Comorbidity Index; CDS, Chronic Disease Score; CVC, Central vascular catheter; ICU, intensive care unit; DIC, disseminated intravascular coagulation; ARDS, acute respiratory distress syndrome; PBS, Pitt Bacteremia Score; CRP, C-reactive protein.

significantly with 30-day mortality in multivariable analyses adjusted for other variables. Model 3, which included the PBS and CDS as continuous variables, was the most parsimonious and had the lowest AIC value. This model also showed that creatinine levels and previous blood component transfusion were significant risk factors for 30-day mortality, whereas the neutrophil count was a significant protective factor. The calibration and predictive power of models 3 and 4 were similar. Finally, the c statistics for the models including only age, CCI and PBS (as continuous and dichotomous variables) were 0.77 (95% CI: 0.70-0.85) and 0.75 (95% CI: 0.68-0.82) respectively.

4 | DISCUSSION

The most important result of our study is that aggregated measures of comorbidity (CCI and CDS) and disease severity (PBS) are useful for the prediction of 30-day mortality risk in patients with CBI. We found no previous study that simultaneously compared the predictive abilities of the CCI, CDS and PBS in this setting.

The PBS has been consistently demonstrated to be a predictor of mortality in patients with bacteraemia in different situations,^{25,26} and it has been shown to be a better and simpler estimator of severity than the APACHE II score.¹¹ The OR for mortality of PBS as a continuous variable (~ 1.4 combined with CCI or CDS) is comparable to those reported in other studies involving bloodstream infections.^{25,27} In addition, two

studies of patients with CBI have used PBS ≥ 2 as a cut-off value to assess the risk of mortality^{21,22} and calculated ORs for mortality (4.10²¹ and 6.21²²) are comparable to the ORs obtained in our cohort.

The CCI is a diagnostic-based comorbidity score used to predict mortality in many clinical situations, including bloodstream infection.²⁰ In previous studies of patients with CBI, each point increase in the CCI has been associated with a mortality hazard ratio of 1.15 (95% CI: 1.02-1.29) within 6 weeks of the episode,²⁸ which resembles the OR of 1.27 found in our study. Other previous works have used CCI cut-offs of >6 and ≥ 5 ,^{3,29} we used ≥ 3 , which is reported most frequently in the literature.^{13,20} Our results indicate that this cut-off value is satisfactory, as it provided an adequate c statistic for the model.

The CDS has been used previously as a predictor of infection occurrence,^{15,16} but not for the prediction of outcomes such as infection-related mortality. In our study, the odds of mortality increased 1.21-fold for every point increase in the CDS, as a continuous variable. When the proposed cut-off of CDS ≥ 4 is used, the odds of death increase 2.6-fold. Because of the lack of previous studies testing it, this cut-off value should be considered with caution until further validation.

Although our results support the use of a comorbidity score in combination with the PBS for the prediction of CBI mortality, this study could not establish which comorbidity score should be used, or whether these scores should be used as continuous or dichotomous variables. Our results show little statistical difference among different models including these scores. Thus, the physician's preference and experience with any score,

TABLE 3 Main characteristics of cases according to categorised Pitt Bacteremia Score, Charlson Comorbidity Index and Chronic Disease Score

	Pitt Bacteremia Score			Charlson Comorbidity Index			Chronic Disease Score		
	≤1 (n=110)	≥2 (n=79)	P	≤2 (n=87)	≥3 (n=102)	P	≤3 (n=68)	≥4 (n=121)	P
Age, y	67.5 (15.5)	70.3 (17.2)	.246	67.1 (19.1)	69.9 (13.3)	.241	64.2 (19.1)	71.2 (13.8)	.009
Sex: Male	64 (58.7)	48 (60.8)	.770	47 (54.7)	65 (63.7)	.200	40 (58.8)	72 (60.0)	.870
Previous admission (within 30 d)	23 (20.9)	16 (20.3)	.910	15 (17.2)	24 (23.5)	.290	12 (17.6)	27 (22.3)	.450
Origin of infection: Hospital acquired	83 (75.5)	66 (83.5)	.180	64 (73.6)	85 (83.3)	.100	53 (77.9)	96 (79.3)	.820
Solid neoplasm	53 (48.2)	35 (44.3)	.598	21 (24.1)	67 (65.7)	<.001	27 (39.7)	61 (50.4)	.157
Chronic heart disease	51 (46.4)	31 (39.2)	.330	28 (32.2)	54 (52.9)	.004	0 (0.0)	82 (67.8)	<.001
Diabetes	30 (27.3)	21 (26.6)	.920	13 (14.9)	38 (37.3)	.001	6 (8.8)	45 (37.2)	<.001
Haematologic neoplasm	24 (21.8)	10 (12.7)	.106	16 (18.4)	18 (17.6)	.894	10 (14.7)	24 (19.8)	.378
Bone marrow transplantation	14 (12.7)	4 (5.1)	.085	7 (8.0)	11 (10.8)	.523	5 (7.4)	13 (10.7)	.446
Chronic lung disease	10 (9.1)	7 (8.9)	.957	8 (9.2)	9 (8.8)	.929	3 (4.4)	14 (11.6)	.990
Chronic liver disease	7 (6.4)	8 (10.1)	.340	1 (1.1)	14 (13.7)	.001	9 (13.2)	6 (5.0)	.043
Chronic kidney disease	6 (5.5)	7 (8.9)	.361	0 (0)	13 (12.7)	<.001	2 (2.9)	11 (9.1)	.140
HIV infection	1 (0.9)	2 (2.5)	.572	0 (0)	3 (2.9)	.251	3 (4.4)	0 (0.0)	.045
Solid organ transplantation	1 (0.9)	1 (1.3)	>.999	0 (0)	2 (2.0)	.501	0 (0.0)	2 (1.7)	.537
Neutropenia	11 (10.0)	8 (10.1)	.977	7 (8.0)	12 (11.8)	.397	6 (8.8)	13 (10.7)	.674
CCI score	3.3 (2.3)	3.3 (2.6)	.850	-	-	-	2.6 (2.6)	3.7 (2.3)	.002
CCI≥3	60 (54.5)	42 (53.2)	.851	-	-	-	25 (36.8)	77 (63.3)	<.001
CDS	5.1 (3.0)	4.6 (3.7)	.260	3.7 (2.9)	5.9 (3.3)	<.001	-	-	-
CDS≥4	78 (70.9)	43 (54.4)	.020	44 (50.6)	77 (75.5)	<.001	-	-	-
Presence of CVC	71 (64.5)	51 (64.6)	.999	56 (64.4)	66 (64.7)	.961	44 (64.7)	78 (64.5)	.973
Parenteral nutrition	65 (59.1)	49 (62.0)	.684	51 (58.6)	63 (61.8)	.660	41 (60.3)	73 (60.3)	.996
Previous invasive procedure	54 (49.1)	57 (72.2)	.001	49 (56.3)	62 (60.8)	.535	44 (64.7)	67 (55.4)	.211
Previous urinary catheter	40 (36.4)	50 (63.3)	<.001	48 (55.2)	42 (41.2)	.055	35 (51.5)	55 (45.5)	.427
Previous blood components transfusion	39 (35.5)	41 (51.9)	.024	26 (29.9)	54 (52.9)	.001	25 (36.8)	55 (45.5)	.264
Previous surgery	33 (30.0)	31 (39.2)	.185	25 (28.7)	39 (38.2)	.169	26 (38.2)	38 (31.4)	.341
Chemotherapy	28 (25.5)	12 (15.2)	.088	12 (13.8)	28 (27.5)	.022	7 (10.3)	10 (27.3)	.006
Receipt of corticosteroids	18 (16.4)	7 (8.9)	.133	7 (8.0)	18 (17.6)	.052	5 (7.4)	20 (16.5)	.074
Previous ICU stay	12 (10.9)	23 (29.1)	.001	21 (24.1)	14 (13.7)	.066	16 (23.5)	19 (15.7)	.184
Previous mechanical ventilation	8 (7.3)	20 (25.3)	.001	16 (18.4)	12 (11.8)	.201	13 (19.1)	15 (12.4)	.212
Unknown focus	44 (40.0)	27 (34.2)	.415	26 (29.9)	45 (44.1)	.044	21 (30.9)	50 (41.3)	.155
Associated bacterial infection	59 (53.6)	55 (69.6)	.027	53 (60.9)	61 (59.8)	.876	36 (52.9)	78 (64.5)	.120
CBI-related shock	0 (0.0)	36 (45.6)	<.001	17 (19.5)	19 (18.6)	.873	16 (23.5)	20 (16.5)	.239
CBI-related DIC	0 (0.0)	5 (6.3)	.012	4 (4.6)	1 (1.0)	.182	3 (4.4)	2 (1.7)	.352
CBI-related ARDS	0 (0.0)	17 (21.5)	<.001	8 (9.2)	9 (8.8)	.929	8 (11.8)	9 (7.4)	.318
Embolic phenomena	8 (7.3)	7 (8.9)	.690	8 (9.2)	7 (6.9)	.554	6 (8.8)	9 (7.4)	.735
PBS	-	-	-	2.4 (2.5)	2.0 (2.2)	.330	2.6 (2.6)	2.0 (2.2)	.127
PBS: ≥2 points	-	-	-	37 (42.5)	42 (41.2)	.851	36 (52.9)	43 (35.5)	.020
Leucocytes related to CBI (×10 ³ /μL)	11.1 (8.6)	8.0 (6.1)	.006	10.4 (7.0)	10.4 (7.7)	.056	10.1 (8.1)	8.9 (6.9)	.269
Granulocytes related to CBI (×10 ³ /μL)	6.5 (5.6)	9.4 (7.6)	.005	8.7 (6.8)	6.8 (6.4)	.055	8.2 (7.1)	7.4 (6.3)	.427
CRP related to CBI, mg/dL	9.8 (8.4)	13.9 (11.0)	.008	12.5 (10.5)	10.9 (9.1)	.292	10.9 (9.0)	12.0 (10.2)	.479

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

	Pitt Bacteremia Score			Charlson Comorbidity Index			Chronic Disease Score		
	≤1 (n=110)	≥2 (n=79)	P	≤2 (n=87)	≥3 (n=102)	P	≤3 (n=68)	≥4 (n=121)	P
Creatinine related to CBI, mg/dL	0.79 (0.45)	1.34 (0.93)	<.001	1.01 (0.75)	1.03 (0.74)	.859	0.99 (0.75)	1.04 (0.74)	.717
<i>Candida parapsilosis</i> infection	49 (44.5)	27 (34.2)	.152	29 (33.3)	47 (46.1)	.075	31 (45.6)	45 (37.2)	.258
Positive blood culture during follow-up	33 (30.0)	29 (36.7)	.333	29 (33.3)	33 (32.4)	.886	25 (36.8)	37 (30.6)	.385
Appropriate empirical treatment	19 (17.3)	25 (31.6)	.021	21 (24.1)	23 (22.5)	.797	15 (22.1)	29 (24.0)	.766
Persistent candidaemia	25 (22.9)	17 (22.4)	.928	21 (24.1)	21 (21.4)	.660	18 (27.3)	24 (20.2)	.269
ICU admission after CBI	6 (5.5)	18 (26.5)	<.001	13 (15.9)	11 (11.5)	.392	9 (14.3)	15 (13.0)	.817
Mechanical ventilation after CBI	6 (5.5)	16 (23.2)	<.001	11 (13.4)	11 (11.3)	.674	7 (11.1)	15 (12.9)	.723
30-d Mortality	20 (18.2)	40 (56.6)	<.001	19 (21.8)	41 (40.2)	.007	15 (22.1)	45 (37.2)	.032

Data are expressed as n (%) for categorical variable and mean (SD) for continuous variables.

Abbreviations: CBI, *Candida* bloodstream infection; HIV, human immunodeficiency virus; CCI, Charlson Comorbidity Index; CDS, Chronic Disease Score; CVC, Central vascular catheter; ICU, intensive care unit; DIC, disseminated intravascular coagulation; ARDS, acute respiratory distress syndrome; PBS, Pitt Bacteremia Score; CRP, C-reactive protein.

TABLE 4 Performance of the Pitt Bacteremia Score, Charlson Comorbidity Index and Chronic Disease Score in predicting 30-d mortality in *Candida* bloodstream infection

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
Variables ^a				
Age, y	1.042 (1.013-1.071); 0.002	1.030 (1.004-1.058); 0.024	-	1.030 (1.001-1.061); 0.043
Neutrophils, ×10 ³ /μL	0.918 (0.851-0.990); 0.015	0.922 (0.859-0.988); 0.022	0.929 (0.869-0.993); 0.03	0.929 (0.867-0.996); 0.039
Previous blood components transfusion	2.42 (1.11-5.27); 0.025	2.43 (1.13-5.23); 0.023	3.06 (1.44-6.50); 0.004	2.40 (1.07-5.37); 0.034
Previous urinary catheter	2.73 (1.20-6.19); 0.015	3.00 (1.35-6.65); 0.007	-	-
Pitt Bacteremia Score	1.436 (1.201-1.717); <0.001	-	1.446 (1.210-1.729); 0.001	-
Charlson Comorbidity Index	1.274 (1.088-1.492); 0.002	-	-	-
Pitt Bacteremia Score ≥2	-	4.59 (2.16-9.77); <0.0001	-	5.10 (2.22-11.73); <0.001
Charlson Comorbidity Index ≥3	-	2.54 (1.16-5.58); 0.02	-	-
Chronic Disease Score	-	-	1.213 (1.079-1.364); 0.001	-
Chronic Disease Score ≥4	-	-	-	2.64 (1.12-6.24); 0.027
Creatinine, mg/dL	-	-	2.183 (1.272-3.746); 0.005	2.037 (1.113-3.729); 0.021
Central vascular catheter	-	-	-	3.39 (1.30-8.90); 0.013
Model statistics				
-2 Log (maximum likelihood)	177.8	182.8	177.7	176.5
Akaike Information Criterion	189.8	194.4	187.9	190.5
Hosmer-Lemeshow ^b	0.397	0.283	0.210	0.602
C statistic ^c	0.82 (0.76-0.89)	0.81 (0.75-0.88)	0.78 (0.71-0.85)	0.82 (0.76-0.89)

^aData are expressed as Odds ratio (95% confidence interval); P value.

^bData denotes the P value of the Hosmer-Lemeshow test.

^cData denotes C statistic (95% confidence interval).

the availability of a reliable pharmaceutical database, and the limitations of each index should be considered. The CCI has been used extensively and validated in several studies, but it was developed nearly three decades ago and some conditions included may have no association with mortality

or be inappropriately weighed at present. The CDS was developed more recently, is less well known, less user-friendly for clinicians and does not include renal failure, but the availability of reliable and inexpensive data from pharmaceutical electronic records may favour its use.³⁰ Although the CCI

and CDS have been combined in other settings,³¹ this practice should be discouraged from the clinical and statistical points of view because of the risk of collinearity.⁷ In our study, we lack information regarding APACHE II or SOFA scores, since we selected PBS score as the unique severity index due to its simplicity and clinical applicability and for being more parsimonious than abovementioned scores. In this context, it is of note that a model including only age, CCI and PBS retained an important predictive ability, and its use could be also considered for reasons of simplicity. Another potential limitation of our work is the use of regression techniques, which may be prone to overfitting, instead of a Bayesian approach.

Apart from the PBS, CCI and CDS, other variables were associated significantly with 30-day mortality in our study. Current guidelines consider the withdrawal of a central vascular catheter to be one measure that can reduce mortality in cases of candidaemia.³² Our results also support the notion that a low neutrophil count is not only a factor for the development of CBI, but also a determinant of outcome in affected patients.³³ The creatinine concentration is a well-described factor related to poor prognosis, especially in critically ill patients¹¹; as the CDS does not include any pharmaceutical prescription related to renal failure, the creatinine concentration should be used for adjustment in models including the CDS. The presence of a urinary catheter has been mentioned previously as a predisposing factor for CBI development and as an independent predictor of 30-day mortality.³⁴ Finally, although transfusion of blood components has been linked to the development of CBI,³⁵ it has not, to the best of our knowledge, been previously reported as a risk factor for mortality in patients with CBI. Further prospective studies should be conducted to confirm this finding.

5 | CONCLUSIONS

Our study findings support the combined use of a severity index (PBS) and a comorbidity index (CCI or CDS) in predicting mortality in patients with CBI. This approach may help to predict mortality in the clinical setting and facilitate the analysis of risk factors for mortality by summarising a large number of variables in a single measure.

CONFLICTS OF INTEREST

All authors: No reported conflicts.

REFERENCES

- Berdal JE, Haagenen R, Ranheim T, Bjornholt JV. Nosocomial candidemia; risk factors and prognosis revisited; 11 years experience from a norwegian secondary hospital. *PLoS ONE*. 2014;9:e103916.
- Colombo AL, Guimaraes T, Sukienik T, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med*. 2014;40:1489-1498.
- Fortun J, Martin-Davila P, Gomez-Garcia de la Pedrosa E, et al. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect*. 2012;65:64-70.
- Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1110-1122.
- Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:317-322.
- Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Improving survival of patients with candidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:111-120.
- Babayak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med*. 2004;66:411-421.
- McGregor JC, Perencevich EN, Furuno JP, et al. Comorbidity risk-adjustment measures were developed and validated for studies of antibiotic-resistant infections. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:1266-1273.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
- Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:197-203.
- 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;31:146-150.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245-1251.
- Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:890-896.
- Clark DO, Von Korff M, Saunders K, Baluch WM, Simon GE. A chronic disease score with empirically derived weights. *Med Care*. 1995;33:783-795.
- McGregor JC, Kim PW, Perencevich EN, et al. Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as comorbidity measures for use in epidemiologic studies of antibiotic-resistant organisms. *Am J Epidemiol*. 2005;161:483-493.
- Stevens V, Concannon C, van Wijngaarden E, McGregor J. Validation of the chronic disease score-infectious disease (CDS-ID) for the prediction of hospital-associated clostridium difficile infection (CDI) within a retrospective cohort. *BMC Infect Dis*. 2013;13:150.
- Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 2004;140:26-32.
- Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med*. 1977;296:1305-1309.
- Clinical Laboratory Standards Institute. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast; Approved Standard. CLSI document M27-A3*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, Burrell LM, Srivastava PM. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2013;168:5243-5248.
- Giacobbe DR, Esteves P, Bruzzi P, et al. Initial serum (1,3)-beta-d-glucan as a predictor of mortality in proven candidaemia: findings from a retrospective study in two teaching hospitals in Italy and Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:954 e9-954 e17.
- Rodriguez-Hernandez MJ, Ruiz-Perez de Pipaon M, Marquez-Solero M, et al. Candidemias: analisis multicentrico en 16 hospitales andaluces. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:328-333.

23. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control*. 1974;716-723.
24. Lemeshow S, Hosmer DW Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115:92-106.
25. Lim CJ, Cheng AC, Kong DC, Peleg AY. Community-onset bloodstream infection with multidrug-resistant organisms: a matched case-control study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:126.
26. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1726-1731.
27. Kim J, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of a computerized alert system for bacteremia notification on the appropriate antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:937-945.
28. 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;68:2890-2897.
29. Tang HJ, Liu WL, Lin HL, Lai CC. Clinical manifestations and prognostic factors of central line-associated candidemia. *Am J Infect Control*. 2014;42:1238-1240.
30. Parker JP, McCombs JS, Graddy EA. Can pharmacy data improve prediction of hospital outcomes? Comparisons with a diagnosis-based comorbidity measure. *Med Care*. 2003;41:407-419.
31. Mehta HB, Mehta V, Tsai CL, Chen H, Aparasu RR, Johnson ML. Development and validation of the RxDx-dementia risk index to predict dementia in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Alzheimers Dis*. 2015;49:423-432.
32. 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. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503-535.
33. Yang ZT, Wu L, Liu XY, et al. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai. *BMC Infect Dis*. 2014;14:241.
34. Chen LY, Liao SY, Kuo SC, et al. Changes in the incidence of candidemia during 2000-2008 in a tertiary medical centre in northern Taiwan. *J Hosp Infect*. 2011;78:50-53.
35. Han SS, Yim JJ, Yoo CG, et al. Clinical characteristics and risk factors for nosocomial candidemia in medical intensive care units: experience in a single hospital in Korea for 6.6 years. *J Korean Med Sci*. 2010;25:671-676.

How to cite this article: Vaquero-Herrero MP, Ragozzino S, Castaño-Romero F, et al. The Pitt Bacteremia Score, Charlson Comorbidity Index and Chronic Disease Score are useful tools for the prediction of mortality in patients with *Candida* bloodstream infection. *Mycoses*. 2017;00:1-10. <https://doi.org/10.1111/myc.12644>



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Short communication

Candida bloodstream infection in patients with systemic autoimmune diseases

Candidémie chez les patients atteints de maladies auto-immunes systémiques

M.P. Vaquero-Herrero^a, S. Ragozzino^a, X. Iriart^{d,e}, F. Castaño-Romero^a, L. Sailler^f,
R. Sánchez-González^a, S. Cassaing^d, E. Charpentier^{d,e}, A. Berry^{d,e}, C. Carbonell^a,
M. Siller-Ruiz^b, I. García-García^b, A. Soriano^g, M. Marcos^{a,c,1,*},
H.G. Ternavasio-de la Vega^{a,c,1}

^a Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca-IBSAL, Salamanca, Spain

^b Department of Microbiology, University Hospital of Salamanca-IBSAL, Salamanca, Spain

^c Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain

^d Department of Parasitology-Mycology, Toulouse University Hospital, Toulouse France

^e Centre for Physiopathology of Toulouse-Purpan (CPTP), University of Toulouse, CNRS, INSERM, UPS, Toulouse, France

^f Department of Internal Medicine, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

^g Service of Infectious Diseases, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2019

Received in revised form 9 December 2019

Accepted 29 January 2020

Available online 27 February 2020

Keywords:

Candidemia

Corticosteroid therapy

Immunosuppressive therapy

Systemic autoimmune disease

ABSTRACT

Objectives. – To describe the epidemiological, clinical and microbiological characteristics and mortality of patients with *Candida* bloodstream infection and systemic autoimmune diseases.

Methods. – We performed a retrospective multicenter study of candidemia in adults with systemic autoimmune diseases between 2010 and 2016.

Results. – Among 1040 patients with candidemia, 36 (3.5%) had a systemic autoimmune disease. The most common systemic autoimmune disease was rheumatoid arthritis (27.8%). The most common species was *Candida albicans* (66.7%). Twenty-two (61.1%) patients received a corticosteroid therapy and nine (25%) received an immunosuppressive therapy at the time of candidemia. The mortality rate was 27.8%.

Conclusions. – Systemic autoimmune diseases are not common in patients with candidemia. The unadjusted mortality rate was comparable to other candidemia studies in the general population.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Studies have reported a growing incidence of candidemia in recent years. Diagnostic and therapeutic advances did not reduce the high associated mortality (12%–72%) [1–3]. The host's defence mechanisms against *Candida* infection involve both the innate and adaptive immune systems [4]. Suppression or dysfunction of any immune system component can increase the susceptibility to develop candidemia and the mortality risk [5,6]. Systemic autoimmune diseases (SADs) involve dysfunction of the immune response, due in part to the disease pathogenesis itself but also to effects of

immunomodulatory therapies for SAD. Thus, infectious complications are frequent [7,8] and the presence of SAD is a risk factor for invasive candidiasis [6].

Previous published studies analysed the prevalence of invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis [9–12], or vasculitis [13]. However, to the best of our knowledge, no published studies assessed SAD incidence in patients with candidemia. We aimed to describe the clinical and microbiological characteristics of patients with candidemia and SAD.

2. Methods

2.1. Study design and data collection

We performed a multicenter observational study that included all candidemia episodes detected by the microbiology laboratories

* Corresponding author at: Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic de Salamanca, C/Paseo San Vicente, 58-156, Salamanca 37007, Spain.

E-mail address: mmarcos@usal.es (M. Marcos).

¹ M. M. and H. G. T. equally contributed to this article as senior authors.

of Toulouse University Hospital (France), the University Hospital of Salamanca (Spain), and the Hospital Clinic of Barcelona (Spain) between 2010 and 2016. We selected for analysis only patients with a previously established SAD diagnosis. Data from France was analysed retrospectively and data from prospective cohorts were reviewed retrospectively for cases from Barcelona and Salamanca. Candidemia was diagnosed upon isolation of *Candida* species in at least one blood culture from a patient exhibiting signs or symptoms of sepsis or infection. We recorded clinical and analytical variables and data related to the infection site.

We considered the presence of SAD in any patients with prior specific diagnosis of diseases with immune system dysfunction, such as systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. This diagnosis was obtained from the medical records of patients according to official criteria (ACR/EULAR), and an Internal Medicine specialist reviewed the medical records before inclusion. Patients with unclassified SAD or suspected SAD were excluded. We recorded any active immunosuppressive treatment at the time of candidemia or in the prior six months and whether the patient had received systemic corticosteroids at doses of at least 20 mg/day of prednisone or equivalence, during the previous 15 days or more, or at least 5 mg/day of prednisone in the previous six months [14]. At the follow-up consultation, we recorded any septic embolism and persistent candidemia in control blood cultures and crude 30-day-mortality.

2.2. Statistical analysis

Quantitative variable data was reported as means with standard deviation (SD) and categorical data was reported as frequencies (percentages).

3. Results

We detected 1040 episodes of candidemia (237 in Salamanca, 235 in Barcelona, and 568 in Toulouse) during the study period. Thirty-two of these (3.1%) occurred in patients with SAD: 10 (4.2%) in Salamanca, 5 (2.1%) in Barcelona, and 17 (3.0%) in Toulouse. None of the patients experienced more than one candidemia episode. The main demographic and clinical characteristics of our sample are summarised in Table 1. The mean age of patients was 66 years (SD 14.9). Twenty-eight candidemia episodes (87.6%) were nosocomial episodes or healthcare-related episodes. The most frequent associated comorbidities were active solid neoplasia (28.1%) and cardiopathy (28.1%). The most frequent SADs were rheumatoid arthritis (31.3%) and systemic lupus erythematosus (12.5%) (Table 2).

Twenty patients (63.0%) had received corticosteroid therapy and nine (28.1%) had received immunosuppressive treatment for SAD prior to candidemia diagnosis (Table 3). The most frequent immunosuppressive treatment for SAD, other than steroids, was methotrexate ($n = 3$, 8.3%). The most frequent risk factors for candidemia were antibiotic treatment prior to or at the time of blood culture ($n = 30$, 93.8%) and the presence of an intravascular catheter of any type ($n = 29$, 90.6%). Most patients had at least two risk factors for candidemia on top of SAD (Table 1) and one patient had only one associated risk factor (previous antibiotic treatment). The initial infection site of candidemia was definitive in 18 patients (56.3%), probable in two patients (6.2%), and unknown in 12 patients (37.5%). The most frequent infection site was an intravascular catheterisation site ($n = 8$, 25%) followed by an abdominal site ($n = 4$, 12.5%) and urinary tract ($n = 2$, 6.3%). Eleven patients (35.5%) presented with septic shock, four patients (13.3%) with disseminated intravascular coagulation (DIC), and five patients (16.7%) with acute respiratory distress syndrome, indicating severe candidemia.

C. albicans was the most frequently isolated species ($n = 22$ patients, 68.8%). We determined antifungal susceptibility in 30 candidemia cases and observed that 26 strains (86.7%) were susceptible to azoles while none exhibited resistance to echinocandins. Of the 32 patients in our study cohort, seven (21.9%) received empirical antifungal treatments, of which six (85.7%) were adequate. Definitive antifungal treatment was appropriate in 29 patients (90.6%). Administered antifungals were fluconazole (17 patients, 53.1%), echinocandins (15 patients, 46.9%), and amphotericin B (four patients, 12.5%). Nine patients (28.1%) received more than one antifungal treatment during the disease course.

Four patients (12.5%) presented with septic embolism as a complication and no chronic candidiasis was observed. Control blood cultures were obtained for 18 patients (56.3%) with positive results for five patients (27.8%). Persistent candidemia was present with greater frequency in patients receiving active corticosteroid therapy. With respect to overall mortality, nine patients (28.1%) died within 30 days.

4. Discussion

There is very little available literature on the relation between SAD and candidemia and, to the best of our knowledge, no previous studies described the prevalence of SAD among cases of candidemia. Nonetheless, we reviewed studies of patients with SAD that mentioned invasive fungal infections caused by various fungi, enabling us to extract indirect data related to candidemia [9,11]. Those studies reported a prevalence of invasive fungal infections between 0.8% and 7.5% in patients with systemic lupus erythematosus [10–12,15]. A lower prevalence of invasive fungal infections (0.2%) was recorded in patients with rheumatoid arthritis [15]. *C. albicans* seems to be the most frequent fungus responsible for invasive fungal infections in the various groups of patients examined [8,11]. No previous literature data is available for direct comparison, but among our consecutive candidemia patient cohorts from three hospitals in France and Spain, only 3.1% of patients with candidemia had SAD. The frequencies of diagnosed systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis among all candidemia cases were 0.4% and 1.0%, respectively, whereas the frequencies of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis among patients with both SAD and candidemia were 12.5% and 31.3%, respectively.

Although no prior information is available regarding SAD prevalence among patients with candidemia, several studies include information on immunosuppressive treatment in this setting [16–18]. In the PATH Alliance prospective study [19] and the CANDIPOP Spanish registry [1], 11% and 22% respectively, of all candidemia patients had also received immunosuppressive treatment for various reasons. In our study, 28% of patients received an immunosuppressive treatment, although it is very difficult to compare those studies to ours due to different selection criteria: our study included patients with SAD and candidemia, whereas the PATH study was not restricted to SAD patients but included oncological immunosuppressive therapy and the CANDIPOP registry of patients with candidemia considered corticosteroid therapy along with other immunosuppressive therapies.

It is not surprising that corticosteroid therapy, a known risk factor for candidemia and a common treatment in SAD, emerged as a prevalent risk factor in our study. Indeed 63% of patients received corticosteroids, a higher frequency than in other studies where patients were not selected by SAD history (40%) [1,19], but a lower frequency than in studies of pediatric (88%) [12] or adult patients with systemic lupus erythematosus and invasive fungal infections (92–100%) [11,15].

Table 1
Main characteristics of patients with candidemia and systemic autoimmune disease.
Caractéristiques principales des patients atteints de candidémie et de maladie auto-immune systémique.

Characteristics	Study sites			Total (N=32)
	Salamanca (N=10)	Barcelona (N=5)	Toulouse (N=17)	
Mean age (years), mean (SD)	67 (16)	67 (14)	64 (15)	65 (15)
Sex: male	3 (30)	5 (100)	8 (47)	16 (50)
Origin of infection				
Community-acquired	2 (20)	–	2 (12)	4 (13)
Hospital-acquired	7 (70)	5 (100)	14 (82)	26 (81)
Healthcare-related	1 (10)	–	1 (6)	2 (6)
Solid neoplasm	1 (10)	–	8 (47)	9 (28)
Cardiac disease	5 (50)	1 (20)	3 (18)	9 (28)
Chronic kidney disease	2 (20)	2 (40)	4 (24)	8 (25)
Diabetes	4 (40)	1 (20)	1 (6)	6 (19)
Hematological neoplasm	–	–	3 (18)	3 (9)
Chronic lung disease	1 (10)	1 (20)	3 (18)	5 (16)
Chronic liver disease	–	–	3 (18)	3 (9)
Solid organ transplantation	1 (10)	–	1 (6)	2 (6)
Previous antibiotic therapy	10 (100)	4 (80)	16 (94)	30 (94)
Presence of any vascular catheter	7 (70)	5 (100)	17 (100)	29 (91)
Presence of central vascular catheter	4 (40)	3 (60)	14 (82)	21 (64)
Previous urinary catheter	4 (40)	4 (80)	13 (77)	21 (68)
Previous invasive procedure	5 (50)	3 (60)	12 (71)	20 (63)
Previous ICU stay	3 (30)	4 (80)	9 (53)	16 (50)
Previous surgery	7 (70)	1 (20)	4 (24)	12 (38)
Parenteral nutrition	5 (50)	–	6 (35)	11 (34)
Chemotherapy	–	–	6 (35)	6 (19)
Neutropenia	–	–	4 (24)	4 (13)
Number of risk factors for candidemia other than SAD ^a				
1	1 (10)	–	–	1 (3)
2	–	–	–	–
3	1 (10)	–	1 (6)	2 (6)
4	–	–	1 (6)	1 (3)
≥ 5	8 (80)	5 (100)	15 (88)	28 (88)
Presentation				
Candidemia-related shock	4 (40)	2 (40)	5 (31)	11 (36)
Candidemia-related IDC	2 (20)	–	2 (13)	4 (13)
Candidemia-related ARDS	1 (10)	1 (20)	3 (20)	5 (17)
Candida species				
<i>C. albicans</i>	7 (70)	5 (100)	10 (59)	22 (69)
<i>C. parapsilosis</i>	2 (20)	–	2 (12)	4 (13)
<i>C. tropicalis</i>	1 (10)	–	3 (18)	4 (13)
<i>C. guilliermondii</i>	–	–	1 (6)	1 (3)
<i>C. glabrata</i>	–	–	1 (6)	1 (3)
Septic embolism ^b	2 (20)	–	2 (12)	4 (13)
Mortality	3 (30)	2 (40)	4 (24)	9 (28)

SAD, systemic autoimmune disease; ICU, intensive care unit; IDC, intravascular disseminated coagulation; ARDS, acute respiratory distress syndrome. Data is expressed as frequency (percentages) unless indicated.

^a Risk factors for candidemia included diabetes mellitus, chronic kidney disease, hematological neoplasia, solid organ neoplasia, invasive procedure, chemotherapy, surgery, previous ICU stay, previous mechanical ventilation, urinary catheter, vascular catheter, parenteral nutrition, neutropenia, previous antibiotic therapy administration, immunosuppressive treatment, and corticosteroid treatment.

^b Septic emboli sites included two patients with endophthalmitis, one patient with pulmonary embolism, and one patient with endovascular embolism.

Table 2
Distribution of systemic autoimmune disease by study site.
Répartition des maladies auto-immunes systémiques par site d'étude.

Systemic autoimmune diseases	Study sites			Total (N=32)
	Salamanca (N=10)	Barcelona (N=5)	Toulouse (N=17)	
Rheumatoid arthritis	3 (25)	2 (33)	5 (28)	10 (31)
Systemic lupus erythematosus	2 (17)	1 (17)	1 (6)	4 (13)
Ankylosing spondylitis	1 (10)	–	2 (12)	3 (9)
Microscopic polyangiitis	1 (10)	1 (20)	–	2 (6)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	1 (10)	–	1 (6)	2 (6)
Giant cell arteritis	–	1 (20)	1 (6)	2 (6)
Cryoglobulinemia	–	–	2 (12)	2 (6)
Sjögren's syndrome	–	–	2 (12)	2 (6)
Systemic sclerosis	–	–	2 (12)	2 (6)
Polymyalgia rheumatica	–	–	1 (6)	1 (3)
Granulomatosis with polyangiitis	1 (10)	–	–	1 (3)
Sarcoidosis	1 (10)	–	–	1 (3)

Data is expressed as frequency (%).

Table 3
Immunosuppressive treatment or corticosteroid therapy prior to the diagnosis of candidemia.
Traitement par immunosuppresseurs ou corticoïdes avant le diagnostic de candidémie.

Treatment	Study sites			Total (N = 32) n (%)
	Salamanca (N = 10) n (%)	Barcelona (N = 5) n (%)	Toulouse (N = 17) n (%)	
Methotrexate	2 (20)	–	2 (12)	4 (13)
Azathioprine	1 (10)	–	1 (6)	2 (6)
Tacrolimus	1 (10)	1 (20)	–	2 (6)
Mycophenolate mofetil	–	1 (20)	–	1 (3)
Leflunomide	–	–	1 (6)	1 (3)
Abatacept	–	–	1 (6)	1 (3)
Only corticosteroid therapy	2 (20)	3 (60)	9 (53)	14 (44)
Corticosteroid therapy (total) ^a	4 (40)	5 (100)	12 (71)	20 (63)
No immunosuppressive treatment ^b	4 (40)	–	3 (18)	7 (22)

^a Seven patients were receiving both immunosuppressive treatment and corticosteroids.

^b Patients without any specific immunosuppressive treatment or corticosteroid therapy.

Although survival rates for patients with SAD have improved in recent years [20], infections continue to be a major cause of death for these patients [11]. In our candidemia and SAD patient cohort, the 30-day overall mortality rate was 28%. This rate is similar to the 31% mentioned in the CANDIPOP study [1]. However, other studies of pediatric systemic lupus erythematosus patients [11] or invasive candidiasis in systemic lupus erythematosus patients [10] showed higher mortality rates (46.6% and 100% respectively). Our relatively low mortality rate is somewhat surprising because our sample included elderly patients with more comorbidities than previous studies of SAD patients [10,11]. This result might be attributable, at least in part, to the high prevalence of *C. parapsilosis* infection, which is usually associated with lower mortality or to differences in the severity of renal damage among systemic lupus erythematosus or SAD patients [10].

As a limitation to our study, we must acknowledge that it was mainly descriptive due to the small sample size and that the high prevalence of cancer in our sample, as a risk factor for candidemia, may have influenced the results. We were also not able to compare patients with *Candida* bloodstream infection with and without SAD or to analyse risk factors for mortality by means of a multivariable analysis due to the low number of patients with SAD and the lack of detailed information from patients without SAD from the three centres.

5. Conclusions

Our study showed that patients with a history of SAD account for a small percentage of patients with candidemia. The most common species causing candidemia in this setting was *C. albicans* and the crude mortality rate was comparable to studies among unselected patients with candidemia.

Funding

This study was partially funded by grants from the Spanish Society of Internal Medicine to H.G.T. (Programa de “Ayudas a la investigación FEMI para jóvenes investigadores”) and from IBSAL to M.M. (IBI17/00011).

Contribution of authors

MP.V contributed to the study design, analysed, interpreted the data and wrote the first draft of the article. S.R and A.B contributed to data collection and interpretation. F.C, R.S.G, C.C, M.S, S.C, and E.C contributed to data collection. I.G, A.S, X.I, and L.S contributed to data interpretation and collection. M.M and H.G.T contributed to the study design and to data analysis and interpretation and to writing the article. All authors critically reviewed the article for

important intellectual content and gave final approval for submitting the article.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O245–54.
- [2] Poves-Alvarez R, Cano-Hernandez B, Balbas-Alvarez S, Roman-Garcia P, Heredia-Rodriguez M, Gomez-Sanchez E, et al. Antifungal treatment with echinocandins: a 10-year clinical experience. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:413–21.
- [3] Kaur H, Chakrabarti A. Strategies to reduce mortality in adult and neonatal candidemia in developing countries. *J Fungi* 2017;3:41.
- [4] Wüthrich M, Deepe GS, Klein B. Adaptive immunity to fungi. *Annu Rev Immunol* 2012;3:115–48.
- [5] Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005;43:1829–35.
- [6] Falcone M, Concia E, Iori I, Lo Cascio G, Mazzone A, Pea F, et al. Identification and management of invasive mycoses in internal medicine: a road-map for physicians. *Intern Emerg Med* 2014;9:501–11.
- [7] Tessier JM. Infections in the non-transplanted immunocompromised host. *Surg Infect (Larchmt)* 2016;17:323–8.
- [8] Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:849–75.
- [9] Kang KY, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Cho CS, Kim HY, et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus* 2011;20:989–97.
- [10] Weng CT, Lee NY, Liu MF, Weng MY, Wu AB, Chang TW, et al. A retrospective study of catastrophic invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus from southern Taiwan. *Lupus* 2010;19:1204–9.
- [11] Santamaría-Alza Y, Sánchez-Bautista J, Fajardo-Rivero JF, Figueroa CL. Invasive fungal infections in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018;27:1116–22.
- [12] Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhaes CS, Bonfa E, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter study of invasive fungal infections in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2015;42:1–8.
- [13] Kishikawa H, Tojima H, Tokudome T. Microscopic polyangiitis and pulmonary fibrosis in a patient who died of *Candida* pneumonia and intra-alveolar hemorrhage. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1997;35:915–20.
- [14] Mueller-Loebnitz C, Ostermann H, Franzke A, Loeffler J, Uharek L, Topp M, et al. Immunological aspects of candida and aspergillus systemic fungal infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2013;2013:102934.
- [15] Kim HJ, Park YJ, Kim WU, Park SH, Cho CS, et al. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus: experience from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus* 2009;18:661–6.
- [16] Herzyk DJ, Ruggieri EV, Cunningham L, Polsky R, Herold C, Klinkner AM, et al. Single-organism model of host defence against infection: a novel immunotoxicologic approach to evaluate immunomodulatory drugs. *Toxicol Pathol* 1997;25:351–62.
- [17] Garcia-Vidal C, Carratalà J. Patogenia de la infección fúngica invasora. *C. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:151–8.

- [18] Aikawa NE, Rosa DT, Del Negro GM, Moraes JC, Ribeiro AC, Saad CG, et al. Systemic and localised infection by *Candida* species in patients with rheumatic diseases receiving anti-TNF therapy. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016;56:478–82.
- [19] Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:323–31.
- [20] Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Puechal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomised study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 2010;62:1186–97.