



Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico.
Epidemiología, factores de riesgo y predictores de
mortalidad.

por

Francisco Javier González de Molina Ortiz

Las Palmas de Gran Canaria

Junio 2010



Anexo I

D. ESTEBAN PÉREZ ALONSO, SECRETARIO DEL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS DE
LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,

CERTIFICA,

Que el Consejo Ordinario de Departamento de Doctores en su sesión de fecha 30 de junio de 2010, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predoctores de mortalidad" presentada por el doctorando, Don Francisco Javier González de Molina y Ortiz y dirigida por el Doctor Don Sergio Ruiz Santana

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 73.2 del Reglamento de Estudios de Doctorado de esta Universidad, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a treinta de junio de dos mil diez.



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Facultad de Ciencias de la Salud
Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Plaza Dr. Pasteur, s/n.
35016 Las Palmas de Gran Canaria

D. SERGIO RUIZ SANTANA, Doctor en Medicina y Profesor Titular del Departamento de Ciencias Médico-Quirúrgicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria,

CERTIFICA:

Que la Tesis realizada por **D.FRANCISCO JAVIER GONZÁLEZ DE MOLINA ORTIZ**, Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al grado de Doctor, con el título de “Candidemia en paciente crítico no neurotropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad”, ha sido realizada bajo mi dirección, haciendo constar asimismo, que una vez revisado el presente trabajo, lo encuentro apto para su defensa ante Tribunal.



Las Palmas de Gran Canaria , mayo del año 2010



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Avances en Medicina Interna
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico.
Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Francisco Javier González de Molina Ortiz
Autor

Sergio Ruiz Santana
Director

Las Palmas de Gran Canaria

Junio 2010

A mi mujer Sandra por su apoyo y comprensión. Ella es la parte innegociable de mi amor.

A mis hijos Alba y Marcos por las sonrisas y alegrías que cada día me dedican.

A mis padres Noni y Paquito que con su ejemplo y tenacidad han hecho de mí un hombre de bien. Con esta tesis culmina uno de sus mayores esfuerzos: darme una buena educación. Os quiero.

A mis hermanas Inma y Mary Mar por su cariño y compañía. Sé que siempre tendré su cuidado y protección.

AGRADECIMIENTOS

Han pasado doce años desde que se inició el reclutamiento del primer paciente en el Proyecto EPCAN. Por aquél entonces yo era un joven e inexperto Médico Interno Residente al que se le encomendó la tarea de cumplimentar las hojas de recogida de datos de tal ambicioso proyecto. Así se iniciaba mi relación con la infección fúngica. Años más tarde tuve una mayor implicación en el Proyecto CAVA materializándose finalmente en esta tesis doctoral.

Durante este tiempo me he convertido en médico adjunto, he cambiado de lugar de trabajo, de ciudad de residencia, me he casado y he tenido hijos. He afrontado y desarrollado nuevos y diferentes objetivos. Pero, sin duda, la tesis doctoral ha representado uno de mis mayores esfuerzos a la que he dedicado mucho tiempo, dedicación y disciplina. Y, a la vez, me ha proporcionado grandes satisfacciones y madurez.

En este largo recorrido he encontrado gente espléndida que directa o indirectamente ha contribuido a realizar esta tesis. A ellos quiero ofrecer mi más sincera gratitud:

Al Dr. Sergio Ruiz Santana y el Dr. Cristóbal León. Ellos son el alma de este proyecto. Mi más profundo agradecimiento por permitirme colaborar con ellos, por sus enseñanzas, por sus consejos. Siempre serán mi punto de referencia por su trayectoria profesional y especialmente por su gran calidad y calidez humana.

A todos los investigadores del Proyecto EPAN y Proyecto CAVA y a los integrantes del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Críticos y Unidades Coronarias (SEMICYUC).

A mis compañeros de trabajo con los que comparto cada día el peso y alegrías de esta profesión: A Juan, Salvador, Fernando, Isabel, Mar, José Luis, Enrique, Ana, Baltasar, Eli, Josep y Carles. A Felipe. A Vanesa, Ester, Eduardo y Cristina y tod@s las enfermer@s de mi Servicio.

A Antonio Sánchez, personas como él dan sentido a nuestro esfuerzo.

Al Profesor Pedro Saavedra, al Dr. Ignacio Ferreira y al Dr. Salvador Quintana por su inestimable ayuda en el análisis estadístico.

A las simpáticas bibliotecarias Conxi y María, siempre ayudándome en las referencias bibliográficas.

A todos ellos Gracias.

ABREVIATURAS

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation: Sistema de Calificación para Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Aguda.

ATS: American Thoracic Society.

AUC: Area Under Curve.

BGN: Bacilo Gram Negativo.

BGP: Bacilo Gram Positivo.

CA: Catéter Arterial.

CAVA: Estudio de Validación del Sistema de Evaluación “Candida score”

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

CI: Candidiasis Invasiva.

CIM: Concentración inhibitoria mínima.

CNA: *Candida No Albicans*.

CVC: Catéter Venoso Central.

CVF: Capacidad Vital Forzada.

DE: Diferencia estandarizada.

DI: Densidad de incidencia.

DS: Desviación estándar.

DM: Diabetes Mellitus.

DDS: Descontaminación digestiva selectiva.

EPCAN: Estudio de Prevalencia de CANDidiasis.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

EEUU: Estados Unidos.

ENVIN-UCI: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en las Unidades de Cuidados Intensivos.

EPINE: Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España.

HELICS Project: Proyecto de vigilancia de infección nosocomial en Europa.

GTEI-SEMICYUC: Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad de Medicina Intensiva, Críticos y Unidades Coronarias.

IC: Intervalo de Confianza.

IC Candida: Índice de Colonización por *Candida*.

ICAAAC: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

NE: Nutrición Enteral.

NEMIS : National Epidemiology of Mycoses Survey.

NNIS-System: National Nosocomial Infections Surveillance System.

NPT : Nutrición Parenteral Total.

NS : No significativo.

NYHA: New York Heart Association.

OR : Odds Ratio : Razón de Ventajas.

PCNN: Paciente Crítico No Neutropénico.

SOFA score: Sequential Organ Failure Assessment score: Escala de Valoración Secuencial de la Disfunción Orgánica.

spp: Especies.

TPH: Trasplante de Precursores Hematopoyéticos.

UCI/UCIs: Unidad de Cuidados Intensivos/ Unidades de Cuidados Intensivos.

UFC: Unidades Formadoras de Colonias.

VEMS: Volumen Espiratorio Máximo en un Segundo.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

VM: Ventilación mecánica.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS -----	9
ABREVIATURAS -----	11
LISTA DE TABLAS -----	19
LISTA DE FIGURAS -----	41
RESUMEN -----	43
CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO NO NEUTROPÉNICO. EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PREDICTORES DE MORTALIDAD.	
INTRODUCCIÓN -----	45
Antecedentes y estado actual del tema:	45
METODO-----	55
Objetivos-----	55
Metodología-----	56
Diseño:-----	56
Población y período de estudio:-----	56
Criterios de inclusión:-----	57
Criterios de exclusión:-----	57
Variables a evaluar:-----	58
Análisis estadístico -----	64
RESULTADOS-----	67
Resultados Globales:-----	67
Datos epidemiológicos generales:-----	67
Distribución por sexos:-----	67
Distribución por edad:-----	68
Tiempos de estancia:-----	69
Tiempo de estancia en UCI:-----	69
Tiempo de estancia hospitalaria:-----	69
Distribución por gravedad:-----	71
Diagnóstico al ingreso en UCI-----	75
Distribución por grado de sepsis:-----	76
Colonización multifocal:-----	77

Cirugía:-----	78
Enfermedad de base:-----	79
Factores de riesgo:-----	80
Mortalidad cruda:-----	81
Mortalidad en UCI: -----	81
Mortalidad hospitalaria: -----	81
Análisis multivariado:-----	83
 Resultados CAVA:-----	 85
Datos epidemiológicos generales:-----	85
Distribución por sexos:-----	85
Distribución por edad:-----	86
Tiempos de estancia:-----	87
Tiempo de estancia en UCI: -----	87
Tiempo de estancia hospitalaria:-----	87
Distribución por gravedad:-----	89
Diagnóstico al ingreso en UCI-----	91
Distribución por grado de sepsis:-----	92
Colonización multifocal:-----	94
Procedimientos quirúrgicos:-----	94
Cirugía:-----	94
Número de procedimientos quirúrgicos:-----	95
Cirugía abdominal:-----	96
Peritonitis:-----	96
Enfermedad de base:-----	97
Mortalidad cruda:-----	99
Mortalidad en UCI: -----	99
Mortalidad hospitalaria: -----	99
Análisis multivariado:-----	101
 Resultados EPCAN: -----	 103
Datos epidemiológicos generales:-----	103
Distribución por sexos:-----	103
Distribución por edad:-----	104
Tiempos de estancia:-----	105
Tiempo de estancia en UCI: -----	105
Tiempo de estancia hospitalaria:-----	105
Distribución por gravedad:-----	107
Diagnóstico al ingreso en UCI-----	111
Distribución por grado de sepsis:-----	112
Colonización multifocal:-----	113
Procedimientos quirúrgicos:-----	114
Cirugía:-----	114
Enfermedad de base:-----	115
Factores de riesgo:-----	116
Mortalidad cruda:-----	117
Mortalidad en UCI: -----	117
Mortalidad hospitalaria: -----	117
Análisis multivariado:-----	119

DISCUSION -----	121
Incidencia:-----	121
Cambios en la incidencia con el tiempo: -----	127
Cambio de la especie-----	133
Factores de riesgo en pacientes de UCI.-----	141
El valor predictivo de la colonización por Candida en pacientes de UCI: -----	147
Mortalidad atribuible a la Candidemia:-----	159
Predictores de mortalidad-----	173
CONCLUSIONES -----	177
BIBLIOGRAFÍA -----	179
APÉNDICES -----	203
Comunicaciones a congresos:-----	203
Emparejamiento por el propensity score basado en la distancia de Mahalanobis (Macros SAS System Progam) -----	215

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Centros hospitalarios participantes en el Proyecto EPCAN.....	23
Tabla 2: Centros hospitalarios participantes en el Proyecto CAVA	25
Tabla 3: Tabla comparativa Resultados Globales	26
Tabla 4: Tabla comparativa Proyecto CAVA	28
Tabla 5: Tabla comparativa Proyecto EPCAN	30
Tabla 6: Tabla comparativa estudios EPCAN / CAVA.....	32
Tabla 7: Tabla comparativa Candida albicans / C. no albicans del estudio CAVA.....	34
Tabla 8: Tabla de cohortes emparejada (1:2) para determinar la mortalidad atribuible a la candidemia.....	36
Tabla 9: Tabla de predictores de mortalidad en la cohorte con candidemia del estudio CAVA.....	38
Tabla 10: Resultados Globales. Distribución por sexo.....	67
Tabla 11: Resultados Globales. Distribución por edad	68
Tabla 12: Resultados Globales. Tiempos de estancia.....	69
Tabla 13: Resultados Globales. Distribución por gravedad.....	71
Tabla 14: Resultados Globales. Distribución del APACHE II por grupos de edad.	72
Tabla 15: Resultados Globales. Distribución del APACHE II por tipo de ingreso.	74
Tabla 16: Resultados Globales. Diagnóstico al ingreso.	75
Tabla 17: Resultados Globales. Distribución por grado de sepsis.	76
Tabla 18: Resultados Globales. Distribución según colonización multifocal.	78
Tabla 19: Resultados Globales. Distribución según cirugía al ingreso.	78
Tabla 20: Resultados Globales. Distribución según la enfermedad de base.....	79

Tabla 21: Resultados Globales. Distribución según los factores de riesgo.	80
Tabla 22: Resultados Globales. Mortalidad en UCI.....	81
Tabla 23: Resultados Globales. Mortalidad hospitalaria.	82
Tabla 24: Resultados Globales. Factores de riesgo independientes para Candidemia.	83
Tabla 25: Resultados CAVA. Distribución por sexo.	85
Tabla 26: Resultados CAVA. Distribución por edad.	86
Tabla 27: Resultados CAVA. Tiempos de estancia.	87
Tabla 28: Resultados CAVA. Distribución por gravedad.	89
Tabla 29: Resultados CAVA. Distribución del APACHE II por grupos de edad.....	90
Tabla 30: Resultados CAVA. Distribución del APACHE II por tipo de ingreso.	90
Tabla 31: Resultados CAVA. Diagnóstico al ingreso.	91
Tabla 32: Resultados CAVA. Distribución por grado de sepsis.	92
Tabla 33: Resultados CAVA. Distribución según el estado séptico.	92
Tabla 34: Resultados CAVA. Distribución por grado de sepsis en la 2 ^a semana.	93
Tabla 35: Resultados CAVA. Distribución según el estado séptico en la 2 ^a semana.	93
Tabla 36: Resultados CAVA. Distribución según colonización multifocal.	94
Tabla 37: Resultados CAVA. Distribución según cirugía al ingreso.	95
Tabla 38: Resultados CAVA. Distribución según el número de procedimientos quirúrgicos.	95
Tabla 39: Resultados CAVA. Distribución según cirugía abdominal.	96
Tabla 40: Resultados CAVA. Peritonitis al ingreso.	96
Tabla 41: Resultados CAVA. Distribución según la enfermedad de base.	97
Tabla 42: Resultados CAVA. Distribución según los factores de riesgo.	98

Tabla 43: Resultados CAVA. Mortalidad intra-UCI.....	99
Tabla 44: Resultados CAVA. Mortalidad hospitalaria.....	100
Tabla 45: Resultados EPCAN. Distribución por sexo.....	103
Tabla 46: Resultados EPCAN. Distribución por edad.	104
Tabla 47: Resultados EPCAN. Tiempos de estancia.....	105
Tabla 48: Resultados EPCAN. Distribución por gravedad.....	107
Tabla 49: Resultados EPCAN. Distribución del APACHE II por grupos de edad.	108
Tabla 50: Resultados EPCAN. Distribución del APACHE II por tipo de ingreso.	110
Tabla 51: Resultados EPCAN. Diagnóstico al ingreso.	111
Tabla 52: Resultados EPCAN. Distribución por grado de sepsis.	112
Tabla 53: Resultados EPCAN. Distribución según colonización multifocal.	113
Tabla 54: Resultados EPCAN. Distribución según cirugía al ingreso.	114
Tabla 55: Resultados EPCAN. Distribución según la enfermedad de base.....	115
Tabla 56: Resultados EPCAN. Distribución según los factores de riesgo.	116
Tabla 57: Resultados EPCAN. Mortalidad en UCI.....	117
Tabla 58: Resultados EPCAN. Mortalidad hospitalaria.	118
Tabla 59: Incidencia de Candidemia en pacientes críticos no neutropénicos.....	126
Tabla 60: Factores de riesgo de candidiasis invasiva en paciente crítico no neutropénico	142
Tabla 61: Factores de riesgo independientes asociados a Candidemia	143
Tabla 62: OR de mortalidad en UCI para candidemia	163
Tabla 63: OR de mortalidad hospitalaria para candidemia.....	163
Tabla 64: Mortalidad atribuible a la candidemia. Estudios casos-control.....	169

Tabla 1: Centros hospitalarios participantes en el Proyecto EPCAN

Centros hospitalarios participantes en el Proyecto EPCAN	Número de casos aportados	Porcentaje	Porcentaje acumulado
H. de Galdakano	30	1,7	1,7
H. Sta. Ana de Motril. Motril. Granada	10	0,6	2,3
H. del Mar. Barcelona	72	4,1	6,3
H. del Río Hortega. UCI POLIV. Valladolid	26	1,5	7,8
H. Insular. Las Palmas	37	2,1	9,9
H. Ntra. S ^a del Pino. Las Palmas	24	1,4	11,3
H. Clínico San Cecilio. Granada	30	1,7	13,0
H. General Vall D'Hebrón. Barcelona	26	1,5	14,4
H. Clínico Universitario de Valencia	31	1,8	16,2
Cruz Roja de Hospitalet. Barcelona	16	0,9	17,1
H. San Pedro de Alcántara. Cáceres.	21	1,2	18,3
H. Clinic Provincial. UCI PNEUM. Barcelona	16	0,9	19,2
H. General de Catalunya	53	3,0	22,2
H. de Igualada. Igualada	12	0,7	22,9
H. Puerta del Mar. Cádiz	27	1,5	24,4
H. de Cabueñes. Gijón	26	1,5	25,9
H. General de Segovia. Segovia	35	2,0	27,9
H. General de Móstoles. Madrid	18	1,0	28,9
H. Ciudad de Jaén. Jaén	12	0,7	29,6
H. General Río Carrión. Palencia	20	1,1	30,7
H. General Yagüe. Burgos	5	0,3	31,0
H. Arnau de Vilanova. Lérida	43	2,4	33,4
H. Ntra. S ^a de Valme. Sevilla	12	0,7	34,1
H. General de Murcia	7	0,4	34,5
H. de San Juan. Alicante	3	0,2	34,7
H. Txagorritxu. Vitoria	2	0,1	34,8
H. de la Princesa. Madrid	59	3,3	38,1
H. Gregorio Marañón. Madrid	6	0,3	38,5
H. Verge de la Cinta. Tortosa. Tarragona	28	1,6	40,1
H. Ntra. S ^a de Aranzazu. San Sebastián	38	2,2	42,2
H. Germans Trias i Pujol. Badalona	50	2,8	45,0
H. Virgen Macarena. Sevilla	27	1,5	46,6
H. Marqués de Valdecilla	5	0,3	46,9
H. Sant Jon de Reus. Reus. Tarragona	5	0,3	47,1
H. U. Juan XXIII. Tarragona	39	2,2	49,3
Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo	20	1,1	50,5
H. Virgen del Camino. Pamplona	23	1,3	51,8
Policlínica Miramar. Palma de Mallorca	6	0,3	52,1
H. de Jerez. Jerez de la Frontera.	3	0,2	52,3
H. Clínico San Carlos. Madrid	50	2,8	55,1
H. de Navarra. Pamplona	33	1,9	57,0

H. Virgen de la Victoria. Málaga	40	2,3	59,3
H. Virgen de la Arreixaca. Murcia	49	2,8	62,0
H. Doce de Octubre. UCI TRAUM. Madrid	31	1,8	63,8
H. Doce de Octubre. UCI M-Q. Madrid	25	1,4	65,2
H. Josep Trueta. Girona	16	0,9	66,1
H. de Cruces. Bilbao	52	2,9	69,1
Fundación Jiménez Díaz. Madrid	16	0,9	70,0
H. Clin.Univ.UCI Médica. Zaragoza	2	0,1	70,1
Complejo Hospitalario Insalud. León	15	0,8	70,9
H. Clin.Univ. UCI TRAUMAT. Zaragoza	7	0,4	71,3
Centro Hospitalari I Cardiologic. Manresa	13	0,7	72,1
H. Príncipe de Asturias. A. de Henares	25	1,4	73,5
H. Virgen del Rocío. UCI POLIV. Sevilla	26	1,5	75,0
H. Reina Sofía. Córdoba	48	2,7	77,7
H. Virgen del Rocío. UCI TRAUMAT. Sevilla	15	0,8	78,5
H. Clínico Universitario de Valladolid	59	3,3	81,9
H. Clinic Provincial. UCI QUIR. Barcelona	41	2,3	84,2
H. de Torrecárdenas. Almería	17	1,0	85,2
H. Miguel Servet. UCI TRAUMAT. Zaragoza	1	0,1	85,2
H. Miguel Servet. UCI POLIV. Zaragoza	5	0,3	85,5
H. Santiago Apóstol. Vitoria	45	2,5	88,0
H. Ntra. Sª de Covadonga	51	2,9	90,9
H. de Sagunto. Valencia	25	1,4	92,4
H. General de Valencia	15	0,8	93,2
H. Naval del Mediterráneo	6	0,3	93,5
H. Naval San Carlos. San Fernando	8	0,5	94,0
H. de Puerto Real. Puerto Real	5	0,3	94,3
H. Son Dureta. Palma de Mallorca	42	2,4	96,7
H. Sta. María del Rosell. Cartagena	17	1,0	97,6
H. Virgen de las Nieves. Granada	17	1,0	98,6
H. Universitario Dr. peset. Valencia	24	1,4	99,9
H. del Río Hortega. REA. Valladolid	1	0,1	100,0
Total	1.765	100,0	

Tabla 2: Centros hospitalarios participantes en el Proyecto CAVA

Centros hospitalarios participantes en el Proyecto CAVA	Número de casos aportados	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Clinica Moncloa	21	1,9	1,9
Consorcio Sanitario del Maresme	1	0,1	2,0
CH de Palencia	23	2,1	4,1
H Juan Canalejo	25	2,3	6,3
H Miguel Servet	59	5,3	11,7
H Rio Hortega	22	2,0	13,6
H Virgen de la Concha	44	4,0	17,6
H. Bellvitge	15	1,4	19,0
H. Clinico San Carlos	16	1,4	20,4
H. Clinico Universitario de Valencia	20	1,8	22,2
H. de Cabueñas	9	0,8	23,0
H. de Cruces	14	1,3	24,3
H. de Galdakao	28	2,5	26,8
H. de Granollers	36	3,3	30,1
H. de la Princesa	44	4,0	34,1
H. de Leganes	55	5,0	39,0
H. de Sagunto	32	2,9	41,9
H. del Mar	15	1,4	43,3
H. Dr. Negrin	26	2,3	45,6
H. Dr. Peset	20	1,8	47,4
H. General de Asturias	125	11,3	58,7
H. Interzonal General de Agudos San Martín	60	5,4	64,1
H. Morales Meseguer	9	0,8	65,0
H. Mutua de Terrassa	68	6,1	71,1
H. Reina Sofia-Córdoba	3	0,3	71,4
H. Universidad Interamericana Abierta	20	1,8	73,2
H. Universitario de Valme	53	4,8	78,0
H. Velez Sarsfield	5	0,5	78,4
H. Virgen de la Arrixaca	20	1,8	80,2
H. Virgen del Camino	1	0,1	80,3
H. Virgen del Rocío	10	0,9	81,2
HC Lozano Blesa	22	2,0	83,2
HG Yagüe	46	4,2	87,4
Hospital de Tortosa V. Cinta	8	0,7	88,1
Hospital de Tortosa V. Cinta			
HU. La Paz	132	11,9	100,0
Total	1.107	100,0	

Tabla 3: Tabla comparativa Resultados Globales

	No candidemia (n = 2775)	Candidemia (n = 97)	P
Edad, años, media (\pm SD)	58,7 ± 17,2	57,4 ± 17,8	,463
Hombre/Mujer, %	67.1 / 32.9	66.0 / 34.0	,814
APACHE II score al ingreso UCI, media (\pm SD)	18.8 ± 7.6	19.0 ± 6.7	.767
Estancia en UCI, días ^a	18 (12 – 28)	30 (17 – 46.5)	<.001
Estancia hospitalaria, días ^a	33 (20 – 55)	38 (21.25 – 65.75)	,055
Mortalidad en UCI, núm. (%)	724 (26.1)	51 (52.6))	<.001
Mortalidad Global, núm. (%)	972 (35.4)	58 (59.8)	<.001
Diagnóstico ingreso en UCI, núm. (%)			.013
Médico	1382 (50.1)	38 (41.8)	
Quirúrgico	840 (30.5)	41 (45.1)	
Traumático	535 (19.4)	12 (13.2)	
Colonización multifocal en UCI, núm. (%)	897 (32.3)	68 (70.1)	<.001
Estado séptico	440 (17.3)	61 (65.6)	<.001
Sepsis severa.	335 (13.1)	46 (49.5)	<.001
Shock septic.	249 (9.7)	33 (34.7)	<.001
Cirugía, núm (%)	810 (29.2)	39 (40.2)	.023
Procedimientos quirúrgicos, núm (%)			.038
Ninguno	1921 (69.2)	59 (60.8)	
Uno	599 (21.6)	21 (21.6)	
Dos o más	255 (9.2)	17 (17.5)	

SD, Desviación Estándar; APACHE II, Sistema de Calificación para Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Aguda.

^aMediana (Percentil 25-75).

Tabla de resultados globales

	No candidemia (n = 2775)	Candidemia (n = 97)	P
Enfermedad de base, núm. (%)			
Diabetes Mellitus	425 (15.3)	18 (18.6)	.397
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	531 (19.1)	18 (18.6)	.886
Insuficiencia cardíaca grave	170 (6.1)	7 (7.2)	.668
Insuficiencia renal crónica	133 (4.8)	4 (4.1)	.756
Cardiopatía isquémica	110 (4.0)	2 (2.1)	.299
Hepatopatía crónica	117 (4.2)	2 (2.1)	.249
Hemopatía maligna	45 (1.6)	3 (3.1)	.318
Tumor sólido	293 (10.6)	14 (14.4)	.245
VIH	34 (1.2)	2 (2.1)	.504
Factores de riesgo, núm. (%)			
Sonda urinaria	2729 (98.4)	95 (97.9)	.725
Catéter venoso central	2730 (98.4)	97 (100.0)	.081
Ventilación mecánica	2541 (91.6)	95 (97.9)	.009
Antibioticoterapia de amplio espectro	2587 (93.3)	95 (99.0)	.007
Catéter arterial	2082 (75.2)	81 (83.5)	.050
Nutrición enteral	2110 (76.0)	76 (78.4)	.595
Nutrición parenteral total	1236 (44.7)	76 (78.4)	<.001
Corticoesteroides	693 (25.1)	27 (27.8)	.548
Terapias de reemplazo renal	320 (11.6)	32 (33.0)	<.001

EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Tabla 4: Tabla comparativa Proyecto CAVA

	No Candidemia (n = 1069)	Candidemia (n = 38)	P
Edad, años, media (\pm SD)	60,0 \pm 17,1	59,0 \pm 17,9	,706
Hombre/Mujer, %	67.4 / 32.6	63.2 / 36.8	,583
APACHE II score ingreso UCI, media (\pm SD)	18.3 \pm 7.0	20.1 \pm 6.5	.131
SOFA score ^a al ingreso UCI	7 (4 – 9)	8.5 (7 – 10)	,004
Estancia en UCI, días ^a	17 (12 – 28)	28.5 (16.5 – 53.5)	,001
Estancia hospitalaria, días ^a	37 (23 – 59)	37 (26 – 67)	,436
Mortalidad en UCI, núm. (%)	220 (20.6)	20 (52.6))	<.001
Mortalidad Global, núm. (%)	314 (29.6)	21 (55.3)	.001
Diagnóstico ingreso en UCI, núm. (%)			.437
Médico	523 (48.9)	16 (42.1)	
Quirúrgico	369 (34.5)	17 (44.7)	
Traumático	177 (16.6)	5 (13.2)	
Colonización multifocal en UCI, núm. (%)	649 (60.7)	35 (92.1)	<.001
Colonización multifocal en 2 sem. núm. (%)	493 (46.1)	26 (68.4)	.006
Clínica al ingreso en UCI, núm. (%)			<.001
No sepsis	497 (46.6)	1 (2.6)	
Sepsis	297 (27.9)	11 (28.9)	
Sepsis severa.	108 (10.1)	11 (28.9)	
Shock séptico	164 (15.4)	15 (39.5)	
Cirugía, núm (%)	369 (34.4)	17 (44.7)	.202
Cirugía abdominal, núm. (%)	205 (19.2)	12 (31.6)	.075
Procedimientos quirúrgicos, núm. (%).			.302
Ninguno	625 (58.5)	20 (52.6)	
Uno	316 (29.6)	10 (26.3)	
Dos o más	128 (12.0)	8 (21.1)	
Peritonitis secundaria, núm. (%)	65 (6.1)	4 (10.5)	.306

SD, Desviación Estándar; APACHE II, Sistema de Calificación para Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Aguda; SOFA, Escala de Valoración Secuencial de la Disfunción Orgánica.

^aMediana (Percentil 25-75).

Tabla comparativa Proyecto CAVA

	No Candidemia (n = 1069)	Candidemia (n = 38)	P
Enfermedad de base, núm. (%)			
Enfermedad neurológica	224 (21.0)	5 (13.2)	.220
Trauma	197 (18.4)	7 (18.4)	.999
Diabetes mellitus	183 (17.1)	7 (18.4)	.836
EPOC	163 (15.2)	9 (23.7)	.183
Insuficiencia cardíaca grave	91 (8.5)	6 (15.8)	.155
Insuficiencia renal crónica	58 (5.4)	2 (5.3)	.965
Cardiopatía isquémica	51 (4.8)	1 (2.6)	.507
Hepatopatía crónica	45 (4.2)	1 (2.6)	.609
Hemopatía maligna	12 (1.1)	0	.359
Tumor sólido	124 (11.6)	4 (10.5)	.837
VIH	10 (0.9)	0	.402
Factores de riesgo, núm. (%)			
Sonda urinaria	1057 (99.1)	37 (97.4)	.387
Catéter venoso central	1044 (97.8)	38 (100.0)	.193
Ventilación mecánica	967 (90.5)	37 (97.4)	.097
Antibioticoterapia de amplio espectro	941 (88.3)	36 (97.3)	.046
Tratamiento antifúngico empírico	180 (16.8)	2 (5.3)	.032
Catéter arterial	846 (79.5)	37 (97.4)	.001
Nutrición enteral	825 (77.2)	26 (68.4)	.225
Nutrición parenteral total	428 (40.4)	27 (71.1)	<.001
Corticoesteroides	300 (28.5)	12 (31.6)	.679
Terapias de reemplazo renal	126 (12.0)	15 (39.5)	<.001
Ventilación no invasiva	120 (11.2)	7 (18.4)	.202

EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Tabla 5: Tabla comparativa Proyecto EPCAN

	No candidemia (n = 1706)	Candidemia (n = 59)	P
Edad, años, media (\pm SD)	57.85 \pm 17,23	56.36 \pm 17.86	,514
Hombre/Mujer, %	66.9 / 33.1	67.8 / 32.2	,888
APACHE II score al ingreso UCI, media (\pm SD)	19.05 \pm 7.9	18.3 \pm 6.8	.474
Estancia en UCI, días ^a	18 (12 – 28)	32 (18 – 45)	<.001
Estancia hospitalaria, días ^a	31 (18 – 51)	39.5 (20.75 – 65)	,072
Mortalidad en UCI, núm. (%)	504 (29.5)	31 (52.5)	<.001
Mortalidad Global, núm. (%)	658 (39.1)	37 (62.7)	<.001
Diagnóstico ingreso en UCI, núm. (%)			.019
Médico	859 (50.9)	22 (41.5)	
Quirúrgico	471 (27.9)	24 (45.3)	
Traumático	358 (21.2)	7 (13.2)	
Colonización multifocal en UCI, núm. (%)	248 (14.5)	33 (55.9)	<.001
Estado septic	242 (14.2)	49 (83.1)	<.001
Sepsis severa.	229 (13.4)	46 (78.0)	<.001
Shock septic.	65 (3.8)	19 (32.2)	<.001
Cirugía urgente, núm (%)	441 (25.8)	22 (37.3)	.058

SD, Desviación Estándar; APACHE II, Sistema de Calificación para Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Aguda.

^aMediana (Percentil 25-75).

Tabla comparativa Proyecto EPCAN

	No candidemia (n = 1706)	Candidemia (n = 59)	P
Enfermedad de base, núm. (%)			
Diabetes Mellitus	242 (14.2)	11 (18.6)	.354
EPOC	368 (21.6)	9 (15.3)	.227
Insuficiencia cardíaca grave	79 (4.6)	1 (1.7)	.226
Insuficiencia renal crónica	75 (4.4)	2 (3.4)	.699
Cardiopatía isquémica	59 (3.5)	1 (1.7)	.418
Hepatopatía crónica	72 (4.2)	1 (1.7)	.281
Hemopatía maligna	33 (1.9)	3 (5.1)	.153
Tumor sólido	169 (9.9)	10 (16.9)	.103
VIH	24 (1.4)	2 (3.4)	.284
Factores de riesgo, núm. (%)			
Sonda urinaria	1672 (98.0)	58 (98.3)	.869
Catéter venoso central	1686 (98.8)	59 (100)	.242
Ventilación mecánica	1574 (92.3)	58 (98.3)	.040
Antibioticoterapia de amplio espectro	1646 (96.5)	59 (100)	.042
Catéter arterial	1236 (72.5)	44 (74.6)	.717
Nutrición enteral	1285 (75.3)	50 (84.7)	.082
Nutrición parenteral total	808 (47.4)	49 (83.1)	<.001
Corticoesteroides	393 (23.0)	15 (25.4)	.672
Terapias de reemplazo renal	194 (11.4)	17 (28.8)	<.001

EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Tabla 6: Tabla comparativa estudios EPCAN / CAVA

	EPCAN (n = 59)	CAVA (n = 38)	P
Edad, años, media (\pm SD)	$56.36 \pm 17,86$	$68.95 \pm 17,85$,486
Hombre/Mujer, %	67.8 / 32.2	63.2 / 36.8	,638
APACHE II score al ingreso UCI, media (\pm SD)	18.3 ± 6.8	20.1 ± 6.5	.205
Estancia en UCI, días ^a	32 (18 – 45)	28.5 (16.5 – 53.5)	,836
Estancia hospitalaria, días ^a	39.5 (20.75 – 65)	37 (26.25 – 67)	,661
Mortalidad en UCI, núm. (%)	31 (52.5)	20 (52.6))	.993
Mortalidad Global, núm. (%)	37 (62.7)	21 (55.3)	.465
Diagnóstico ingreso en UCI, núm. (%)			.998
Médico	22 (41.5)	16 (42.1)	
Quirúrgico	24 (45.3)	17 (44.7)	
Traumático	7 (13.2)	5 (13.2)	
Colonización multifocal en UCI, núm. (%)	33 (55.9)	35 (92.1)	<.001
Estado séptico (sepsis severa + shock)	46 (78.0)	25 (65.8)	.186
Cirugía, núm (%)	22 (37.3)	17 (44.7)	.465
Procedimientos quirúrgicos, núm. (%)			.415
Ninguno	39 (66.1)	20 (52.6)	
Uno	11 (18.6)	10 (26.3)	
Dos o más	9 (15.3)	8 (21.1)	

SD, Desviación Estándar; APACHE II, Sistema de Calificación para Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Aguda.

^aMediana (Percentil 25-75).

Tabla comparativa estudios EPCAN / CAVA

	EPCAN (n = 59)	CAVA (n = 38)	P
Enfermedad de base, núm. (%)			
Diabetes Mellitus	11 (18.6)	7 (18.4)	.978
EPOC	9 (15.3)	9 (23.7)	.297
Insuficiencia cardiaca grave	1 (1.7)	6 (15.8)	.014
Insuficiencia renal crónica	2 (3.4)	2 (5.3)	.643
Cardiopatía isquémica	1 (1.7)	1 (2.6)	1
Hepatopatía crónica	1 (1.7)	1 (2.6)	1
Hemopatía maligna	3 (5.1)	0	.278
Tumor sólido	10 (16.9)	4 (10.5)	.556
VIH	2 (3.4)	0	.518
Factores de riesgo, núm. (%)			
Sonda urinaria	58 (99.1)	37 (97.4)	1
Catéter venoso central	59 (97.8)	38 (100.0)	1
Ventilación mecánica	58 (90.5)	37 (97.4)	1
Antibioticoterapia de amplio espectro	59 (88.3)	36 (97.3)	.385
Catéter arterial	44 (74.6)	37 (97.4)	.003
Nutrición enteral	50 (84.7)	26 (68.4)	.057
Nutrición parenteral total	49 (83.1)	27 (71.1)	.161
Corticoesteroides	15 (25.4)	12 (31.6)	.509

EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Tabla 7: Tabla comparativa *Candida albicans* / *C. no albicans* del estudio CAVA

	C. Albicans (n = 22)	C. no- Albicans (n = 15)	P
Edad, años, media (\pm SD)	61,4 \pm 17,1	54,4 \pm 19,0	,252
Hombre/Mujer, %	59.1 / 40.9	73.3 / 26.7	,373
APACHE II al ingreso UCI, media (\pm SD)	19.3 \pm 5.4	20.8 \pm 8.0	.490
SOFA score ^a al ingreso UCI	8 (5.25 – 10.5)	9 (8 – 10)	,168
Estancia en UCI, días ^a	28 .5 (16.3 – 59.3)	26 (15 – 52)	,665
Estancia hospitalaria, días ^a	40 (27.75 – 67)	36 (20 – 73)	,988
Mortalidad en UCI, núm. (%)	12 (54.5)	7 (46.7))	.638
Mortalidad Global, núm. (%)	13 (59.1)	7 (46.7)	.457
Diagnóstico ingreso en UCI, núm. (%)			.937
Médico	10 (45.5)	6 (40.0)	
Quirúrgico	9 (40.9)	7 (46.7)	
Traumático	3 (13.6)	2 (13.3)	
Colonización multifocal en UCI, núm. (%)	21 (95.5)	13 (86.7)	.554
Candida Score	3.64 \pm 1.3	3.27 \pm 1.3	.397
Clínica al ingreso en UCI, núm. (%)			.506
No sepsis	0	1 (6.7)	
Sepsis	6 (27.3)	5 (33.3)	
Sepsis severa.	7 (31.8)	3 (20.0)	
Shock séptico.	9 (40.9)	6 (40.0)	
Cirugía, núm (%)	9 (40.9)	7 (46.7)	.729
Cirugía abdominal, núm. (%)	8 (36.4)	4 (26.7)	.724
Procedimientos quirúrgicos, núm. (%)			.956
Ninguno	12 (54.5)	8 (53.3)	
Uno	5 (22.7)	4 (26.7)	
Dos o más	4 (18,2)	3 (20,0)	
Peritonitis secundaria, núm. (%)	3 (13.6)	1 (6.7)	.633

SD, Desviación Estándar; APACHE II, Sistema de Calificación para Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Aguda; SOFA, Escala de Valoración Secuencial de la Disfunción Orgánica.

^aMediana (Percentil 25-75).

*Tabla comparativa *Candida albicans* / *Candida no albicans* del estudio CAVA*

	C. Albicans (n = 22)	C. no- Albicans (n = 15)	P
Enfermedad de base, núm. (%)			
Enfermedad neurológica	1 (4.5)	4 (26.7)	.136
Trauma	3 (13.6)	4 (26.7)	.408
Diabetes mellitus	2 (9.1)	4 (26.7)	.198
EPOC	9 (40.9)	1 (6.7)	.028
Insuficiencia cardíaca grave	2 (9.1)	3 (20.0)	.377
Insuficiencia renal crónica	0 (0)	2 (13.3)	.158
Cardiopatía isquémica	0 (0)	1 (6.7)	.405
Hepatopatía crónica	1 (4.5)	0 (0)	1
Hemopatía maligna	0	0	----
Tumor sólido	3 (13.6)	1 (6.7)	.633
VIH	0	0	----
Factores de riesgo, núm. (%)			
Sonda urinaria	22 (100)	14 (93.3)	.405
Catéter venoso central	22 (100)	15 (100.0)	----
Ventilación mecánica	21 (95.5)	15 (100)	1
Antibioticoterapia de amplio espectro	20 (95.2)	15 (100)	1
Tratamiento antifúngico empírico	1 (4.5)	1 (6.7)	1
Catéter arterial	21 (95.5)	15 (100)	1
Nutrición enteral	14 (63.6)	11 (73.3)	.724
Nutrición parenteral total	18 (81.8)	9 (60.0)	.258
Corticoesteroides	7 (31.8)	5 (33.3)	1
Terapias de reemplazo renal	6 (27.3)	8 (53.3)	.109
Ventilación no invasiva	4 (18.2)	3 (20.0)	1
Días desde diagnóstico a tratamiento	0 (0- 2.25)	1 (0 – 4.75)	.376

EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Tabla 8: Tabla de cohortes emparejada (1:2) para determinar la mortalidad atribuible a la candidemia.

	No Candidemia (n = 70)	Candidemia (n = 35)	P	DE
Edad, años, media (\pm SD)	60,96 \pm 17,3	59,2 \pm 18,36	,64	9.86%
Mujer, %	24 (34.3%)	12 (34,3%)	1	0%
APACHE II score al ingreso UCI, media (\pm SD)	19.07 \pm 6.34	19.88 \pm 6.29	0.53	-12.82%
SOFA score ^a al ingreso UCI	8 (4-10)	8 (7 – 10)		
Estancia en UCI, días ^a	28.5 (17.75-40.25)	30 (17 – 58)		
Estancia hospitalaria, días ^a	43 (28-69)	37 (27 – 70)		
Mortalidad en UCI, núm. (%)	26 (37.1%)	18 (51.4%)	0.16	
Mortalidad Global, núm. (%)	35 (50%)	19 (54.3%)	0.68	
Diagnóstico ingreso en UCI, núm. (%)			.86	
Médico	29 (41.4%)	15 (42.9)		3%
Quirúrgico	35 (50%)	16 (45.7)		8.61%
Traumático	6 (8.6%)	4 (11.4)		-9.34%
Colonización multifocal en UCI, núm. (%)	67 (95.7%)	32 (91.4)	0.39	-17.57
Clínica al ingreso en UCI, núm. (%)			0.4	
No sepsis	6 (8.6%)	1 (2.9)		-24.67
Sepsis	17 (24.3%)	11 (31.4)		15.89
Sepsis severa.	12 (17.1%)	9 (25.7)		21.08
Shock septico.	35 (50)	14 (40)		-20.2
Cirugía, núm (%)	35 (50)	16 (45.7)	0.68	-8.6
Cirugía abdominal, núm. (%)	26 (37.1)	11 (31.4)	0.56	-12
Procedimientos quirúrgicos, núm. (%)			0.96	
Ninguno	34 (48.6%)	18 (51.4)		5.6
Uno	19 (27.1%)	9 (25.7)		-3.7
Dos o más	17 (24.3%)	8 (22.9)		-3.29
Peritonitis secundaria, núm. (%)	9 (12.9%)	3 (8.6)	0.74	-13.9

SD, Desviación Estándar; DE, Diferencia Estandarizada; APACHE II, Sistema de Calificación para Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Aguda; SOFA, Escala de Valoración Secuencial de la Disfunción Orgánica.

^aMediana (Percentil 25-75).

Tabla de cohortes emparejada (1:2) para determinar la mortalidad atribuible a la candidemia.

	No Candidemia (n = 70)	Candidemia (n = 35)	P	DE
Enfermedad de base, núm. (%)				
Enfermedad neurológica	12 (17.1%)	5 (14.3)	0.708	-7.7
Trauma	9 (12.9%)	6 (17.1)	0.55	11.78
Diabetes mellitus	16 (22.9%)	7 (20)	0.739	-7
EPOC	18 (25.7%)	8 (22.9)	0.749	-6.5
Insuficiencia cardíaca grave	8 (11.4%)	6 (17.1)	0.53	16.36
Insuficiencia renal crónica	4 (5.7)	2 (5.7)	1	0
Cardiopatía isquémica	1 (1.4)	1 (2.9)	1	0
Hepatopatía crónica	3 (4.3)	0	0.549	-29.97
Hemopatía maligna	1 (1.4)	0	1	-16.85
Tumor sólido	7 (10)	4 (11.4)	1	-4.5
VIH	0	0	-	-
Factores de riesgo, núm. (%)				
Sonda urinaria	70 (100)	34 (97.1)	0.333	-24.4
Catéter venoso central	70 (100)	35 (100)	-	0
Ventilación mecánica	69 (98.6)	35 (100)	1	16.8
Antibioticoterapia de amplio espectro	69 (98.6)	34 (97.1)	1	-10.35
Tratamiento antifúngico empírico	5 (7.1)	2 (5.7)	1	5.7
Catéter arterial	70 (100)	34 (97.1)	0.33	-24.4
Nutrición enteral	49 (70)	25 (71.4)	0.88	3
Nutrición parenteral total	55 (78.6)	25 (71.4)	0.418	-16.78
Corticoesteroides	31 (44.3)	12 (34.3)	0.326	-20.58
Terapias de reemplazo renal	24 (34.3)	14 (40)	0.566	11.8
Ventilación no invasiva	5 (7.1)	7 (17.1)	0.17	31.02

DE, Diferencia estandarizada; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Tabla 9: Tabla de predictores de mortalidad en la cohorte con candidemia del estudio CAVA.

	Sobreviven (n = 18)	Fallecen (n = 20)	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
			Tasa de riesgo ^a (IC 95%)	P	Tasa de riesgo ^a ajustada (IC 95%)	P
Edad, años, media (\pm SD)	51,21 ± 17,1	65,92 ± 15,9	1.03 (1.00-1.06)	.032		
Hombre/Mujer, %	66.7 / 33.3	60.0 / 40.0	1.06 (0.42-2.60)	.902		
APACHE II al ingreso, media (\pm SD)	17.5 ± 6.4	22.4 ± 5.8	1.09 (1.12-1.18)	.013		
APACHE II al tratamiento, media (\pm SD)	13.5 ± 5.8	22.1 ± 7.0	1.13 (1.03-1.24)	.006		
SOFA score al tratamiento ^b	5 (3 – 8.25)	9 (5.5 – 15.5)	1.14 (1.03-1.27)	.011		
Demora en el tratamiento >72 horas	4 (22.2)	11 (55.0)	2.95 (1.21-7.20)	.017		
Colonización multifocal en UCI, núm. (%)	17 (94.4)	18 (90.0)	0.69 (0.15-3.03)	.626		
<i>Candida albicans</i> / <i>Candida no-albicans</i> (%)	55.6/44.4	63.2/36.8	0.95 (0.37-2.44)	.921		
Estado séptico	10 (55.6)	16 (80.0)	2.46 (0.80-7.58)	.116		
Cirugía, núm. (%)	7 (38.9)	10 (50.0)	1.29 (0.53-3.12)	.565		

SD, Desviación Estándar; APACHE II, Sistema de Clasificación para Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Aguda; SOFA, Escala de Valoración Secundaria de la Disfunción Orgánica.

^aTasa de riesgo o Hazard ratio; ^bMediana (Percentil 25-75).

Tabla de predictores de mortalidad en la cohorte con candidemia del estudio CAVA.

	Sobreviven (n = 18)	Fallecen (n = 20)	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
			Tasa de riesgo (IC 95%)	P	Tasa de riesgo ajustada (IC 95%)	P
Enfermedad de base, núm. (%)						
Diabetes Mellitus	1 (5.6)	6 (30.0)	2.12 (0.80-5.59)	.129		
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	5 (27.8)	4 (20.0)	0.56 (0.18-1.73)	.314		
Insuficiencia Cardíaca	2 (11.1)	4 (20.0)	1.26 (0.41-3.79)	.680		
Insuficiencia Renal Crónica	0	2 (10.0)	4.08 (0.87-19.0)	.073		
Cardiopatía isquémica	0	1 (5.0)	4.79 (0.58-38.9)	.143		
Hepatopatía Crónica	0	1 (5.0)	2.17 (0.28-16.7)	.454		
Tumor sólido	1 (5.6)	3 (15.0)	1.42 (0.41-4.88)	.570		
Factores de riesgo, núm. (%)						
Sondaje urinario	17 (94.4)	20 (100)	21.07 (0.01-0.1)	.695		
Catéter Venosos Central	18 (100)	20 (100)	-	-		
Ventilación Mecánica	18 (100)	19 (95.0)	0.11 (0.01-1.00)	.050		
Antibioticoterapia de amplio espectro	18 (100)	18 (94.7)	0.61 (0.08-4.69)	.390		
Catéter arterial	17 (84.8)	42 (82.4)	21.3 (0.00-24.0)	.606		
Nutrición enteral	14 (77.8)	12 (60.0)	0.43 (0.17-1.07)	.070		
Nutrición Parenteral Total	12 (66.7)	15 (75.0)	1.36 (0.49-3.77)	.544		
Corticoterapia	4 (22.2)	8 (40.0)	1.69 (0.69-4.16)	.248		
Terapias de Reemplazo Renal	6 (33.3)	9 (45.0)	0.70 (0.20-2.40)	.573		

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Prevalencia de infección fúngica en pacientes ingresados en UCI's	121
Figura 2: Incidencia de sepsis en EEUU 1979-2000 según el germen etiológico.	127
Figura 3: Incremento de las tasas de candidemia en Canadá.....	128
Figura 4: Incidencia de Candidemia en los estudios EPAN y CAVA.....	129
Figura 5: Tendencia en las tasas de candidemia en hospitales suizos entre los años 1991-2000.....	130
Figura 6: Evolución de las tasas de candidemia en pacientes de UCI's en EEUU. de 1989-1999.....	131
Figura 7: Distribución de <i>Candida</i> spp en el CAVA Study Group	136
Figura 8 :Distribución de <i>Candida</i> spp en el estudio ENVIN-HELICS de los años 2006-2008.....	136

RESUMEN

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Introducción: La incidencia de candidemia en el Paciente Crítico No Neutropénico (PCNN) ha sido estimada en 15,8 episodios/10000 pacientes-día y de hecho del 33 al 55% de todos los episodios de candidemia nosocomial se diagnostican en las UCI's. Se ha observado un aumento de candidemia en las dos últimas décadas, presentando un cambio epidemiológico con incremento de especies de *Candida no-albicans*. Numerosos factores de riesgo se han relacionado con la adquisición de candidemia en el PCNN destacando la cirugía abdominal, nutrición parenteral, colonización multifocal y estado séptico entre otros. La mortalidad cruda y atribuible a la candidemia es elevada siendo del 40-60% y 20-40% respectivamente y representa una importante carga clínica y económica para el sistema sanitario.

Justificación: En la literatura existe enorme variabilidad en la estimación de la incidencia de candidemia y sus factores de riesgo, posiblemente debido a que se estudian poblaciones diferentes siendo muchas veces mezcla de pacientes de medicina interna, onco-hematológicos, UCI o trasplantados. El cambio epidemiológico a especies de *Candida no-albicans* también presenta diferencias según las áreas geográficas, esto presenta una especial relevancia clínica y terapéutica debido a la menor sensibilidad de algunas de estas especies a los antifúngicos. A pesar de la elevada mortalidad cruda de la candidemia sigue existiendo controversia sobre su mortalidad atribuida, en parte debido a la adecuación del tratamiento antifúngico. Es fundamental, por tanto, valorar la epidemiología de la candidemia en estudios prospectivos en el ámbito exclusivo del paciente crítico no neutropénico de nuestra área geográfica, sus factores de riesgo, así como su morbi-mortalidad.

Objetivos: Determinar las características generales y clínicas del paciente adulto no neutropénico en estado crítico que desarrolla candidemia. Determinar los factores de riesgo y conocer la incidencia y letalidad de la candidemia en las UCI's.

Metodología: Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico dividido en dos períodos: EPCAN (Estudio de Prevalencia de CANDidiasis) desarrollado desde el 1 Mayo de 1998 al 30 de Enero de 1999 en 73 UCI's médico-quirúrgicas de 70 hospitales españoles, y el Proyecto CAVA (Estudio de Validación del Sistema de Evaluación "Candida score") realizado desde el 1 de Abril 2006 al 30 de Junio de 2007 en las UCIs de 36 hospitales de España, Francia y Argentina. En ambos períodos se incluyeron todos los pacientes críticos no neutropénicos ingresados en UCI por más de 7 días, y se registraron los datos demográficos, estancias, índices de gravedad, comorbilidades y factores de riesgo y densidad de colonización mediante screenings semanales. Se siguió su evolución hasta el alta hospitalaria o defunción, así como el tratamiento antifúngico recibido. Se calculó la incidencia y se determinaron los factores de riesgo independientes a la candidemia mediante el análisis multivariado con regresión logística por pasos introduciéndose en el modelo todas aquellas variables con $P \leq 0.1$ en el univariado. Así

mismo se compararon las candidemias entre ambos estudios para poder observar cambios epidemiológicos entre ambos períodos. En el Proyecto CAVA se procedió a la comparación entre las candidemias por *C. albicans* versus *C. no-albicans*. En el Proyecto CAVA se determinó la mortalidad atribuible a la candidemia usando el análisis de emparejamiento mediante “propensity score” para el control de las variables confundidoras asociadas a la candidemia. Para la determinación de los predictores de mortalidad se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

RESULTADOS: Entre ambos períodos se diagnosticaron 97 candidemias entre los 2.872 pacientes reclutados con una incidencia 33.8 episodios /1000 pacientes o 1.5 /1.000 pacientes-año. El 58.3 % fueron causadas por *C. albicans* y 41.7% por especies de *Candida* no *albicans*. En el análisis multivariado, los factores de riesgo independientes asociados a candidemia fueron: sepsis grave o shock séptico ($OR=3.63$, IC 95%: 2.18-6.04), colonización multifocal por *Candida* ($OR=2.70$, IC 95%: 1.60-4.56), nutrición parenteral total ($OR=2.35$, IC 95%: 1.35-4.09) y días de estancia en UCI ($OR=1.014$, IC 95%: 1.005-1.023). La mortalidad cruda en pacientes con candidemia fue del 59.8% frente al 35.4% de aquellos que no la presentaron. Tras comparar ambos períodos, no se encuentran diferencias significativas entre la incidencia de la candidemia, distribución por especie o tiempos de estancia. Tampoco se ha registrado cambios en la tasa de utilización de terapia antifúngica empírica ni en la mortalidad cruda de la candidemia, a pesar de la introducción de los nuevos azoles y equinocandinas. En el Proyecto CAVA la distribución por especie fue *C. albicans* (59,5) y *C. no-albicans* (40.5%) con predominio de parapsilosis siendo el antecedente de EPOC más frecuente en candidemias por *C. albicans* y no existiendo diferencias de mortalidad cruda entre ambos grupos. El inicio de tratamiento antifúngico en las candidemias tratadas fue precoz y adecuado a la especie. En el Proyecto CAVA la mortalidad cruda intra-UCI de los pacientes con candidemia fue del 52,6 % (20/38) frente al 20,6 % (220/1069) de pacientes sin candidemia ($P <0,001$), y la mortalidad cruda hospitalaria fue del 55,3% (21/38) frente al 29,6% (314/1069) respectivamente ($P=0.01$). En las muestras emparejadas, la mortalidad cruda intra-UCI fue 51,4% vs 37,1% ($OR\ 1,82$;IC 0,78-4,23; $p=0,16$) y la hospitalaria 54,3% vs 50% ($OR\ 1,18$;IC 0,53-2,64; $P=0.68$). Tras el control de la confusión residual mediante regresión logística condicional, el riesgo de morir atribuible a la candidemia tanto intra-UCI como hospitalaria fue $OR\ 1.25$ (IC 95%, 0.38-4.08; $P=0.716$) y $OR\ 2.83$ (0.81-9.81; $P=0.102$) respectivamente.

CONCLUSIONES: La epidemiología de la candidemia en nuestro medio no ha presentado cambios significativos en los últimos 10 años. Los factores de riesgo asociados a candidemia son la sepsis grave o shock séptico, colonización multifocal, NPT y días de estancia en UCI. Distribución por especie: *C. albicans* (58,3%) y *C. no-albicans* (41.7%) con predominio de parapsilosis. El antecedente de EPOC es más frecuente en candidemias por *C. albicans* cuando se comparó con el grupo de candidemias por *C. no-albicans*, no existiendo diferencias de mortalidad cruda entre ambos grupos. El inicio de tratamiento antifúngico en las candidemias tratadas fue precoz y adecuado a la especie. En el estudio CAVA la candidemia en el paciente crítico no neutropénico no estuvo asociada a un incremento de la mortalidad intra-UCI ni hospitalaria. El APACHE II al diagnóstico fue el único factor predictivo de mortalidad entre los pacientes con candidemia.

**CANDIDEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO NO
NEUTROPÉNICO. EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y
PREDICTORES DE MORTALIDAD.**

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y estado actual del tema:

Las levaduras del género *Candida* son comensales humanos muy ubicuos, que pueden causar infección oportunista en casi cualquier localización del organismo. Si bien la incidencia global de las infecciones nosocomiales se ha incrementado en los últimos años, las producidas por el género *Candida* han presentado un aumento muy superior, siendo la candidemia la infección por levaduras más frecuente en nuestro medio. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados desarrolla una infección nosocomial y, de éstas, el 5% son causadas por alguna especie de *Candida*. Comparando con la

década de 1980, en los hospitales terciarios se ha producido un incremento superior al 500%, siendo considerablemente inferior en los hospitales comarcales (75%).

Las especies de *Candida* representan casi el 80% de todos los hongos patógenos causantes de infecciones nosocomiales, oscilando la incidencia de candidemia de 0,2 a 0,46 casos por 10.000 pacientes-días

Las especies de *Candida* constituyen la cuarta causa de aislamientos en hemocultivos en los EEUU. La candidemia estuvo presente entre un 5% y un 10% de los hemocultivos positivos como lo muestra la National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) y la US National Nosocomial Infection Surveillance.(1-3). Resultados similares han sido reportados por el estudio multicéntrico de Edmond *et al.* (4) sobre más de 10.000 infecciones de unos 50 hospitales estadounidenses. En Europa, esta incidencia varía con respecto a los datos obtenidos en EEUU, situándose entre la sexta y la décima causa de aislamiento en hemocultivos (5, 6) siendo la incidencia de candidemia de 0.5 episodios por 10.000 pacientes-día ingresados en unidades de cuidados intensivos. En nuestro país, según un estudio multicéntrico realizado entre 1994 y 1997 en el que participaron 24 hospitales (7), las infecciones fúngicas representaron el 3,1% de las infecciones hematógenas diseminadas, siendo el género *Candida* el octavo agente causal. En este estudio, el 72% de los casos de

fungemia fue de origen nosocomial, con una tasa de mortalidad del 33%. Este aumento de la incidencia es debido, en parte, al mayor número de pacientes susceptibles, tales como: neoplasias, creciente número de trasplantes hepáticos (TPH) y de trasplantes de órganos sólidos (TOS), enfermedades crónicas debilitantes, inmunosupresores más potentes y quimioterapia antineoplásica más intensa que produce neutropenia más prolongada, diseminación de la infección por el VIH, avances en el control del shock séptico y la reducción de la mortalidad por bacterias gram negativas, incremento general del empleo de antibióticos de amplio espectro y en general con el mayor número de procedimientos invasivos entre los que destaca el uso de los catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral y el aumento del soporte invasivo asistido en unidades de cuidados intensivos.

Asimismo se ha observado un cambio en la epidemiología de la infección por *Candida spp*. En varios estudios realizados en todo el mundo durante las dos últimas décadas se ha constatando un cambio de la predominancia de *Candida albicans* por *Candida No Albicans* (CNA) (especialmente *Candida glabrata* y *Candida Krusei*). La proporción de infecciones causadas por especies de CNA se ha incrementado exponencialmente (8) y, actualmente, entre un 15-80% de los casos de candidiasis hematógenas se deben a dichas especies (9-13). En un reciente estudio multicéntrico europeo, las especies de CNA se identificaron en el 46% de los casos, y se aislaron más

frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas (65%) (14). En esta serie se incluyeron, entre 1997 y 1999, 2.089 casos de candidemia procedentes de 106 hospitales de siete países y la tasa de candidemia osciló entre 0,20 y 0,38 por 1.000 ingresos. La mortalidad cruda a los 30 días fue del 38% y, con el incremento de la edad de los enfermos, se apreció también un aumento en la incidencia de *C. glabrata*. En el subanálisis de la contribución española al estudio multicéntrico europeo sobre candidemia (290 episodios), *C. albicans* constituyó el 43% de los aislamientos y la suma de *C. glabrata* y *C. krusei* sólo alcanzó el 11% (15). La incidencia anual media fue 3,5 por 100.000 habitantes. La mortalidad a los 30 días fue del 40,6% y la especie más frecuentemente asociada a una evolución fatal fue *C. krusei* (60%). Sin embargo, las diferencias geográficas dentro de un mismo continente pueden ser llamativas. En nuestro país, el estudio multicéntrico realizado en Barcelona por Almirante *et al.* (16), ha registrado un porcentaje del 51% de aislamientos de *C. albicans* entre los 345 episodios de candidemia, seguido de *C. parapsilosis* (23%) y *C. tropicalis* (10%). En esta serie, la incidencia anual media fue de 4,3 casos/100.000 habitantes y de 0,53 episodios/1000 altas hospitalarias, destacando un 11% de los casos de origen extrahospitalario. Además, el 89% de los pacientes eran portadores de un catéter venoso central (CVC) en el momento del diagnóstico y en un 7% de las cepas se detectó sensibilidad disminuida al fluconazol. Así pues, en el

momento actual, las especies de CNA causan entre el 35 y 65% de todas las candidemias en la población general. No obstante, ocurren con más frecuencia en enfermos con neoplasias onco-hematológicas y en receptores de TPH (40-70%), y son menos frecuentes en los pacientes quirúrgicos o de cuidados intensivos (35-55%), en niños (1-35%) o en enfermos con infección por el VIH (0-30%). Las especies más frecuentes son *C. parapsilosis* (20-40% del total, estrechamente relacionada con los CVC y con la nutrición parenteral), *C. tropicalis* (10-30%), *C. krusei* (10-35%) y *C. glabrata* (5-40%). Al menos otras dos especies poseen el carácter de emergentes: *C. lusitaniae* (2-8%) (17, 18) y *Candida guilliermondii* (1-5%). Otras especies, como *Candida rugosa*, *Candida kefyr*, *Candida famata* y *Candida stellatoidea* son muy raras y causan menos del 1% de todas las funguemias.

Dada la menor o nula sensibilidad de algunas de estas especies a los antifúngicos disponibles, esta tendencia emergente posee una especial relevancia clínica y terapéutica. Aunque controvertida, la utilización de los azoles, y en particular del fluconazol, se ha considerado en uno de los factores que más han contribuido al cambio epidemiológico de la Candidiasis Invasiva (CI) particularmente *C. glabrata* y *C. krusei* (19, 20). La selección de las especies fúngicas resistentes es una consecuencia adversa potencial principal del uso generalizado de los antimicóticos. Algunas especies de *Candida*,

como *C. glabrata* y *C. krusei*, y la mayoría de los hongos filamentosos, entre ellos la especie *Aspergillus*, son intrínsecamente resistentes al fluconazol. El desarrollo de resistencia “de novo” al fluconazol entre las especies sensibles y la aparición de especies intrínsecamente resistentes ha sido asociada con el uso de los agentes antimicóticos, en particular entre los pacientes neutropénicos o con infección por VIH (8, 10, 21-23). Permanece incierto si dicho uso, entre los pacientes de la UCI en estado crítico, resultará en un fenómeno similar. En diversos estudios en los que el fluconazol fue utilizado como tratamiento de profilaxis de infección fúngica invasiva en pacientes no neutropénico de UCI no se demostró ningún aumento significativo de las infecciones invasivas o de la colonización por *C. glabrata* o *C. krusei*; aunque en todos estos estudios las muestras eran demasiado pequeñas como para reflejar cambios en las tasas de dicho evento. Por lo tanto, no puede excluirse a partir de los estudios disponibles que la profilaxis con fluconazol pueda predisponer a la infección o colonización por especies fúngicas resistentes a los azoles, y se necesitan estudios adicionales que incluyan pruebas de caracterización y de sensibilidad de los hongos aislados, una duración apropiada y el poder estadístico suficiente.

La colonización de la piel y membranas mucosas por *Candida spp.* junto con la alteración de las barreras naturales (heridas, cirugía, inserción de catéteres endovasculares o sondas urinarias) son los

principales factores de riesgo para la infección por *Candida*. El tracto intestinal, piel y tracto urinario son las puertas principales de entrada para las infecciones por *Candida*. Una proporción substancial de pacientes se colonizan por el género *Candida* durante su estancia hospitalaria, pero sólo unos pocos llegan a desarrollar una infección diseminada, de hecho la densidad de colonización presente en el paciente es un decisivo factor de riesgo para la candidiasis invasiva (24-27). Junto con la densidad de colonización, la perdida de integridad de piel y mucosas, la cirugía (en especial el compartimento abdominal), la nutrición parenteral, el fracaso renal agudo, hemodiálisis, tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro y el uso de agentes inmunosupresores son los factores de riesgo mejor documentados para la adquisición de una infección invasiva por *Candida* (28-30). La CI ocurre en sólo el 1-8% de los enfermos ingresados, pero esta cifra se eleva al 10-30% en los pacientes que requieren cuidados intensivos, lo que representa cerca de un 15% de las infecciones nosocomiales. Blumberg *et al* (30) comunicaron 9,8 candidemias por 1.000 ingresos en unidades de cuidados intensivos quirúrgicas en los EEUU, mientras que en Europa, Leleu *et al.* (31), encontraron una frecuencia de 3 casos por 1.000 ingresos. Los pacientes de UCI con enfermedades profundamente debilitantes, la ventilación mecánica, los antiácidos y la duración de la estancia en UCI también han sido relacionado con un

aumento de las infecciones por *Candida* (28, 32-34). Sin embargo la diferenciación entre la colonización por *Candida* y la CI en el paciente crítico no es fácil. Esto es debido a la ausencia de síntomas y signos específicos, presentación insidiosa, complejidad del paciente crítico que generalmente presenta otros procesos infecciosos intercurrentes, baja sensibilidad de los hemocultivos a la candidemia y la dificultad o imposibilidad de obtener muestras tisulares invasivas. Con la intención de identificar aquellos pacientes críticos no neutropénicos que presentan una alta probabilidad de desarrollar candidiasis invasiva algunos autores han propuesto unos scores o reglas de predicción. Pittet et al. (24) en el año 1994 proponía el “índice de colonización”, proporción entre el número de focos con crecimiento para *Candida* y el número total de focos de donde se había obtenido muestras para cultivo semicuantitativo. El índice de colonización, que no es más que la densidad o peso de colonización que tiene el paciente, se relacionaba significativamente con un aumento de CI. Otros autores (35-37) han sugerido diferentes reglas predictivas identificando diversos factores de riesgo, sin embargo éstas reglas están basadas en estudios retrospectivos y no consideran el grado de colonización previa del paciente. Recientemente el Proyecto EPCAN (Estudio de Prevalencia de Candidiasis) (26), estudio multicéntrico observacional de cohortes prospectiva realizado en 73 UCIs médico-quirúrgicas españolas, desarrollaba el “Candida

Score” (CS) considerando la candidiasis multifocal, la nutrición parenteral y la sepsis grave. De éste modo un CS ≥ 3 seleccionaba pacientes con alto riesgo de desarrollar candidiasis invasiva y orientar al clínico en la decisión de prescripción precoz de antifúngicos. Posteriormente y con objeto de validar el CS como modelo predictivo de candidiasis invasiva, el mismo grupo de autores realizaron otro estudio observacional de cohortes prospectiva, Cava Project (Estudio de Validación del Sistema de Evaluación “Candida Score”) en 36 UCIs médico-quirúrgicas de España, Francia y Argentina y de reciente publicación (38, 39).

La candidemia y la CI son factores independientes de mortalidad y morbilidad tanto en el paciente inmunocomprometido como en el paciente crítico no neutropénico con una tasa de mortalidad cruda y atribuible del 40-60% y 20-40% respectivamente (28, 29, 40-44). Para algunos autores, como muestra el estudio de Gudlaugsson *et al.* (44), la mortalidad atribuible a la candidemia no ha variado significativamente en los últimos 15 años mientras que otros autores las tasas de mortalidad atribuible no están del todo establecidas (31, 43, 45). Sin embargo, con la introducción reciente de nuevos agentes antifúngicos, varios ensayos clínicos han notificado una reducción de la mortalidad tanto a corto plazo (fin de tratamiento) como largo plazo (fin de seguimiento), siendo ésta del 15-20% y de 30-40% respectivamente (46-51). Por otra parte, la candidemia es una

importante carga clínica y económica para el sistema sanitario, estimándose los costes asociados con un episodio de candidemia entre 34.000 y 45.000 dólares. La prolongación de la hospitalización como resultado de la candidemia se ha calculado en una media de 34 días (52) y contribuye al incremento del gasto sanitario.

METODO

Objetivos

1. Determinar la incidencia de la candidemia en el paciente adulto no neutropénico en estado crítico.
2. Evaluar los factores de riesgo asociados a la adquisición de candidemia en las UCI's.
3. Describir lo hallazgos epidemiológicos más relevantes y valorar cambios en la epidemiología de la candidemia entre dos períodos separados por casi una década.
4. Conocer la letalidad de la candidemia y los factores relacionados con la mortalidad.

Metodología

Diseño:

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico.

Población y período de estudio:

Pacientes no neutropénicos en estado crítico que desarrollan candidemia durante su estancia en UCI. La recogida de datos se realizó de manera prospectiva englobada dentro de dos estudios previos y por lo tanto dividido en dos períodos: EPCAN (26) desarrollado desde el 1 Mayo de 1998 al 30 de Enero de 1999 en 73 UCI's médico-quirúrgicas de 70 hospitales españoles. Y el Proyecto CAVA realizado desde el 1 de Abril 2006 al 30 de Junio de 2007 en las UCIs de 32 hospitales españoles, tres hospitales argentinos y un hospital francés (39).

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes adultos mayores de 18 años a partir del séptimo día de ingreso en las UCI's de los centros participantes durante el período de estudio. Los casos fueron definidos como todos aquellos pacientes que presentaron candidemia durante su estancia en UCI.

Criterios de exclusión:

- i. Neutropenia (recuento leucocitario total \leq 500/mm³) durante más de 3 semanas.
- ii. Pacientes con trasplantes hepáticos.
- iii. Esperanza de vida inferior a 1 semana.
- iv. Edad inferior a 18 años.
- v. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- vi. Infecciones fúngicas distintas a las provocadas por especies del género *Candida*.
- vii. Pacientes que en los primeros 7 días de estancia en UCI, presentaron infección candidásica documentada o recibieron tratamiento antifúngico.

Variables a evaluar:

Se definió como candidemia la recuperación de especies del género *Candida* en las muestras de sangre (en uno o más recipientes de cultivo) de un paciente con manifestaciones clínicas sugestivas.

Se consideró candidemia asociada al uso de catéteres en aquellos pacientes con dispositivos intravasculares que presentaron 1 o más hemocultivos positivos de muestras obtenidas de una vena periférica, con manifestaciones clínicas de infección (como fiebre, escalofríos, y/o hipotensión), en ausencia de una fuente aparente de infección del torrente sanguíneo, aparte del catéter. Para ello, se requirió uno de los siguientes criterios: cultivo positivo, semicuantitativo del catéter (≥ 15 UFC/segmento del catéter) o cultivo cuantitativo ($\geq 10^2$ UFC/segmento del catéter), con aislamiento del mismo microorganismo (especies y susceptibilidad) procedente de un segmento del catéter o de la muestra de sangre periférica.

La infección por *Candida* confirmada requería uno de los siguientes criterios: (i) presencia de candidemia, es decir, documentación de hemocultivo positivo para especies de *Candida*; (ii) examen oftalmológico compatible con endoftalmitis candidásica en un paciente con sepsis clínica; (iii) aislamiento de especies del género *Candida* en muestras relevantes (p.ej.: en líquido pleural, líquido

pericárdico, etc.) o peritonitis candidiásica; o (iv) candidiasis documentada histológicamente. Se consideró que existía CI confirmada si el examen histopatológico mostraba los patrones característicos, como presencia de hifas y pseudohifas en un contexto clínico relevante.

Se definió como peritonitis candidiásica el aislamiento de especies de *Candida* en una muestra peritoneal obtenida por laparotomía o punción percutánea en pacientes con hallazgos clínicos asociados, incluyendo perforación de algún órgano abdominal, dehiscencia de una sutura intestinal con peritonitis, pancreatitis aguda grave, o presencia de un catéter peritoneal para diálisis.

Se definió como coriorretinitis candidiásica confirmada la presencia de una lesión retiniana con histología positiva para levaduras. La endoftalmitis candidiásica confirmada se definió como cultivo positivo del aspirado vítreo o biopsia positiva junto con la formación de exudados blanquecinos esponjosos en el cuerpo vítreo. En pacientes sin diabetes mellitus, bacteriemia u otros factores de riesgo conocidos de lesión retiniana, se definió como coriorretinitis probable la presencia de infiltrados blanquecinos focales, hemorragias, manchas de Roth o infartos. Para el diagnóstico de endoftalmitis probable se requirió también difusión al cuerpo vítreo. En pacientes con diabetes, bacteriemia u otros factores de riesgo de lesiones retinianas, las anomalías anteriormente descritas observadas

mediante fundoscopia fueron clasificadas como infección posible por *Candida*.

Se definió como candiduria la presencia de al menos 100 UFC/ml de la misma especie de *Candida* en dos muestras de orina diferentes obtenidas en 1 semana. La candiduria aislada no se consideró como infección candidiásica.

El aislamiento de especies del género *Candida* en un único foco se consideró colonización unifocal, y multifocal en el caso de aislados obtenidos simultáneamente en varios focos no contiguos aun cuando se tratara de dos especies del género *Candida*. Se consideró a los aspirados orofaríngeos y gástricos como procedentes de un único lugar: foco digestivo. Se definió como colonización persistente unifocal o multifocal la presencia de al menos dos series de cultivos positivos para especies del género *Candida*. Posteriormente se calculó el Índice de Colonización por *Candida* (IC Candida) en base a la relación entre el número de lugares con cultivo de vigilancia positivo y el número de lugares sometidos a cultivo, y se registró su valor.

Se valoró el estado clínico del paciente en el momento del diagnóstico de la candidemia según definiciones de Levy et al (53) como sepsis, sepsis grave, o shock séptico.

Asimismo se registraron las siguientes variables demográficas: Edad y sexo; Fecha de ingreso en el hospital y UCI. Se hizo un

seguimiento de los pacientes hasta que recibieron el alta de la UCI, el alta hospitalaria, o hasta la defunción. Se registró el motivo de ingreso en la UCI e infecciones concomitantes.

Se anotaron la enfermedades de base que incluyeron la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) definida en función de los resultados de una espirometría estándar aplicando los criterios de obstrucción funcional, es decir, relación VEMS/CVF en porcentaje del valor previsto <88% en hombres y <89% en mujeres, o en el caso de una prueba de broncodilatación positiva, los valores obtenidos tras la prueba de provocación deben continuar ajustándose a los criterios de obstrucción bronquial. Se define como bronquitis crónica la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 90 días al año (aunque en días no consecutivos) y durante más de 2 años consecutivos siempre y cuando no existiera un trastorno específico responsable de estos síntomas. La hepatopatía crónica confirmada bien mediante biopsia hepática o presencia de signos de hipertensión portal, como varices esofágicas o ascitis. Se consideró que padecía diabetes mellitus insulinodependiente únicamente los pacientes tratados con insulina. Se requirieron comprobación histológica para el diagnóstico de tumores sólidos, y diagnóstico de certeza en caso de neoplasias hematológicas. Se definió la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los portadores VIH+ y se entiende por inmunodepresión la alteración del estado

inmunitario del paciente según la clasificación revisada de los Centros de Control de Enfermedades (CDC), o el diagnóstico previo (inmunodepresión congénita o adquirida). Se consideró que padecen insuficiencia renal crónica los pacientes que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal en el momento de su ingreso hospitalario. Se definió como insuficiencia cardíaca grave la cardiopatía de grados III y IV según la clasificación New York Heart Association (NYHA). El alcoholismo se estableció como un consumo diario de más de 80 gramos de alcohol.

Los factores de riesgo incluyen las siguientes definiciones: se consideró que estaban utilizando esteroides los pacientes tratados con una dosis diaria equivalente a 20 mg de prednisona durante al menos 2 semanas. La quimioterapia el uso de citostáticos para el tratamiento de tumores, enfermedades autoinmunitarias o trasplante en los 30 días previos a la entrada en el estudio; y como tratamiento antibiótico de amplio espectro previo el uso de antimicrobianos en los 10 días anteriores. Se registró como ventilación mecánica la presencia de respiración asistida antes de la fecha de inclusión del paciente en el estudio. En el paciente con sonda urinaria se indicó esta circunstancia. Se registró como descontaminación intestinal selectiva cuando el paciente estuviese recibiendo antibióticos no absorbibles, frente a posibles microorganismos u hongos patógenos, por vía orofaríngea o intestinal (o ambas). Se registró también el uso de CVC, catéter

arterial, nutrición parenteral total, nutrición enteral, hemodiálisis, hemofiltración continua y diálisis peritoneal.

Se registró el tipo de cirugía practicada a los pacientes (electiva o urgente, abdominal o extraabdominal), así como el número de intervenciones quirúrgicas mayores realizadas antes del ingreso en la unidad de cuidados intensivos y durante la estancia del paciente en la UCI. Se consideraron pacientes quirúrgicos los ingresados en la UCI para la vigilancia postoperatoria de una intervención electiva o urgente; pacientes con traumatismo los ingresados en la UCI debido a lesiones traumáticas agudas; y pacientes para tratamiento médico los ingresados en la UCI por cualquier otro motivo. Los pacientes clasificados inicialmente para tratamiento médico pasaron a ser considerados pacientes quirúrgicos si durante su estancia en la UCI tuvieron que ser sometidos a una operación quirúrgica mayor. Los receptores de trasplante fueron clasificados como pacientes para tratamiento médico.

Se anotaron los siguientes datos relacionados con el tratamiento antifúngico: fecha de inicio del tratamiento antifúngico; indicación clínica y microbiológica; antifúngico(s) administrado; alternativas terapéuticas; motivos para el cambio de antifúngico en aquellos casos en los que estaba indicado; y resultados obtenidos en términos de respuestas clínica y microbiológica. Por su condición de estudio observacional la decisión de administrar o no un antifúngico durante

el periodo de estudio dependió exclusivamente del clínico responsable del paciente. Se consideró terapia antifúngica adecuada cuando el agente antifúngico era activo *in vitro* frente al correspondiente aislamiento, fue administrado a la dosis adecuada y por la vía apropiada iniciándose al menos en los tres primeros días tras la positivización del hemocultivo.

Se determinaron el nivel de gravedad aplicando el Sistema de Calificación para la Fisiología Aguda y la Evaluación de la Salud Crónica (APACHE II) (54), y para valorar el fallo orgánico se utilizó la Escala de Valoración Secuencial de la Disfunción Orgánica (SOFA) (55). Los indicadores del sistema APACHE II y SOFA se registraron en el momento del ingreso en la UCI y después semanalmente o cuando se tomó la decisión de tratar al paciente con antifúngicos.

Análisis estadístico

En cada grupo de estudio las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las continuas en medias y desviaciones estándar o en medianas y percentiles (25-75), según se den o no los supuestos de normalidad. Se utilizó la prueba de la χ^2 o la prueba ‘exacta’ de Fisher para comparación de las proporciones, y la prueba F o pruebas correspondientes no paramétricas para

comparación de los valores numéricos. Para la detección de los factores de riesgo se ha realizado el análisis multivariado mediante regresión logística por pasos hacia atrás. Los resultados se han expresado en odds ratio con un 95% de intervalo de confianza. Se ha establecido como significación estadística un valor $P < 0,05$.

Para determinar la mortalidad atribuible a la candidemia se utilizó el análisis de emparejamiento mediante “propensity score” para el control de las variables confundidoras asociadas a la candidemia. La probabilidad de adquisición de candidemia durante el ingreso en UCI (“propensity score” o índice de propensión) fue estimada mediante un modelo de regresión logística derivada de las características del paciente que incluían las variables demográficas, estancia en UCI, índices de gravedad, comorbilidad y factores de riesgo, siempre y cuando se consiguiese una alta capacidad de discriminación ($AUC > 0.85$). A continuación, a cada paciente con candidemia, se le asignaron los dos pacientes controles con el propensity score más cercano basado en la distancia de Mahalanobis. La eficacia del propensity score se valoró mediante las diferencias estandarizadas (DE) antes y después del emparejamiento. La mortalidad cruda en los pacientes con y sin candidemia en las muestras emparejadas se comparó mediante el test de McNemar. Finalmente se determinó la mortalidad atribuible a la candidemia mediante regresión logística condicionada y ajustada por aquellas

variables que aún presentaron cierto desajuste definido como una DE > 10% y con relevancia clínica.

Para la determinación de los predictores de mortalidad entre la cohorte de pacientes que presentaron candidemia se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, siendo la mortalidad la variable dependiente censurada por el alta hospitalaria mediante el método de regresión por pasos hacia adelante donde se incluyeron todas aquellas variables clínicamente relevantes y aquellas con una asociación en el análisis univariado $P<0.2$.

Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 13, SAS 9 y SATATA 10.

RESULTADOS

Resultados Globales:

Datos epidemiológicos generales:

DISTRIBUCIÓN POR SEXOS:

La distribución por sexos muestra que en el grupo de pacientes con Candidiasis el 66% (64) son hombres y el 34% son mujeres (33), en la cohorte de pacientes sin candidemia el 67.1 son hombres y el 32.9 mujeres. No hay diferencias significativas entre grupos ($p=0.814$).

Tabla 10: Resultados Globales. Distribución por sexo

Distribución por Sexo:

Sex	Male	CANDIDEMIA		
		No	Sí	Total
	Male	Recuento	1858	64
		% de CANDIDEMIA	67,1%	66,0% 67,1%
	Female	Recuento	910	33
		% de CANDIDEMIA	32,9%	34,0% 32,9%
Total		Recuento	2768	97
		% de CANDIDEMIA	100,0%	100,0% 100,0%

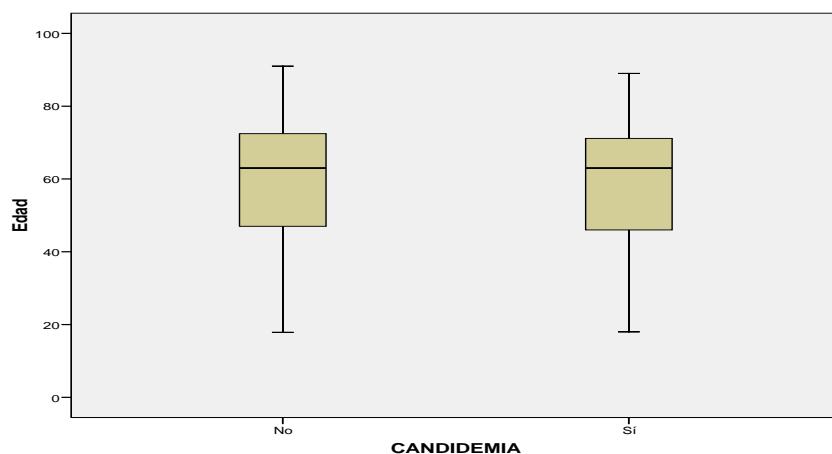
DISTRIBUCIÓN POR EDAD:

Por edades, la media de los pacientes con candidemia es de 57,37 años y del grupo control de 58,68 años. En 4 pacientes del grupo candidemia y en 10 pacientes del grupo control no se conocía la fecha de nacimiento. **No hay diferencias** significativas de edad entre ambos grupos.

Tabla 11: Resultados Globales. Distribución por edad

Distribución por edad:

CANDIDEMIA		Edad				
		Recuento	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo
		No	2775	58,68	17,19	91
Sí		97	57,37	17,81	89	18
		Total	2872	58,63	17,21	91



Tiempos de estancia:

TIEMPO DE ESTANCIA EN UCI:

La mediana de estancia en UCI fue de 30 días (P25-P75: 17-46) entre los pacientes que presentaron candidemia y de 18 (P25-P75: 12-28) entre los pacientes que no presentaron candidemia. **Hay diferencia significativa** entre ambos grupos $p<0.001$.

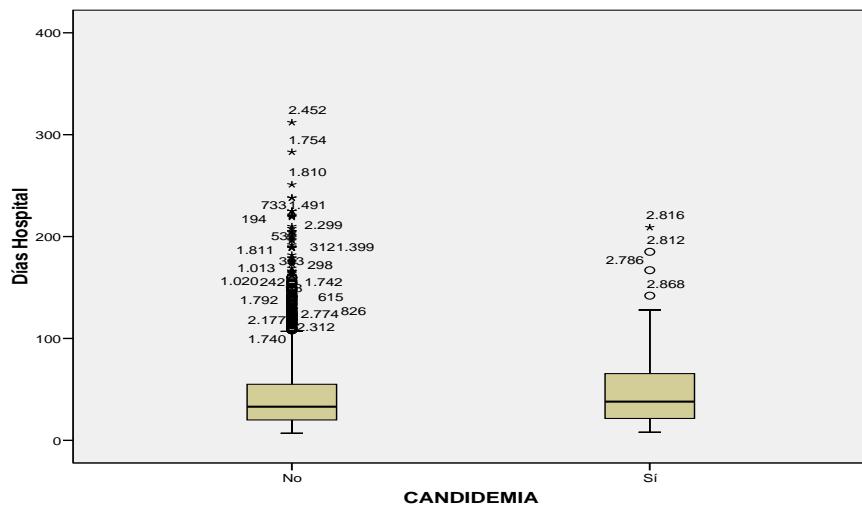
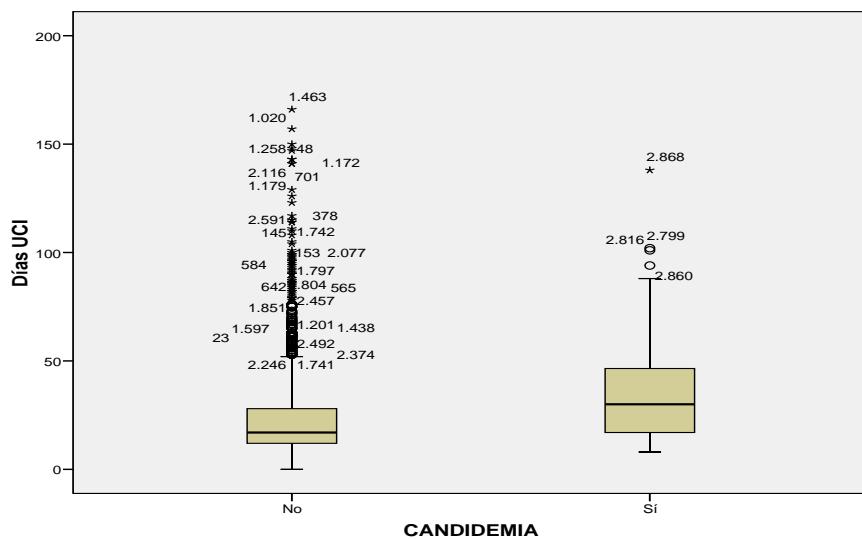
TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA:

La mediana de estancia hospitalaria fue de 38 días (P25-P75: 21,50-65,50) entre los pacientes que presentaron candidemia y de 33 (P25-P75: 20-55) entre los pacientes que no presentaron candidemia. No hay diferencia significativa entre ambos grupos $p=0.055$.

Tabla 12: Resultados Globales. Tiempos de estancia.

	CANDIDEMIA					
	No			Sí		
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Días UCI	18,00	12,00	28,00	30,00	17,00	46,00
Días Hospital	33,00	20,00	55,00	38,00	21,50	65,50

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.



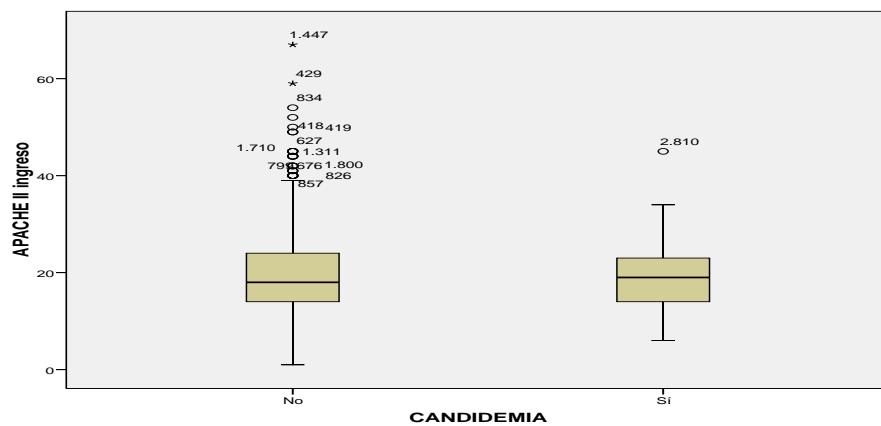
Distribución por gravedad:

En el momento del ingreso en UCI, el APACHE medio global fue de 18,79 (SD 7,54); no existiendo diferencias entre sexos: hombres 18,74 (SD 7,49), mujeres 18,88 (SD 7,65), ($p= 0,662$).

La media del APACHE II en el grupo de pacientes con candidemia fue de 19,01 (SD 6,68) y en la cohorte sin candidemia del 18,78 (SD 7,57) y sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes ($p= 0,767$).

Tabla 13: Resultados Globales. Distribución por gravedad.

	CANDIDEMIA					
	No		Sí			
	Recuento	Media	Desviación típica	Recuento	Media	Desviación típica
APACHE II ingreso	2775	18,78	7,57	97	19,01	6,68



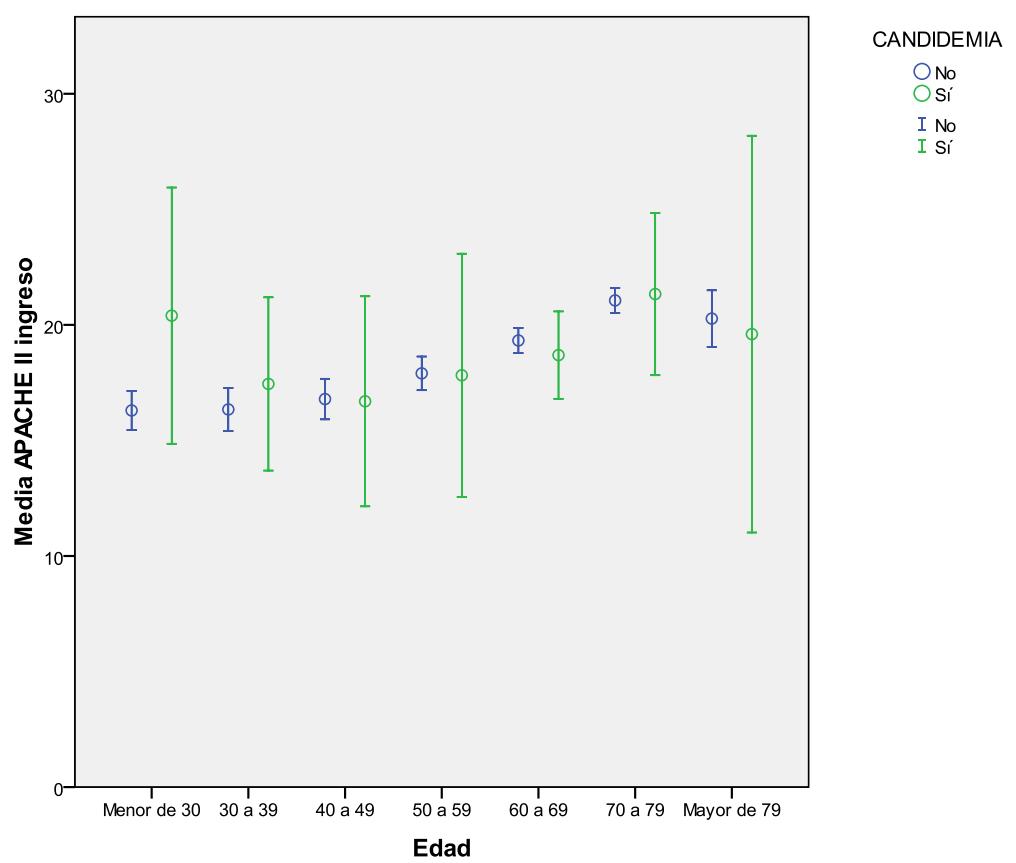
La distribución del APACHE II medio por grupos de edad es como muestra la Tabla 14. No existen diferencias significativas de gravedad por APACHE II entre ambas cohortes en los diferentes intervalos de edad, aunque la cohorte con candidemia presenta una mayor dispersión, tal y como se aprecia en el diagrama de caja.

Tabla 14: Resultados Globales. Distribución del APACHE II por grupos de edad.

CANDIDEMIA								
EDAD	No		Sí		Total			
	APACHE II ingreso		APACHE II ingreso		APACHE II ingreso			
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica		
Menor de 30	16,30	6,79	20,40	7,75	16,45	6,86		
30 a 39	16,34	7,24	17,44	4,88	16,38	7,16		
40 a 49	16,79	7,91	16,69	7,52	16,79	7,88		
50 a 59	17,90	7,57	17,82	7,83	17,90	7,57		
60 a 69	19,32	7,19	18,69	4,68	19,30	7,11		
70 a 79	21,06	7,37	21,33	7,72	21,07	7,38		
Mayor de 79	20,27	7,11	19,60	6,91	20,25	7,07		

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

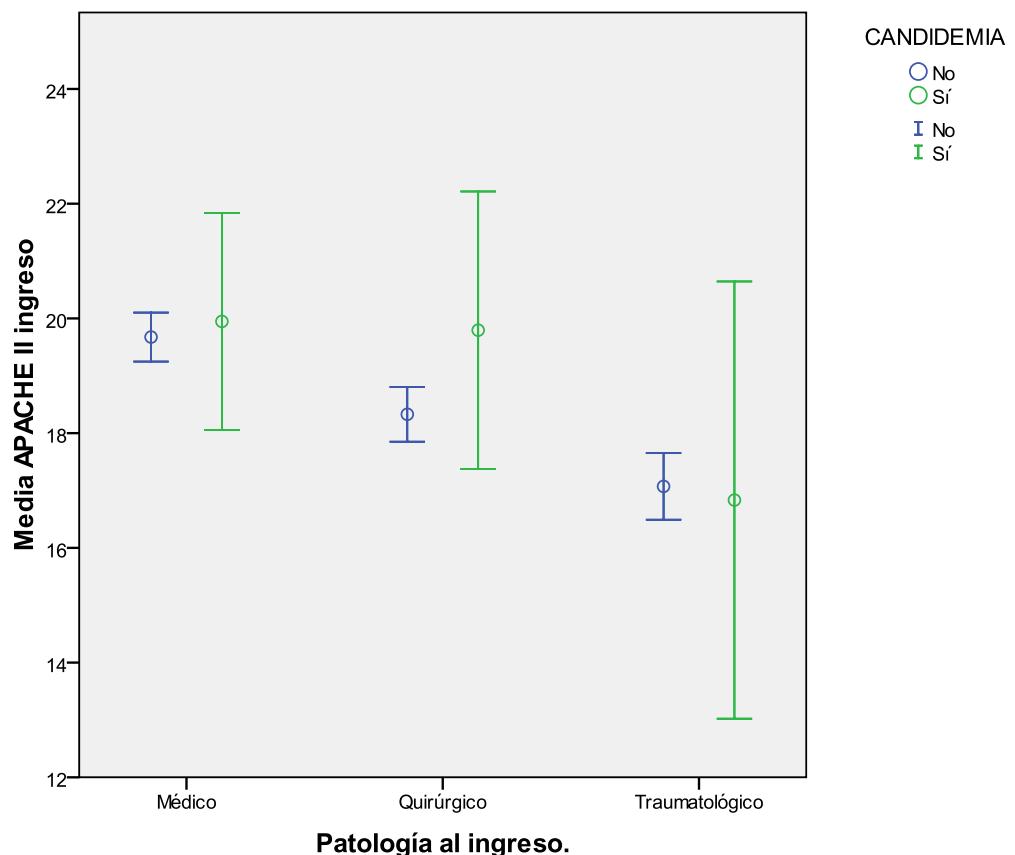
*Resultados Globales. Distribución del APACHE II por grupos de edad.
Diagrama de caja:*



La distribución del APACHE II medio en función del tipo de ingreso, se muestra a continuación:

Tabla 15: Resultados Globales. Distribución del APACHE II por tipo de ingreso.

	CANDIDEMIA								
	No			Sí			Total		
	APACHE II ingreso		APACHE II ingreso		APACHE II ingreso		N	Media	SD
	N	Media	SD	N	Media	SD	N	Media	SD
Médico	1382	19,68	8,05	38	19,95	5,75	1420	19,68	8,00
Quirúrgico	840	18,33	6,98	41	19,79	7,46	881	18,39	7,00
Traumatológico	535	17,07	6,81	12	16,83	6,00	547	17,07	6,78

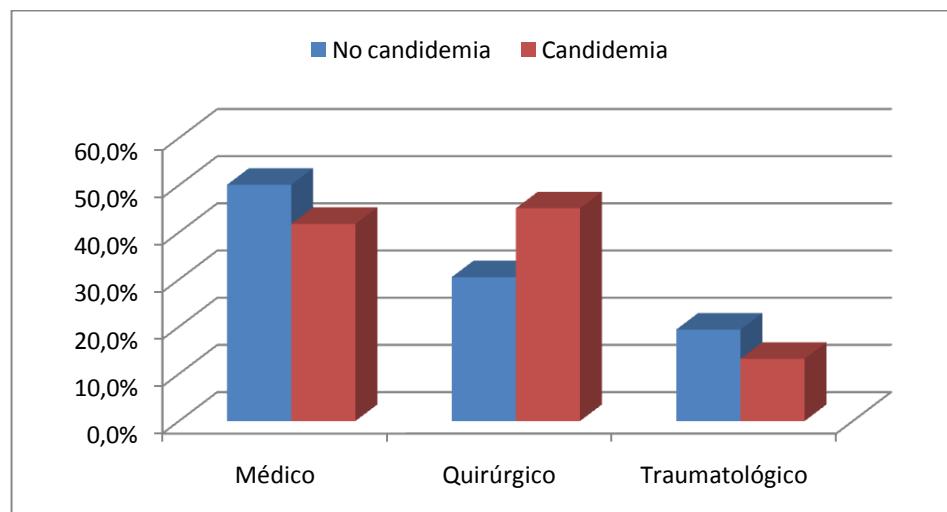


Diagnóstico al ingreso en UCI

La distribución de los pacientes según el tipo de diagnóstico al ingreso es como figura en la siguiente tabla. Existe un predominio de **patología quirúrgica** en la cohorte de pacientes con candidemia. En la cohorte sin candidemia predominan los pacientes médicos. Esta diferencia entre grupos **estadísticamente significativa (p= 0,013)**.

Tabla 16: Resultados Globales. Diagnóstico al ingreso.

	CANDIDEMIA					
	No		Sí		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Médico	1382	50,1%	38	41,8%	1420	49,9%
Quirúrgico	840	30,5%	41	45,1%	881	30,9%
Traumatológico	535	19,4%	12	13,2%	547	19,2%
Total	2757	100,0%	91	100,0%	2848	100,0%

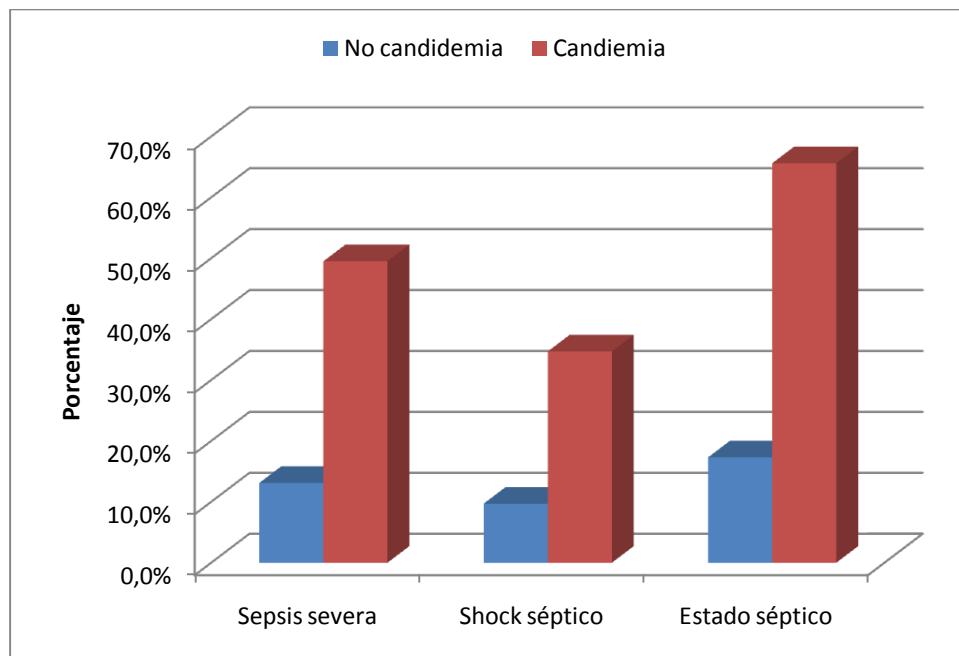


Distribución por grado de sepsis:

A continuación se describe la distribución de los pacientes de ambas cohortes según cumplieron los criterios de sepsis severa y de shock séptico. Así mismo se agruparon estas dos variables en Estado Séptico. **Existen diferencias significativas entre ambos grupos y para cada variable, siendo su significancia en cada una de ellas $p<0.001$.**

Tabla 17: Resultados Globales. Distribución por grado de sepsis.

		CANDIDEMIA			
		No		Sí	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje
Sepsis severa	No	2218	86,9%	47	50,5%
	Si	335	13,1%	46	49,5%
Shock séptico	No	2329	90,3%	62	65,3%
	Si	249	9,7%	33	34,7%
Estado séptico	No	2099	82,7%	32	34,4%
	Sí	440	17,3%	61	65,6%



Colonización multifocal:

Los pacientes que desarrollaron candidemia presentaron un mayor grado de densidad de colonización por *Candida spp*, de modo que el 70,1% de éstos tuvieron colonización multifocal frente al 32,3% de la cohorte sin candidemia, **siendo una diferencia estadísticamente significativa p < 0.001.**

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Tabla 18: Resultados Globales. Distribución según colonización multifocal.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Colonización multifocal	No	1878	67,7%	29	29,9%	1907	66,4%
	Sí	897	32,3%	68	70,1%	965	33,6%
	Total	2775	100,0%	97	100,0%	2872	100,0%

Cirugía:

Existe una mayor proporción de cirugía al ingreso entre los pacientes que con posterioridad presentaron candidemia, ésta diferencia 40,2% (n=39) respecto 29,2% (n=810) es **estadísticamente significativa p= 0,023.**

Tabla 19: Resultados Globales. Distribución según cirugía al ingreso.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
CIRUGÍA	No	1965	70,8%	58	59,8%	2023	70,4%
	Sí	810	29,2%	39	40,2%	849	29,6%
	Total	2775	100,0%	97	100,0%	2872	100,0%

Enfermedad de base:

No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las comorbilidades o enfermedades de base evaluadas: diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica previa, hepatopatía crónica, hemopatía maligna, tumor sólido o VIH.

Tabla 20: Resultados Globales. Distribución según la enfermedad de base.

	CANDIDEMIA				
	No		Sí		P
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	
Diabetes Mellitus	425	15,3%	18	18,6%	0.397
EPOC	531	19,1%	18	18,6%	0.886
Insuficiencia cardíaca grave	170	6,1%	7	7,2%	0.668
Insuficiencia renal crónica	133	4,8%	4	4,1%	0.756
Síndrome coronario agudo	110	4,0%	2	2,1%	0.299
Hepatopatía crónica	117	4,2%	2	2,1%	0.249
Hemopatía maligna	45	1,6%	3	3,1%	0.318
Tumor sólido	293	10,6%	14	14,4%	0.245
VIH	34	1,2%	2	2,1%	0.504

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Factores de riesgo:

En el estudio univariado la cohorte con candidemia presentaron una mayor proporción de ventilación mecánica ($p=0.009$), antibioticoterapia de amplio espectro ($p=0.007$), nutrición parenteral total ($p\leq0.001$) y terapias de reemplazo renal ($p\leq0.001$).

Tabla 21: Resultados Globales. Distribución según los factores de riesgo.

	CANDIDEMIA				
	No		Sí		P
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	
Sonda urinaria	2729	98,4%	95	97,9%	0.725
Cateter venoso central	2730	98,4%	97	100,0%	0.081
Ventilación mecánica	2541	91,6%	95	97,9%	0.009
Antibioticoterapia de amplio espectro	2587	93,3%	95	99,0%	0.007
Cateter arterial	2082	75,2%	81	83,5%	0.50
Nutrición enteral	2110	76,0%	76	78,4%	0.595
Nutrición parenteral total	1236	44,7%	76	78,4%	<0.001
Corticoesteroides	693	25,1%	27	27,8%	0.548
Reemplazo renal	320	11,6%	32	33,0%	<0.001

Mortalidad cruda:

MORTALIDAD EN UCI:

La mortalidad cruda intraUCI de la cohorte con candidemia fue significativamente mayor respecto a los pacientes que no la presentaron, es decir una mortalidad del 52,6% (n= 51/97) respecto a 26,1% (n=724/2775), p≤0,001.

Tabla 22: Resultados Globales. Mortalidad en UCI.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Mortalidad en UCI	No	2051	73,9%	46	47,4%	2097	73,0%
	Si	724	26,1%	51	52,6%	775	27,0%
	Total	2775	100,0%	97	100,0%	2872	100,0%

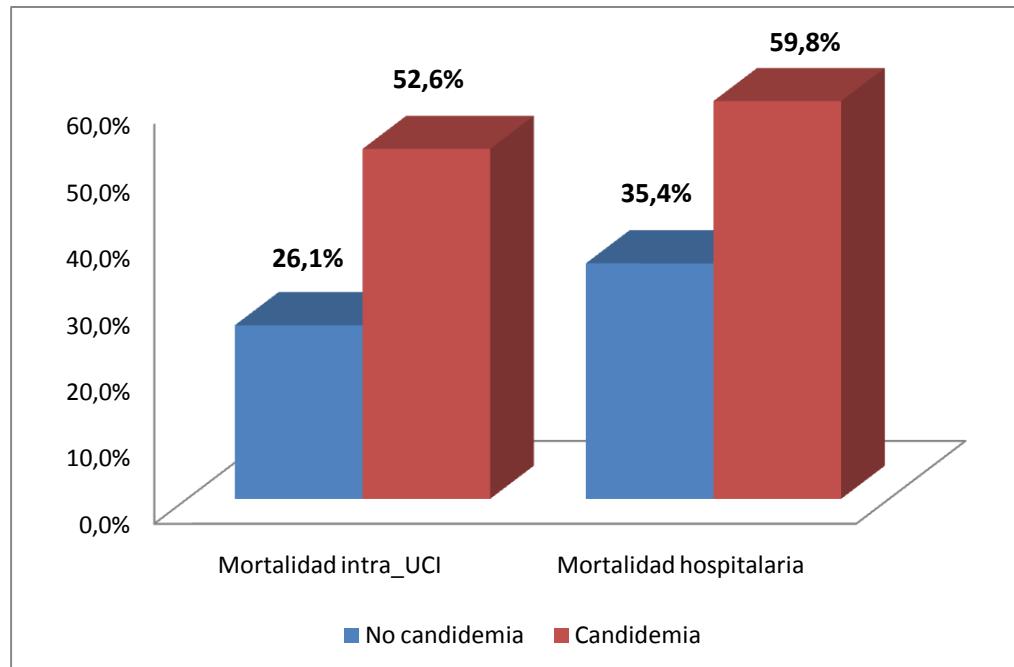
MORTALIDAD HOSPITALARIA:

Así mismo la mortalidad cruda hospitalaria de la cohorte con candidemia fue significativamente mayor respecto a los pacientes que no la presentaron, es decir una mortalidad del 59,8% (n= 58/97) respecto a 35,4% (n=972/2775), p≤0,001.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Tabla 23: Resultados Globales. Mortalidad hospitalaria.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Mortalidad hospitalaria	No	1772	64,6%	39	40,2%	1811	63,7%
	Si	972	35,4%	58	59,8%	1030	36,3%
	Total	2744	100,0%	97	100,0%	2841	100,0%



Análisis multivariado:

Tras realizar el análisis multivariado mediante regresión logística por pasos en el que se introdujeron todas aquellas variables con una $P \leq 0.2$ en el univariado se obtuvieron los siguientes factores de riesgo independientes para candidemia:

Tabla 24: Resultados Globales. Factores de riesgo independientes para Candidemia.

	OR	IC 95%	P
Sepsis grave o shock séptico	3.63	2.18 – 6.04	<.001
Colonización multifocal	2.70	1.60 – 4.56	<.001
Nutrición parenteral total (NPT)	2.35	1.35 – 4.09	0.002
Días de estancia en UCI	1.01	1.01 – 1.02	0.003

Variables introducidas: Estancia en UCI, diagnóstico al ingreso, colonización multifocal, estado séptico, cirugía, número de procedimientos quirúrgicos, catéter venoso central, ventilación mecánica, antibioticoterapia de amplio espectro, catéter arterial, nutrición parenteral total, terapias de reemplazo renal.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Resultados CAVA:

Datos epidemiológicos generales:

DISTRIBUCIÓN POR SEXOS:

La distribución por sexos muestra que en el grupo de pacientes con candidemia el 63,2% (24) son hombres y el 36,8% son mujeres (14), en la cohorte de pacientes sin candidemia el 67,4% (721) son hombres y el 32,6% (348) mujeres. No hay diferencias significativas entre grupos ($p=0.583$).

Tabla 25: Resultados CAVA. Distribución por sexo.

Distribución por Sexo:

Sex	Male	Recuento	CANDIDEMIA		Total
			No	Sí	
Male	Male	Recuento	721	24	745
		% de CANDIDEMIA	67,4%	63,2%	67,3%
Female	Female	Recuento	348	14	362
		% de CANDIDEMIA	32,6%	36,8%	32,7%
Total		Recuento	1069	38	1107
		% de CANDIDEMIA	100,0%	100,0%	100,0%

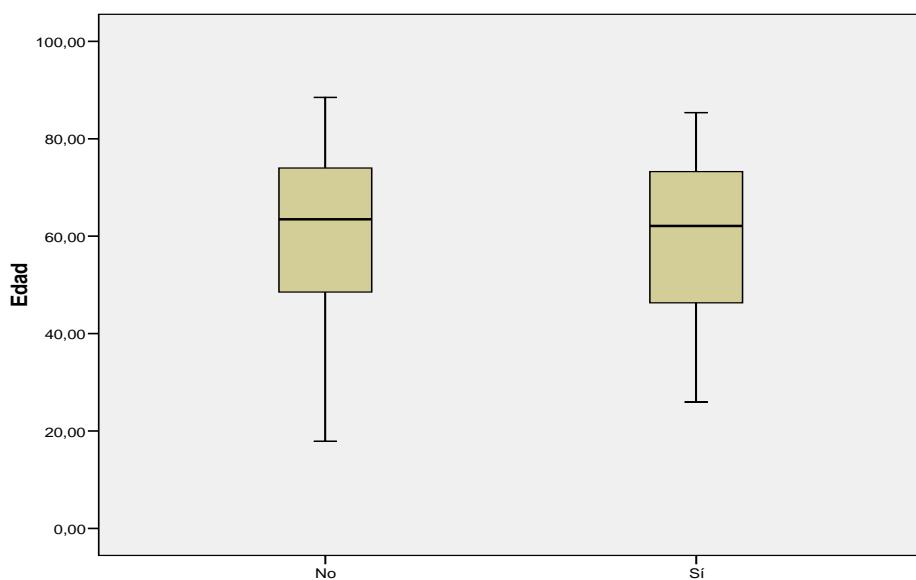
DISTRIBUCIÓN POR EDAD:

Por edades, la media de los pacientes con candidemia es de 58,95 años y de la cohorte sin candidemia de 60,02 años. No hay diferencias significativas de edad entre ambos grupos ($p=0,706$).

Tabla 26: Resultados CAVA. Distribución por edad.

Distribución por edad:

	CANDIDEMIA	Edad					
		Recuento	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	Perdido
	No	1069	60,02	17,05	88,47	17,87	10
	Sí	38	58,95	17,85	85,38	25,94	0
	Total	1107	59,98	17,07	88,47	17,87	10



Tiempos de estancia:

TIEMPO DE ESTANCIA EN UCI:

La mediana de días de estancia en UCI fue de 28,5 días (P25-P75= 16,5-53,5) entre los pacientes que presentaron Candidemia y de 17,0 días (P25-P75= 12,0-28,0) entre los pacientes que no presentaron candidemia. Hay diferencia significativa entre ambos grupos p=0.001.

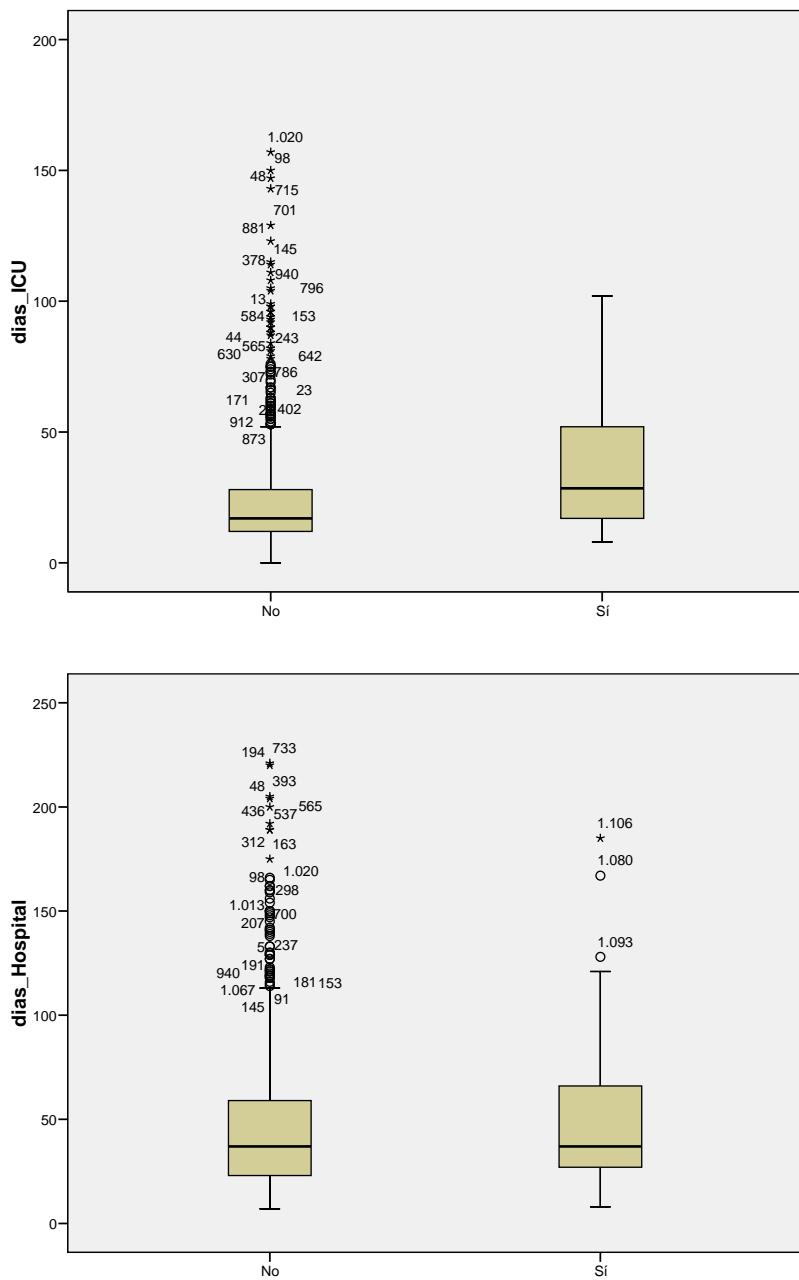
TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA:

El tiempo medio de estancia en el hospital fue de 37,0 (P25-P75= 26,0-67,0) entre los pacientes que presentaron Candidemia y de 37,0 (P25-P75= 23,0-59,0) entre los pacientes que no presentaron candidemia. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0.436).

Tabla 27: Resultados CAVA. Tiempos de estancia.

	CANDIDEMIA					
	No			Sí		
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
dias_ICU	17,0	12,0	28,0	28,5	16,5	53,5
dias_Hospital	37,0	23,0	59,0	37,0	26,0	67,0

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.



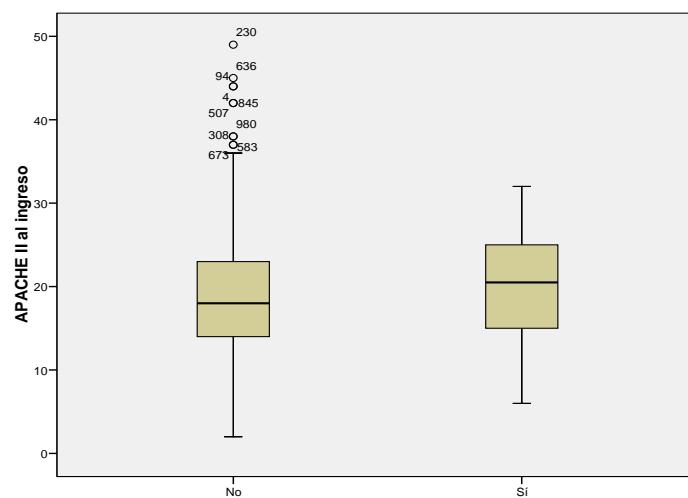
Distribución por gravedad:

En el momento del ingreso en UCI, el APACHE medio global fue de 18,40 (SD 7,00); no existiendo diferencias entre sexos: hombres 18,45 (SD 6,76), mujeres 18,28 (SD 7,48), ($p= 0,709$).

La media del APACHE II en el grupo de pacientes con candidemia fue de 20,08 (SD 6,50) y en la cohorte sin candidemia del 18,34 (SD 7,01) y sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes ($p= 0,131$).

Tabla 28: Resultados CAVA. Distribución por gravedad.

	CANDIDEMIA					
	No			Sí		
	Recuento	Media	Desviación típica	Recuento	Media	Desviación típica
APACHE II al ingreso	1069	18,34	7,01	38,00	20,08	6,50



Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

La distribución del APACHE II medio por grupos de edad fue como sigue:

Tabla 29: Resultados CAVA. Distribución del APACHE II por grupos de edad.

CANDIDEMIA							
	No		Sí		Total		
	APACHE II al ingreso		APACHE II al ingreso		APACHE II al ingreso		
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
Edad	Menor de 30	15,44	6,12	22,75	10,14	15,80	6,47
	30 a 39	15,12	6,77	20,00	4,58	15,30	6,74
	40 a 49	15,94	7,25	18,67	10,46	16,06	7,40
	50 a 59	17,54	6,51	14,00	4,24	17,50	6,50
	60 a 69	18,36	6,51	20,30	4,55	18,45	6,44
	70 a 79	20,83	6,83	21,44	4,22	20,85	6,77
	Mayor de 79	20,23	6,53	19,00	7,83	20,17	6,54

La distribución del APACHE II medio en función del tipo de ingreso, se muestra a continuación:

Tabla 30: Resultados CAVA. Distribución del APACHE II por tipo de ingreso.

CANDIDEMIA									
	No			Sí			Total		
	APACHE II al ingreso			APACHE II al ingreso			APACHE II al ingreso		
	N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica
Médico	523	19,52	7,24	16	20,69	6,15	539	19,56	7,21
Quirúrgico	369	17,54	6,77	17	21,18	6,20	386	17,71	6,78
Traumatológico	177	16,46	6,15	5	14,40	6,99	182	16,41	6,16

Diagnóstico al ingreso en UCI

La distribución de los pacientes según el tipo de diagnóstico al ingreso es como figura en la siguiente Tabla 31. Existe un predominio de patología quirúrgica en la cohorte de pacientes con candidemia con respecto a la cohorte sin adquisición de candidemia en que predominan los pacientes médicos, siendo esta diferencia entre grupos estadísticamente no significativa ($p= 0,437$).

Tabla 31: Resultados CAVA. Diagnóstico al ingreso.

	CANDIDEMIA					
	No		Sí		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Médico	523	48,9%	16	42,1%	539	48,7%
Quirúrgico	369	34,5%	17	44,7%	386	34,9%
Traumatológico	177	16,6%	5	13,2%	182	16,4%
Total	1069	100,0%	38	100,0%	1107	100,0%

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Distribución por grado de sepsis:

A continuación se describe la distribución de los pacientes de ambas cohortes según la clínica que presentaron al ingreso, cumplieron los criterios de sepsis severa y de shock séptico. Así mismo se agruparon estas dos variables en Estado Séptico. **Existen diferencias significativas entre ambos grupos y para cada variable, siendo su significancia en cada una de ellas $p < 0.001$.**

Tabla 32: Resultados CAVA. Distribución por grado de sepsis.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Clínica al ingreso en UCI	No sepsis	497	46,6%	1	2,6%	498	45,1%
	Sepsis	297	27,9%	11	28,9%	308	27,9%
	Sepsis severa	108	10,1%	11	28,9%	119	10,8%
	Shock séptico	164	15,4%	15	39,5%	179	16,2%

Tabla 33: Resultados CAVA. Distribución según el estado séptico.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Estado séptico al ingreso	No	794	74,5%	12	31,6%	806	73,0%
	Sí	272	25,5%	26	68,4%	298	27,0%

Las diferencias entre ambos grupos se mantenían a las dos semanas de ingreso en UCI prevaleciendo una mayor proporción de pacientes con sepsis severa, shock séptico y Estado Séptico entre la cohorte de pacientes que adquirieron candidemia durante su estancia en UCI, siendo ésta **estadísticamente significativa ($p < 0.001$)**.

Tabla 34: Resultados CAVA. Distribución por grado de sepsis en la 2^a semana.

Situación clínica en la segunda semana	CANDIDEMIA					
	No		Sí		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
No sepsis	560	52,8%	8	21,1%	568	51,7%
Sepsis	276	26,0%	9	23,7%	285	26,0%
Sepsis severa	93	8,8%	8	21,1%	101	9,2%
Shock séptico	131	12,4%	13	34,2%	144	13,1%

Tabla 35: Resultados CAVA. Distribución según el estado séptico en la 2^a semana.

Estado séptico en la segunda semana	CANDIDEMIA					
	No		Sí		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
No	836	78,9%	17	44,7%	853	77,7%
Sí	224	21,1%	21	55,3%	245	22,3%

Colonización multifocal:

Existe una clara diferencia entre la proporción de pacientes que presentaron colonización multifocal durante su ingreso en UCI y que presentaron candidemia, **siendo ésta estadísticamente significativa ($p <0.001$).**

Tabla 36: Resultados CAVA. Distribución según colonización multifocal.

Colonización multifocal	CANDIDEMIA					
	No		Sí		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
No	420	39,3%	3	7,9%	423	38,2%
Sí	649	60,7%	35	92,1%	684	61,8%
Total	1069	100,0%	38	100,0%	1107	100,0%

Procedimientos quirúrgicos:

CIRUGÍA:

Existe una mayor proporción de cirugía al ingreso entre los pacientes que con posterioridad presentaron candidemia, aunque ésta no fue estadísticamente significativa ($p=0.202$).

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Tabla 37: Resultados CAVA. Distribución según cirugía al ingreso.

CIRUGÍA	No	CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
No	700	65,5%		21	55,3%	721	65,1%
Sí	369	34,5%		17	44,7%	386	34,9%
Total	1069	100,0%		38	100,0%	1107	100,0%

NÚMERO DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS:

Los pacientes que presentaron candidemia sufrieron un mayor número de procedimientos quirúrgicos aunque ésta variable no llegó a presentar significación estadística ($p=0.075$).

Tabla 38: Resultados CAVA. Distribución según el número de procedimientos quirúrgicos.

Número de cirugías	CANDIDEMIA					
	No		Sí		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Ninguna cirugía.	625	58,5%	20	52,6%	645	58,3%
Una cirugía	316	29,6%	10	26,3%	326	29,4%
Dos o más cirugías	128	12,0%	8	21,1%	136	12,3%
Total	1069	100,0%	38	100,0%	1107	100,0%

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

CIRUGÍA ABDOMINAL:

También existió una mayor proporción de pacientes en el grupo de candidemia que fueron sometidos a cirugía abdominal sin llegar a ser estadísticamente significativa. ($p=0.075$).

Tabla 39: Resultados CAVA. Distribución según cirugía abdominal.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Cirugía abdominal	No	864	80,8%	26	68,4%	890	80,4%
	Si	205	19,2%	12	31,6%	217	19,6%

PERITONITIS:

Entre los pacientes que desarrollaron Candidemia también existía una mayor proporción de peritonitis como causa de ingreso en UCI aunque ésta no fue estadísticamente significativa ($p= 0.306$).

Tabla 40: Resultados CAVA. Peritonitis al ingreso.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Peritonitis	No	1004	93,9%	34	89,5%	1038	93,8%
	Si	65	6,1%	4	10,5%	69	6,2%

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Enfermedad de base:

No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las comorbilidades o enfermedades de base evaluadas: diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica previa, hepatopatía crónica, hemopatía maligna, tumor sólido o VIH.

Tabla 41: Resultados CAVA. Distribución según la enfermedad de base.

	Enfermedad de base				
	CANDIDEMIA				P
	N	No Porcentaje	N	Sí Porcentaje	
Enfermedad neurológica	224	21,0%	5	13,2%	,220
Diabetes Mellitus	183	17,1%	7	18,4%	,836
EPOC	163	15,2%	9	23,7%	,183
Insuficiencia cardíaca congestiva	91	8,5%	6	15,8%	,155
Insuficiencia renal crónica	58	5,4%	2	5,3%	,965
Síndrome coronario.	51	4,8%	1	2,6%	,507
Hepatopatía crónica	45	4,2%	1	2,6%	,609
Enfermedad hematológica	12	1,1%	0	,0%	0
Tumor sólido	124	11,6%	4	10,5%	,837
VIH	10	,9%	0	,0%	,402

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Factores de riesgo:

En el estudio univariado, la cohorte con candidemia presentaron una mayor proporción de antibioticoterapia de amplio espectro ($p=0,046$), tratamiento antifúngico empírico ($p=0,032$), catéter arterial ($p=0,001$), nutrición parenteral total ($p\leq 0,001$) y terapias de reemplazo renal ($p\leq 0,001$).

Tabla 42: Resultados CAVA. Distribución según los factores de riesgo.

	FACTORES DE RIESGO				
	CANDIDEMIA				
	No		Sí		P
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	
Sonda urinaria	1057	99,1%	37	97,4%	,387
Catéter venoso central	1044	97,8%	38	100,0%	,193
Ventilación mecánica	967	90,5%	37	97,4%	,097
Antibioticoterapia de	941	88,3%	36	97,3%	,046
Tratamiento antifúngico	180	16,8%	2	5,3%	,032
Catéter arterial	846	79,5%	37	97,4%	,001
Nutrición enteral	825	77,2%	26	68,4%	,225
Nutrición parenteral total	428	40,4%	27	71,1%	,001
Corticoesteroides	300	28,5%	12	31,6%	,679
Técnicas de reemplazo	126	12,0%	15	39,5%	,001
Ventilación no invasiva	120	11,2%	7	18,4%	,202

Mortalidad cruda:

La mortalidad cruda intraUCI de la cohorte con candidemia fue significativamente mayor respecto a los pacientes que no la presentaron, es decir una mortalidad del 52,6% (n= 20/38) respecto a 20,6% (n=220/1069), p≤0,001.

MORTALIDAD EN UCI:

Tabla 43: Resultados CAVA. Mortalidad intra-UCI.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Mortalidad en UCI	No	849	79,4%	18	47,4%	867	78,3%
	Si	220	20,6%	20	52,6%	240	21,7%
	Total	1069	100,0%	38	100,0%	1107	100,0%

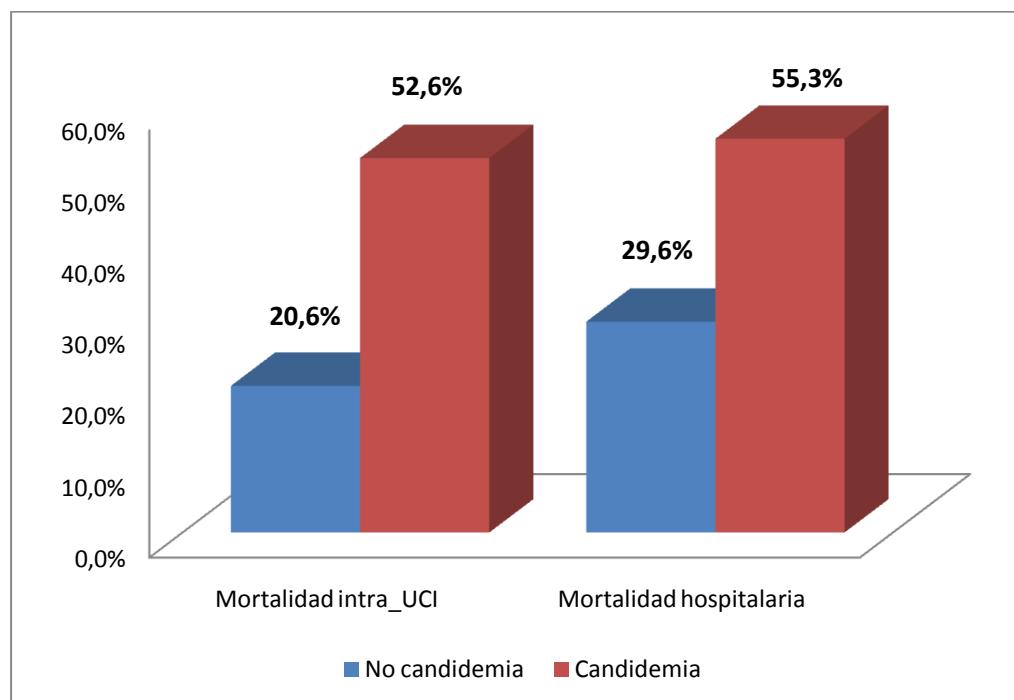
MORTALIDAD HOSPITALARIA:

Así mismo la mortalidad cruda hospitalaria de la cohorte con candidemia fue significativamente mayor respecto a los pacientes que no la presentaron, es decir una mortalidad del 55,3% (n= 21/38) respecto a 29,6% (n=314/1061), p=0,001.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Tabla 44: Resultados CAVA. Mortalidad hospitalaria.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Mortalidad hospitalaria	No	747	70,4%	17	44,7%	764	69,5%
	Si	314	29,6%	21	55,3%	335	30,5%
	Total	1061	100,0%	38	100,0%	1099	100,0%



Análisis multivariado:

Tras realizar el análisis multivariado mediante regresión logística por pasos en el que se introdujeron todas aquellas variables con una $p \leq 0.2$ en el univariado se obtuvieron los siguientes factores de riesgo independientes para candidemia:

	OR	IC 95%	P
Colonización multifocal	6.99	2.04 – 23.8	0.002
Sepsis grave o shock séptico	3.90	1.80 – 8.47	0.001
Terapias de reemplazo renal	2.76	1.26 – 6.05	0.012
Nutrición parenteral total (NPT)	2.43	1.09 – 5.43	0.031
Días de estancia en UCI	1.02	1.01 – 1.04	0.003
Tratamiento antifúngico empírico	0.06	0.01 – 0.31	0.001

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Resultados EPCAN:

Datos epidemiológicos generales:

DISTRIBUCIÓN POR SEXOS:

La distribución por sexos muestra que en el grupo de pacientes con candidemia el 67,8% (40) son hombres y el 32,2% son mujeres (19), en la cohorte de pacientes sin candidemia el 66,9% (1137) son hombres y el 33,1% (562) mujeres. No hay diferencias significativas entre grupos ($p=0.888$).

Tabla 45: Resultados EPCAN. Distribución por sexo.

Distribución por Sexo

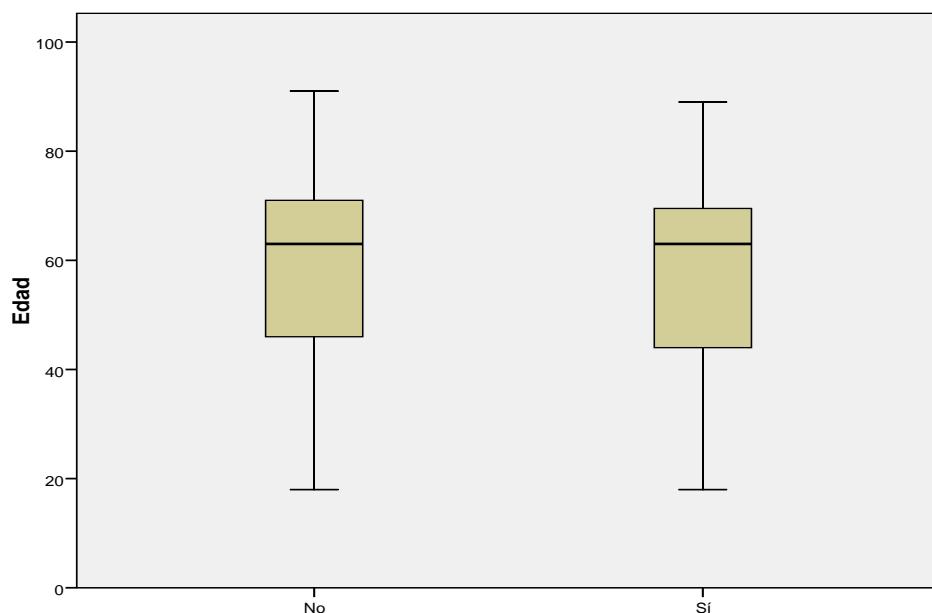
Sex	Male		CANDIDEMIA		
			No	Sí	Total
Male		Recuento	1137	40	1177
		% de CANDIDEMIA	66,9%	67,8%	67,0%
Female		Recuento	562	19	581
		% de CANDIDEMIA	33,1%	32,2%	33,0%
Total		Recuento	1699	59	1758
		% de CANDIDEMIA	100,0%	100,0%	100,0%

DISTRIBUCIÓN POR EDAD:

Por edades, la media de los pacientes con candidemia es de 56,36 (SD 17,87) años y de la cohorte sin candidemia de 57,85 (SD 17,23) años. No hay diferencias significativas de edad entre ambos grupos ($p=0,514$).

Tabla 46: Resultados EPCAN. Distribución por edad.

		Edad				
		Recuento	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo
CANDIDEMIA	No	1706	57,85	17,23	91	18
	Sí	59	56,36	17,87	89	18
	Total	1765	57,80	17,25	91	18



Tiempos de estancia:

TIEMPO DE ESTANCIA EN UCI:

La mediana de días de estancia en UCI fue de 32 días (P25-P75= 18-45) entre los pacientes que presentaron Candidemia y de 18 días (P25-P75= 12,0-28,0) entre los pacientes que no presentaron candidemia. **Hay diferencia significativa** entre ambos grupos $p \leq 0.001$.

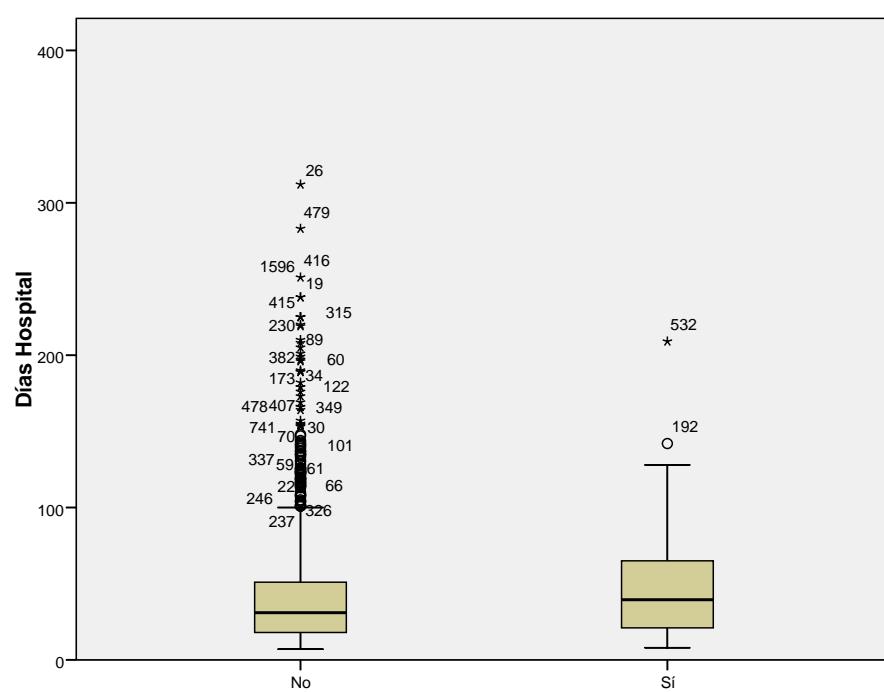
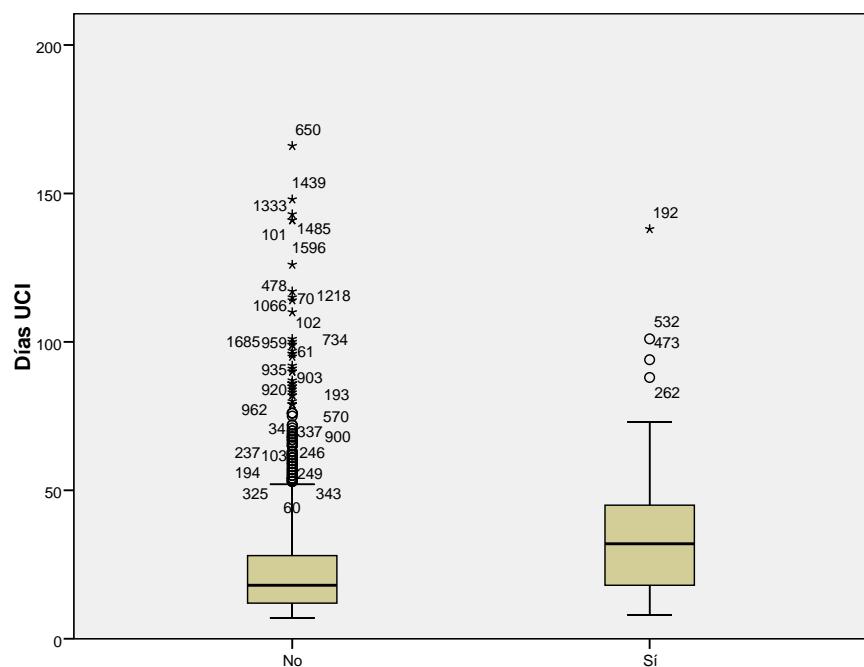
TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA:

El tiempo medio de estancia en el hospital fue de 39,5 días (P25-P75= 20,75-65) entre los pacientes que presentaron Candidemia y de 31 días (P25-P75= 18-51) entre los pacientes que no presentaron candidemia. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.072$).

Tabla 47: Resultados EPCAN. Tiempos de estancia.

	CANDIDEMIA					
	No			Sí		
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Días UCI	18,00	12,00	28,00	32,00	18,00	45,00
Días Hospital	31,00	18,00	51,00	39,50	20,75	65,00

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.



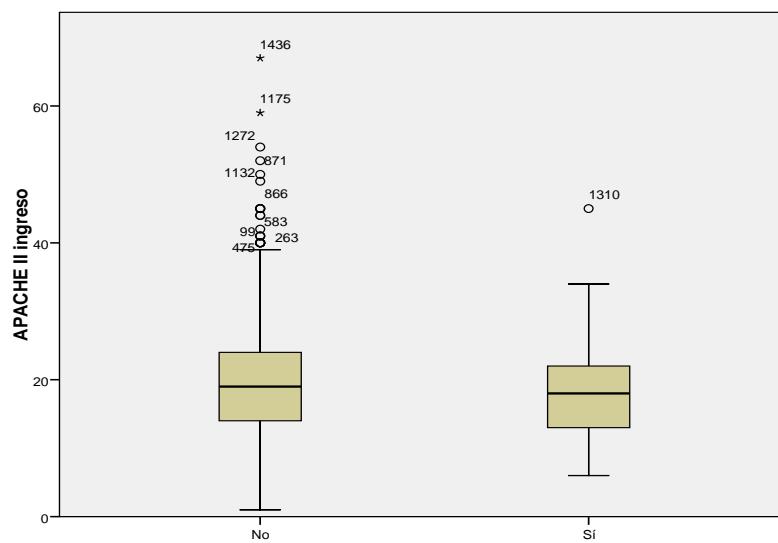
Distribución por gravedad:

En el momento del ingreso en UCI, el APACHE medio de toda la muestra fue de 19,03 (SD 7,85); no existiendo diferencias entre sexos: hombres 18,92 (SD 7,91), mujeres 19,24 (SD 7,73), ($P= 0,435$).

La media del APACHE II al ingreso en el grupo de pacientes con candidemia fue de 18,30 (SD 6,76) y en la cohorte sin candidemia del 19,05 (SD 7,88) y sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes ($p= 0,474$).

Tabla 48: Resultados EPCAN. Distribución por gravedad.

	CANDIDEMIA					
	No			Sí		
	Recuento	Media	Desviación típica	Recuento	Media	Desviación típica
APACHE II ingreso	1706	19,05	7,88	59	18,30	6,76



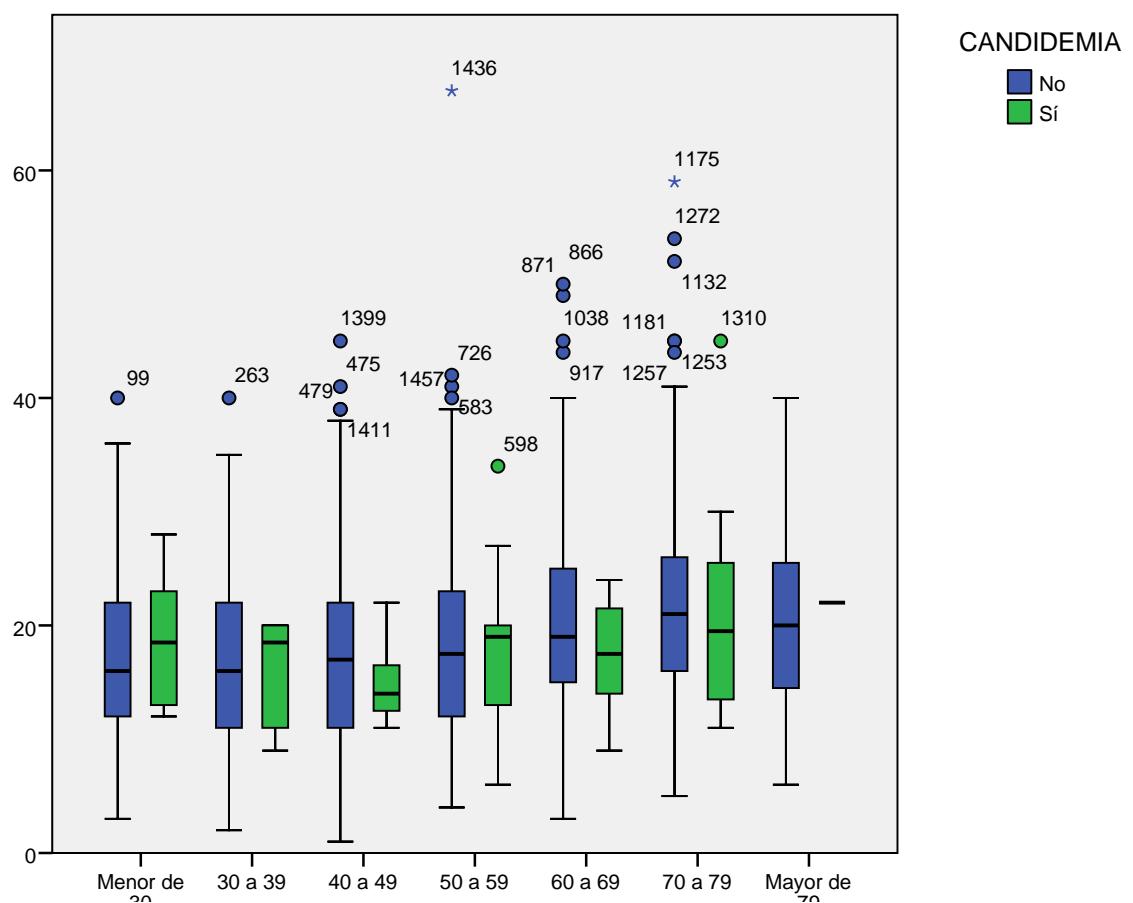
La distribución del APACHE II medio por grupos de edad es como muestra la Tabla 49. No existen diferencias significativas de gravedad por APACHE II al ingreso entre ambas cohortes en los diferentes intervalos de edad.

Tabla 49: Resultados EPCAN. Distribución del APACHE II por grupos de edad.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		APACHE II ingreso		APACHE II ingreso		APACHE II ingreso	
		Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
Edad	Menor de 30	16,69	7,06	18,83	6,24	16,76	7,03
	30 a 39	16,96	7,41	16,17	4,88	16,93	7,32
	40 a 49	17,36	8,28	15,00	3,83	17,28	8,17
	50 a 59	18,14	8,19	18,67	8,37	18,16	8,18
	60 a 69	19,76	7,44	17,69	4,61	19,69	7,37
	70 a 79	21,23	7,77	21,25	9,76	21,23	7,82
	Mayor de 79	20,33	7,91	22,00	.	20,36	7,84

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Resultados EPCAN. Distribución del APACHE II por grupos de edad. Diagrama de caja:

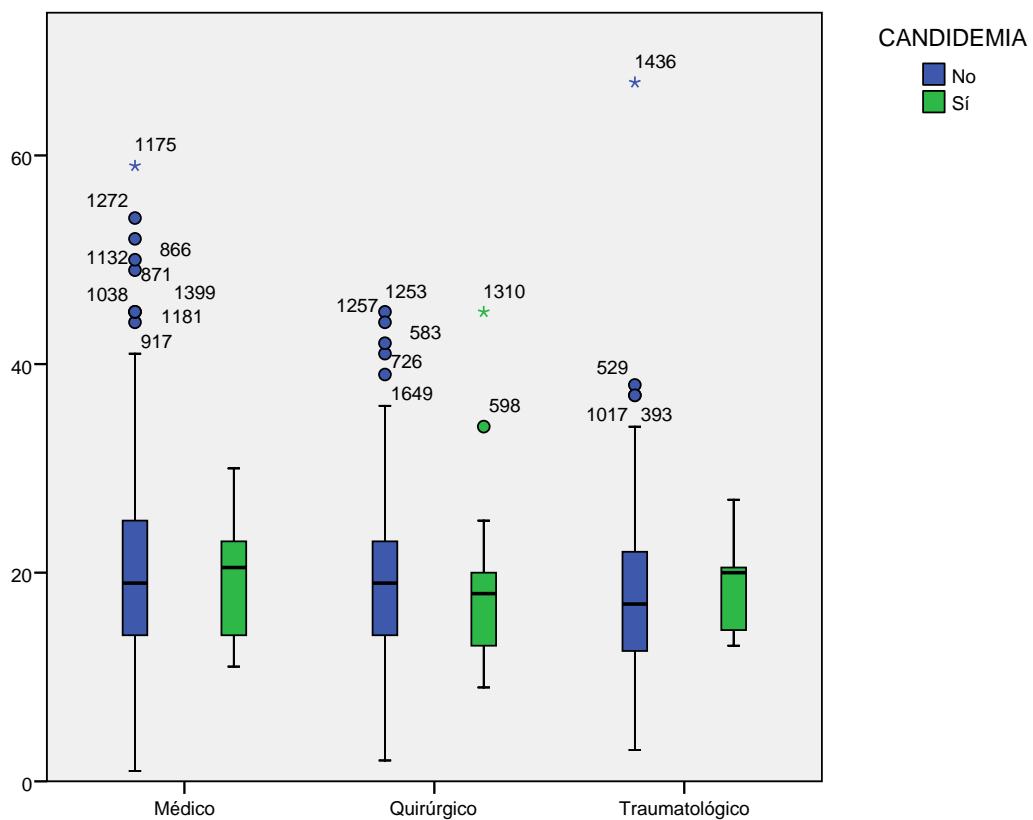


Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

La distribución del APACHE II medio en función del tipo de ingreso, se muestra a continuación:

Tabla 50: Resultados EPCAN. Distribución del APACHE II por tipo de ingreso.

	CANDIDEMIA									
	No			Sí			Total			
	APACHE II ingreso		Desviación típica	APACHE II ingreso		Desviación típica	APACHE II ingreso		Desviación típica	
	Recuento	Media		Recuento	Media		Recuento	Media		
Médico	859	19,77	8,51	22	19,41	5,53	881	19,76	8,45	
Quirúrgico	471	18,95	7,09	24	18,73	8,29	495	18,94	7,14	
Traumatológico	358	17,37	7,09	7	18,57	5,00	365	17,39	7,06	

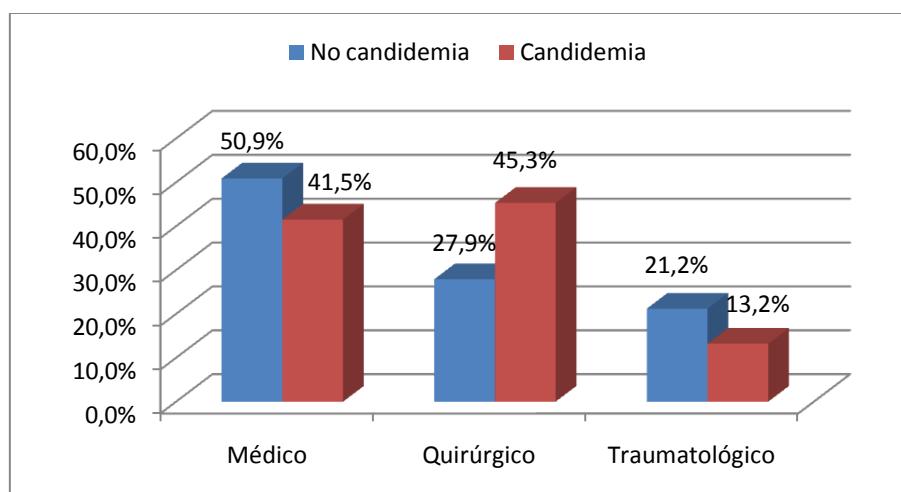


Diagnóstico al ingreso en UCI

La distribución de los pacientes según el tipo de diagnóstico al ingreso es como figura en la siguiente tabla. Existe un predominio de **patología quirúrgica** en la cohorte de pacientes con candidemia con respecto a la cohorte sin adquisición de candidemia en que predominan los pacientes médicos, siendo esta diferencia entre grupos **estadísticamente significativa ($p=0,019$)**.

Tabla 51: Resultados EPCAN. Diagnóstico al ingreso.

	CANDIDEMIA					
	No		Sí		Total	
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Médico	859	50,9%	22	41,5%	881	50,6%
Quirúrgico	471	27,9%	24	45,3%	495	28,4%
Traumatológico	358	21,2%	7	13,2%	365	21,0%

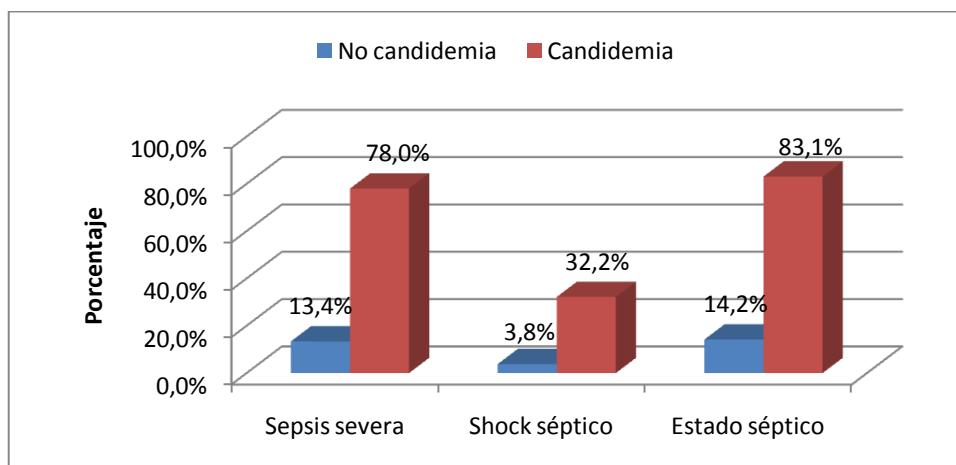


Distribución por grado de sepsis:

A continuación se describe la distribución de los pacientes de ambas cohortes según la clínica que presentaron al ingreso, cumplieron los criterios de sepsis severa y de shock séptico. Así mismo se agruparon estas dos variables en Estado Séptico. **Existen diferencias significativas entre ambos grupos y para cada variable, siendo su significancia en cada una de ellas $p < 0.001$.**

Tabla 52: Resultados EPCAN. Distribución por grado de sepsis.

		CANDIDEMIA			
		No		Sí	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Sepsis severa	No	1477	86,6%	13	22,0%
	Si	229	13,4%	46	78,0%
Shock séptico	No	1641	96,2%	40	67,8%
	Si	65	3,8%	19	32,2%
Estado séptico	No	1464	85,8%	10	16,9%
	Sí	242	14,2%	49	83,1%



Colonización multifocal:

Los pacientes que desarrollaron candidemia presentaron un mayor grado de densidad de colonización por *Candida spp*, de modo que el 55,9% de éstos tuvieron colonización multifocal frente al 14,5% de la cohorte sin candidemia, **siendo una diferencia estadísticamente significativa p<0.001.**

Tabla 53: Resultados EPCAN. Distribución según colonización multifocal.

		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Colonización multifocal	No	1458	85,5%	26	44,1%	1484	84,1%
	Sí	248	14,5%	33	55,9%	281	15,9%
	Total	1706	100,0%	59	100,0%	1765	100,0%

Procedimientos quirúrgicos:

CIRUGÍA:

Existe una mayor proporción de cirugía al ingreso entre los pacientes que con posterioridad presentaron candidemia aunque ésta no llegó a la significancia estadística ($p=0.058$).

Tabla 54: Resultados EPCAN. Distribución según cirugía al ingreso.

CIRUGÍA		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
No		1265	74,2%	37	62,7%	1302	73,8%
Sí		441	25,8%	22	37,3%	463	26,2%
Total		1706	100,0%	59	100,0%	1765	100,0%

Enfermedad de base:

No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las comorbilidades o enfermedades de base evaluadas: diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica previa, hepatopatía crónica, hemopatía maligna, tumor sólido o VIH.

Tabla 55: Resultados EPCAN. Distribución según la enfermedad de base.

	CANDIDEMIA				
	No		Sí		P
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	
Diabetes mellitus	242	14,2%	11	18,6%	0.354
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	368	21,6%	9	15,3%	0.227
Insuficiencia cardíaca	79	4,6%	1	1,7%	0.226
Insuficiencia renal crónica	75	4,4%	2	3,4%	0.699
Síndrome coronario agudo	59	3,5%	1	1,7%	0.418
Cirrosis hepática	72	4,2%	1	1,7%	0.281
Neoplasia hematológica	33	1,9%	3	5,1%	0.153
Tumor sólido	169	9,9%	10	16,9%	0.103
VIH	24	1,4%	2	3,4%	0.284

Factores de riesgo:

En el estudio univariado la cohorte con candidemia presentaron una mayor proporción de ventilación mecánica ($p=0.040$), antibioticoterapia de amplio espectro ($p=0.042$), nutrición parenteral total ($p\leq0.001$) y terapias de reemplazo renal ($p\leq0.001$).

Tabla 56: Resultados EPCAN. Distribución según los factores de riesgo.

	CANDIDEMIA				
	No		Sí		P
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	
Sonda urinaria	1672	98,0%	58	98,3%	0.869
Catéter venoso central	1686	98,8%	59	100,0%	0.242
Ventilación mecánica	1574	92,3%	58	98,3%	0.040
Antibioticoterapia de amplio espectro	1646	96,5%	59	100,0%	0.042
Catéter arterial	1236	72,5%	44	74,6%	0.717
Nutrición enteral	1285	75,3%	50	84,7%	0.082
Nutrición parenteral total	808	47,4%	49	83,1%	0.001
Corticoesteroides	393	23,0%	15	25,4%	0.672
Técnicas de reemplazo renal	194	11,4%	17	28,8%	0.001

Mortalidad cruda:

MORTALIDAD EN UCI:

La mortalidad cruda intraUCI de la cohorte con candidemia fue significativamente mayor respecto a los pacientes que no la presentaron, es decir una mortalidad del 52,5% (n= 31/59) respecto a 29,5% (n=504/1706), $p \leq 0,001$.

Tabla 57: Resultados EPCAN. Mortalidad en UCI.

Mortalidad en UCI		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
No		1202	70,5%	28	47,5%	1230	69,7%
Si		504	29,5%	31	52,5%	535	30,3%
Total		1706	100,0%	59	100,0%	1765	100,0%

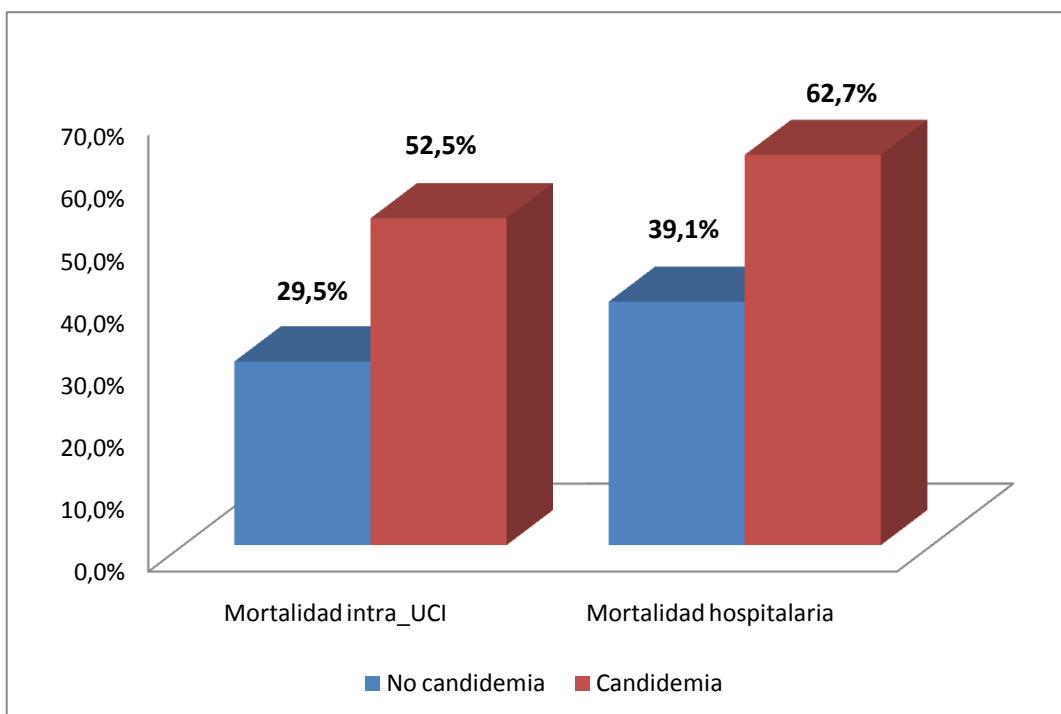
MORTALIDAD HOSPITALARIA:

La mortalidad cruda hospitalaria de la cohorte con candidemia fue significativamente mayor respecto a los pacientes que no la presentaron, es decir una mortalidad del 62,7% (n= 37/59) respecto a 39,1% (n=658/1683), $p \leq 0,001$.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Tabla 58: Resultados EPCAN. Mortalidad hospitalaria.

Mortalidad hospitalaria		CANDIDEMIA					
		No		Sí		Total	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
No		1025	60,9%	22	37,3%	1047	60,1%
Si		658	39,1%	37	62,7%	695	39,9%
Total		1683	100,0%	59	100,0%	1742	100,0%



Análisis multivariado:

Tras realizar el análisis multivariado mediante regresión logística por pasos en el que se introdujeron todas aquellas variables con una $p \leq 0.2$ en el univariado se obtuvieron los siguientes factores de riesgo independientes para candidemia:

	OR	I.C. 95,0%		P
		Inferior	Superior	
Estado séptico.	22,535	10,968	46,303	,000
Cirugía	2,133	1,070	4,253	,031
Colonización multifocal	4,615	2,617	8,139	,000
Nutrición parenteral	2,419	1,145	5,109	,021

Variables introducidas: Estancia en UCI, colonización multifocal, estado séptico, cirugía, ventilación mecánica, antibioticoterapia de amplio espectro, nutrición enteral, nutrición parenteral total, terapias de reemplazo renal.

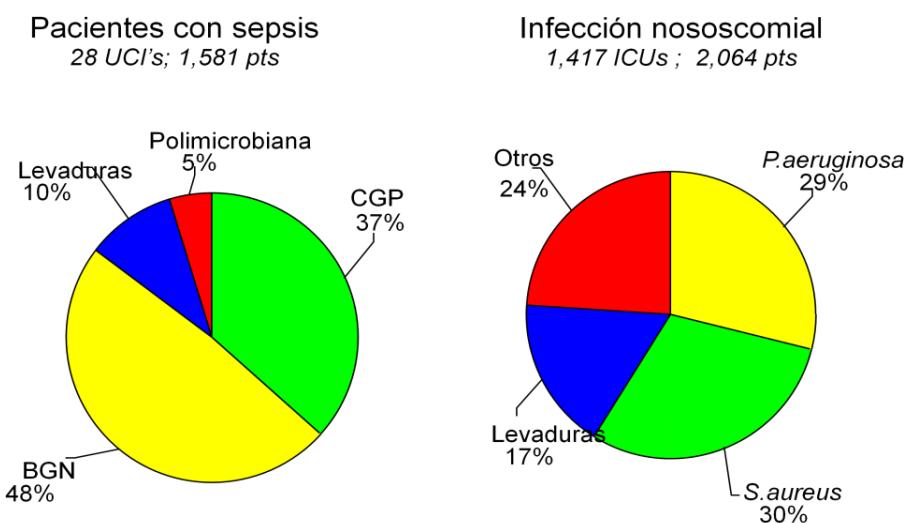
Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

DISCUSION

Incidencia:

Las levaduras pertenecientes al género *Candida* están entre los 10 microorganismos más comúnmente aislados en sangre y representan entre el 70 al 90% de todas las micosis invasivas. En los E.E.U.U., *Candida* es el cuarto microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos, mientras que en Europa supone entre el quinto al décimo (1, 2, 5, 32, 40, 56). De este modo, la infección fúngica es la responsable de hasta el 17% de todas las infecciones nosocomiales (24, 57) y del 9-12% de todas las bacteriemias (33, 58).

Figura 1: Prevalencia de infección fúngica en pacientes ingresados en UCI's



Alberti C. Intensive Care Med 2002;28:108

Vincent JL. JAMA 1995;274:639

La incidencia de la candidemia en las salas de hospitalización convencional varía entre el 0,5 al 1,4/10000 pacientes-día, pero sin duda es mayor en las unidades de cuidados intensivos. Ya en el estudio de Wisplinghoff *et al.*(32) se había observado que *Candida spp* era responsable del 10,1% de todos los hemocultivos positivos en UCI mientras que en las salas de hospitalización convencional representaba el 7,9%. Asimismo Luzzati *et al.* (59) observaba una mayor incidencia de candidemia entre pacientes de UCI (15,8/10000 pacientes-día) en comparación entre las salas de hospitalización convencional ya sea médica (0,15/10000 pacientes-día) o quirúrgica (0,69/10000 pacientes-día). De hecho, entre el 33 al 55% de todos los episodios de candidemia se diagnostican en las UCI's. La incidencia de candidemia publicada para los pacientes adultos no neutropénicos ingresados en las UCI's también varía considerablemente entre los distintos estudios publicados en la bibliografía. Ésta ha sido estimada entre 2-10 episodios/1000 ingresos (2, 5, 16, 40, 44, 60-65), aunque algunos autores informan de tasas elevadas de hasta los 30-40 episodios/1000 ingresos(26, 36, 66). La incidencia estimada también puede variar entre diferentes países. En Europa, países como Dinamarca ha observado tasas de incidencia elevadas de 11 casos/100.000 pacientes-año(67, 68) en comparación con otro país nórdico, Finlandia, donde se observaron tasas de tan sólo un 1.9/100.000 pacientes-año(65). Francia, en un estudio multicéntrico prospectivo de 24 UCI's (69) encontraron tasas de incidencia intermedia de 6,7 episodios/1000 admisiones.

A veces la literatura es muy confusa respecto a la incidencia de candidemia y los factores de riesgo. Posiblemente, el problema radica en que se estudian poblaciones diferentes siendo muchas veces mezcla de pacientes de medicina interna, onco-hematológicos, UCI, trasplantados, etc. Dentro de los estudios realizados en el ámbito exclusivamente de pacientes críticos no neutropénicos, la diferencia entre éstas tasas de incidencia puede corresponder al tipo de UCI ya sea quirúrgica, médica o polivalente. En caso de UCI's quirúrgicas la incidencia ha sido estimada en 9,9 casos por cada 1000 ingresos aunque esto varía dependiendo si tienen programa de trasplante de órganos sólidos. También es considerable la variabilidad en la gravedad de los pacientes ingresados en UCI según el cálculo del APACHE II u otros scores de gravedad, así como la proporción de pacientes sépticos o el grado de manipulación (ventilación mecánica, catéteres endovásculares, terapias de sustitución renal o soporte nutricional por vía parenteral), todo ello con influencia directa en la susceptibilidad de adquisición de candidemia y por lo tanto en la incidencia comunicada. Finalmente la incidencia real de candidemia está probablemente subestimada debido la dificultad del diagnóstico, sabiendo que la detección de candidemia por los procedimientos habituales de laboratorio es inferior al 60% (70). En este sentido, Groll et al.(71) demostró que el 60% de los pacientes fallecidos y diagnosticados de infección fúngica invasiva en la autopsia, ésta infección no fue previamente diagnosticada ni por tanto tratada.

En el Proyecto EPCAN se diagnosticaron 59 candidemias entre los 1765 pacientes reclutados y en el Proyecto CAVA fue de 38 candidemias

entre 1107 pacientes, lo que representa un incidencia de 35,7 episodios/1000 pacientes (15 episodios/10000 pacientes-día) y de 33,8 episodios/1000 pacientes (15 episodios/10000 pacientes-día) respectivamente. Si consideramos el conjunto de pacientes incluidos en ambos estudios obtenemos una incidencia global de **97 candidemias entre 2872 pacientes reclutados que supone 33,8 episodios/1000 ingresos (15 episodios/10000 pacientes-día)**, siendo uno de los estudios multicéntricos y prospectivos en el paciente de crítico no neutropénico más grande hasta la fecha publicado. Ésta incidencia es acorde a otros estudios tales como el EPIC study (57) donde el 17% de los pacientes infectados tenían una infección fúngica invasiva. Otros estudios, realizados exclusivamente en pacientes de UCI con similares características también informan estas incidencias en torno al 3% de los pacientes ingresados en la UCI (36, 66, 72, 73).

Es importante remarcar que la incidencia de candidemia está íntimamente relacionada con la población de pacientes críticos a estudio incluyendo el tipo de UCI, ya sea médica o quirúrgica, los criterios de inclusión en los estudios y la gravedad o el grado de manipulación. Debemos tener en cuenta que la población a estudio de la presente tesis corresponde a la incidencia observada en la subpoblación de pacientes críticos que permanece ingresada en UCI's médico-quirúrgicas durante más de 7 días. El criterio para la inclusión de pacientes a partir del séptimo día está basado en un estudio previo realizado por el mismo grupo de investigadores donde la candidemia se presentaba entre la segunda y tercera semana desde el

ingreso (40). Entre las características de la población incluida en este estudio, 2872 pacientes reclutados, destaca un APACHE II medio de 18,6 (SD 7,6), una estancia con una mediana de 18 días (P25:12- P75:28), un 30% de pacientes quirúrgicos y 50% médicos, 32% de colonización multifocal, 17% de estado séptico (sepsis severa o shock séptico), 98,4% portador de CVC, 93% tratados con antibioticoterapia de amplio espectro, 44,7% recibiendo soporte nutricional con NPT y un 11,6% con terapias de reemplazo renal; todos ellos son factores de riesgo descritos para adquisición de candidemia en el paciente críticamente enfermo, lo que explica una tasa de incidencia de candidemia relativamente elevada. A continuación (Tabla 59) se muestra una relación de la incidencia de candidemia en diversos estudios desarrollados específicamente de Unidades de Cuidados Intensivos, aunque la comparación entre las diferentes tasas observadas debe ser interpretada con cautela, debido a diferencias en la población de pacientes críticos como ya hemos mencionado anteriormente.

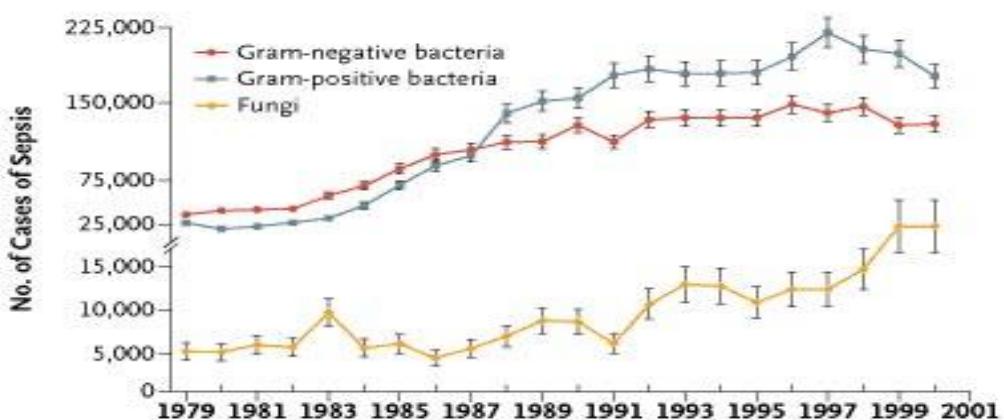
Tabla 59: Incidencia de Candidemia en pacientes críticos no neutropénicos

Autor	Año publicación	UCI, País.	Incidencia/1000 admisiones	Incidencia/10000 pacientes-día
Hung (74)	1996	Taiwán	63,4	
Rangel-Frausto (2)	1999	EEUU.	9,8	9,90
Blumberg (30)	2001	EEUU.	9,8	9,80-14,2
Garbino (75)	2002	Suiza.	1,1	2,80
Blot (43)	2002	Bélgica.	2,5	
Nolla-Salas (40)	1997	España.	2,0	
Voss (42)	1997	Holanda.		5,50
Leleu (31)	1999	Francia.	3,1	22,00
Rennert (76)	2000	Israel	6,1	
Macphail (77)	2002	Canadá		12,40
Petri (78)	1997	Alemania	20,0	
Bougnoux, M. E.(69)	2008	Francia	6,7	
Girão E (79)	2008	Brasil		3,9-8,3
Bassetti M (12)	2006	Italia.		2,2
Rieppi (80)	2003	Uruguay	2,3	
Edgeworth (81)	1999	Inglaterra	2,4	
Dimopoulos (82)	2008	Grecia	54	38
León C. (39)	2009	España		15,1
Boo (72)	2005	Irlanda	21,55-34,04	11,19-17,30
Dizbay (83)	2010	Turquía	39,1	28,5

Cambios en la incidencia con el tiempo:

Numerosos estudios (11, 63, 84-86) han observado un aumento progresivo de ésta infección en las últimas tres décadas, argumentando que la razón principal de esta evolución es el cambio en la población a riesgo, con una mayor supervivencia de pacientes con enfermedades más severas, un uso más agresivo de la cirugía, de procedimientos invasivos, inmunosupresión y una mayor utilización de agentes antimicrobianos de amplio espectro. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados desarrolla una infección nosocomial y, de éstas, el 5% son causadas por alguna especie de *Candida*. En la Figura 2 podemos observar el aumento de la incidencia de sepsis en las últimas décadas según el germe etiológico (87).

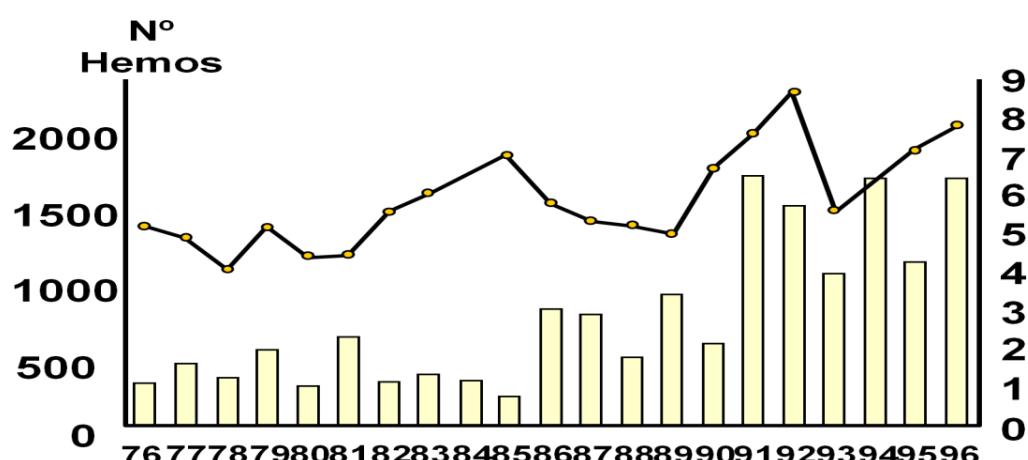
Figura 2: Incidencia de sepsis en EEUU 1979-2000 según el germe etiológico.



Gram-negative bacteria: Bacterias gran negativas; Gram-positive bacteria: Bacterias gran positivas; Fungi: Hongos; No. Of Cases of Sepsis: Número de casos de sepsis.

El estudio de Karlowsky (88) et al. en Canadá muestra un aumento del porcentaje de aislamiento de *Candida* en los hemocultivos llegando hasta el 6% en los años 90 y representando el cuarto microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos.

Figura 3: Incremento de las tasas de candidemia en Canadá.

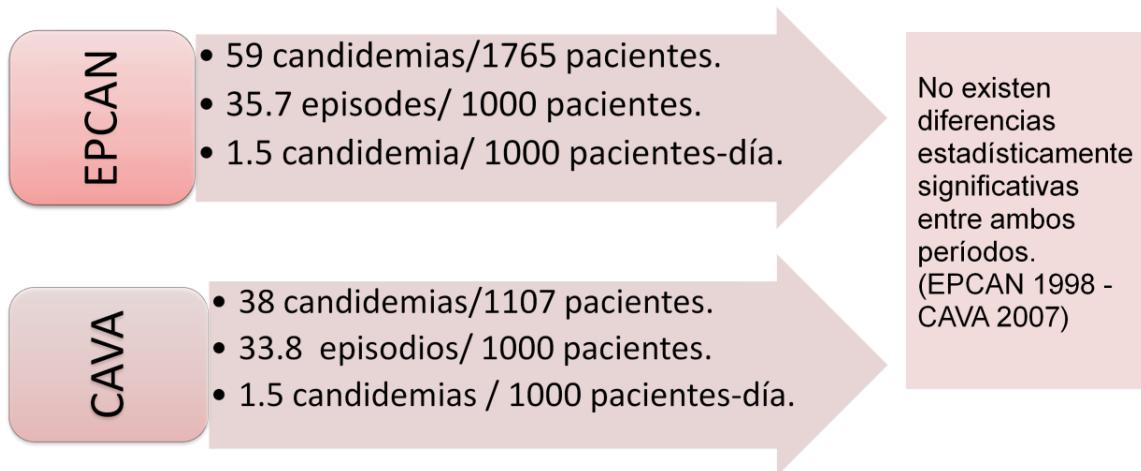


Esta tendencia hacia una mayor incidencia de candidiasis invasiva también se observó en estudios exclusivamente sobre pacientes adultos no neutropénicos ingresados en UCI's. El "National Nosocomial Infections Surveillance System" en EEUU publicó un incremento de la tasa de infección fúngica de 2.0 infecciones/1000 pacientes en 1980 a 3.8 infecciones/1000 pacientes en 1990 (89). Del mismo modo, Voss et al. (42) observó esta tendencia en el incremento de la infección fúngica en la UCI de un hospital universitario danés donde la tasa de candidemia se incrementó de

un 4,7 casos/10000 pacientes-día en 1987 a 7,4 casos/10000 pacientes-día en 1994.

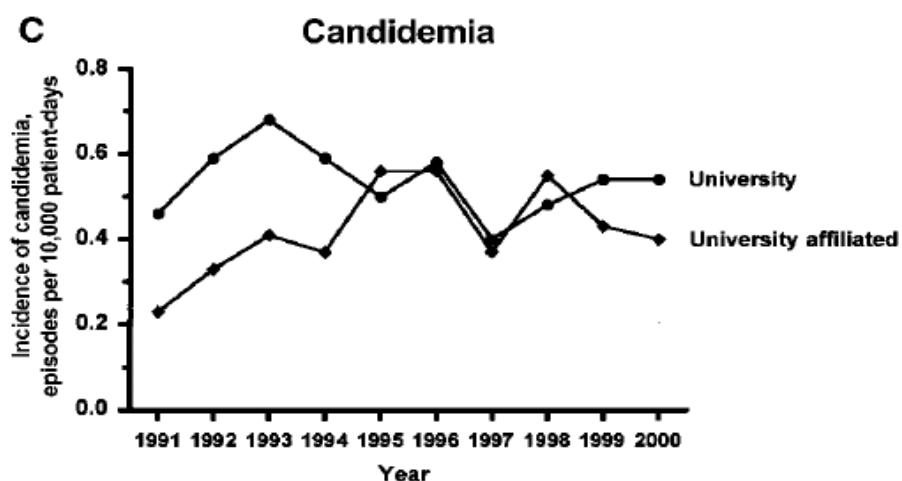
La incidencia del Proyecto EPCAN (1998-1999) y del Proyecto CAVA (2006-2007) es muy similar, no existiendo diferencias significativas entre ambos períodos separados por casi una década.

Figura 4: Incidencia de Candidemia en los estudios EPAN y CAVA.



Los mismos resultados son obtenidos por otro estudio multicéntrico suizo (5) donde a pesar del incremento en la gravedad y complejidad de los pacientes no observaron ningún cambio en la incidencia de candidemia ni en la distribución de las especies de *Candida* durante los 10 años de seguimiento (1991-2000).

Figura 5: Tendencia en las tasas de candidemia en hospitales suizos entre los años 1991-2000

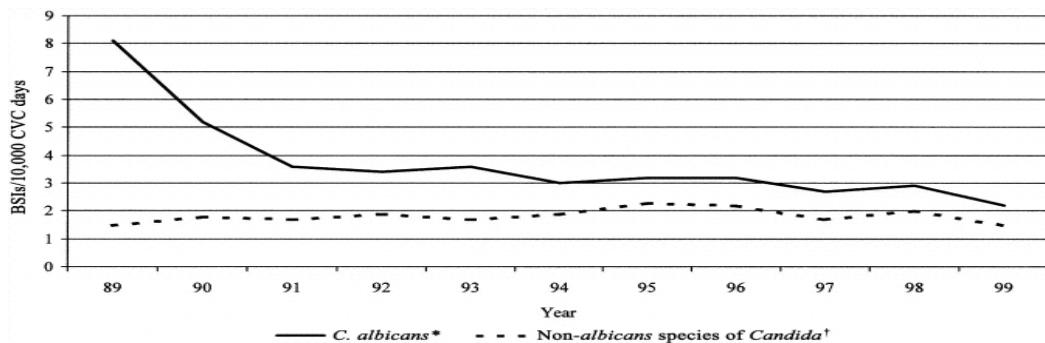


Incidence of candidemia: Incidencia de candidemia; Episodes: episodios; University: Universidad; University affiliated: Afiliado a la Universidad.

También cabe destacar el estudio de Trick et al.(63) (

Figura 6) sobre la epidemiología de la candidemia en pacientes de UCI desde el año 1989 al 1999. En este estudio se obtienen datos de 1116 UCI's de EEUU durante una toda una década, observándose una reducción de la incidencia de candidemia tanto en UCI's quirúrgicas, como polivalentes.

Figura 6: Evolución de las tasas de candidemia en pacientes de UCI's en EEUU. de 1989-1999.



BSI/10000 CVC days: Candidemias/10000 días de CVC.

Tras la revisión de la bibliografía se puede concluir que las tasas de candidemia han presentado un aumento progresivo en las décadas de los 70 y 80 y que en la población de UCI parece existir una estabilización de la incidencia a partir de los años 90, lo cual es acorde con los resultados de la presente tesis.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Cambio de la especie

Otro aspecto epidemiológico importante es el cambio progresivo en las especies de *Candida* que causan fungemia. Inicialmente la mayoría de los aislamientos era por *C. albicans* pero en los últimos años cerca del 50% de todos los episodios de candidemia han sido causados por especies de *Candida* no-*albicans* (12, 56, 62, 90, 91). Esta tendencia es de gran relevancia clínica dado que algunas de estas especies tienen una sensibilidad disminuida o son intrínsecamente resistentes al fluconazol, tal es el caso de *C. glabrata* y *C. Krusei* (92, 93). Asimismo y con mayor frecuencia se está documentando la presencia de resistencia al fluconazol de especies clásicamente sensibles, tales como *C. albicans*. Sin embargo este cambio en la distribución de especies de *Candida* tampoco es uniforme entre los diferentes grandes estudios epidemiológicos a pesar del incremento de uso de los azoles (62, 75, 94-98).

Durante los años 90 se iniciaron numerosos estudios epidemiológicos internacionales para proporcionar información de las especies de *Candida* aisladas en los hemocultivos en los diferentes países participantes(2, 4, 97, 99-101). A pesar de las grandes variaciones tanto geográficas como demográficas, *C. albicans* continuaba siendo la especie más predominante en la mayoría de los países. Tendencias similares se observaron en estudios sobre pacientes no neutropénicos y en especial en pacientes críticamente enfermos ingresados en las UCI's (30, 40, 42, 43). Es de importancia destacar que más del 80% de especies de *Candida* son susceptibles a azoles

en los estudios citados sobre la población de UCI y que la candidemia por *Candida Krusei* representa menos del 3% en la mayoría de series.

Son escasos los estudios epidemiológicos de candidemia en el paciente exclusivamente de UCI y con datos obtenidos de períodos prolongados, de modo que se puedan observar cambios en la distribución de especies de *Candida*. A destacar el estudio de Bassetti et al. (12) que comprende un período de observación de 5 años donde el 40% de las candidemias fue causada por *C. albicans* seguida de *C. parapsilosis* (23%), *C. glabrata* (15%), *C. tropicalis* (9%) y otras especies (13%). Los autores concluyen que observaron un aumento de la incidencia de candidemia con un incremento de especies de *C. no-albicans*; esto lo correlacionan con una mayor utilización de azoles como terapia profiláctica o anticipada.

En nuestro estudio no se ha observado ningún cambio significativo en la proporción de las diferentes especies de *Candida* causantes de candidemia ni tampoco se ha asociado con incremento o decremento de la incidencia de dicha infección en casi una década. Como podemos observar en la (Figura 7), la distribución de *Candida spp* en las candidemias del proyecto CAVA es la siguiente: *Candida albicans* con un 59,5% es la especie más frecuente, le siguen *C. parapsilosis* (24,3%), *C. tropicalis* (8,1%), *C. glabrata* (5,4) y *C. Krusei* (2,7%). Dicha distribución coincide con la registrada en el estudio ENVIN UCI (102, 103) de los mismos años (Figura 8) lo que le confiere una gran fiabilidad y validez externa a los datos.

Candida parapsilosis es la segunda especie en frecuencia aislada en los hemocultivos de los pacientes de nuestras UCI's con un 24,3%. Ésta

elevada incidencia de candidemia por *C. parapsilosis* ya ha sido constatada en estudios realizados en hospitales de América del Sur (100, 104), pero es entre los hospitales europeos, con alguna excepción, la especie de *Candida no-albicans* más frecuente. Así mismo, *C. parapsilosis* se ha relacionado como patógeno exógeno asociado a nutrición parenteral, dispositivos intravasculares y la transmisión horizontal a través de las manos del personal sanitario (105, 106). *Candida glabrata* es responsable de un escaso 5,4% de las candidemias en nuestro medio a diferencia de otros estudios donde *C. glabrata* es la especie de *Candida no-albicans* más frecuente, especialmente en Norte América, algún país Europeo como Grecia y Turquía y algunas zonas de Asia como Taiwán.

Numerosos investigadores han sugerido que la utilización sistemática de fluconazol ha seleccionado especies intrínsecamente resistentes o con sensibilidad disminuida a fluconazol, tales como *Candida Kruzei* o *C. glabrata* (8, 107, 108). En el estudio EPCAN el 19,5% de pacientes recibieron tratamiento antifúngico empírico o anticipado y el 16,8% en el estudio CAVA. Ésta proporción de pacientes que reciben tratamiento antifúngico anticipado en nuestras UCI's es relativamente elevado sin que ello haya ocasionado cambio en la distribución de especies entre ambos períodos separados por casi una década. Datos similares han sido observados por otros autores que no han encontrado cambios substanciales en la distribución de *Candida spp.* a pesar del uso de azoles (5, 60, 109).

Figura 7: Distribución de *Candida spp* en el CAVA Study Group

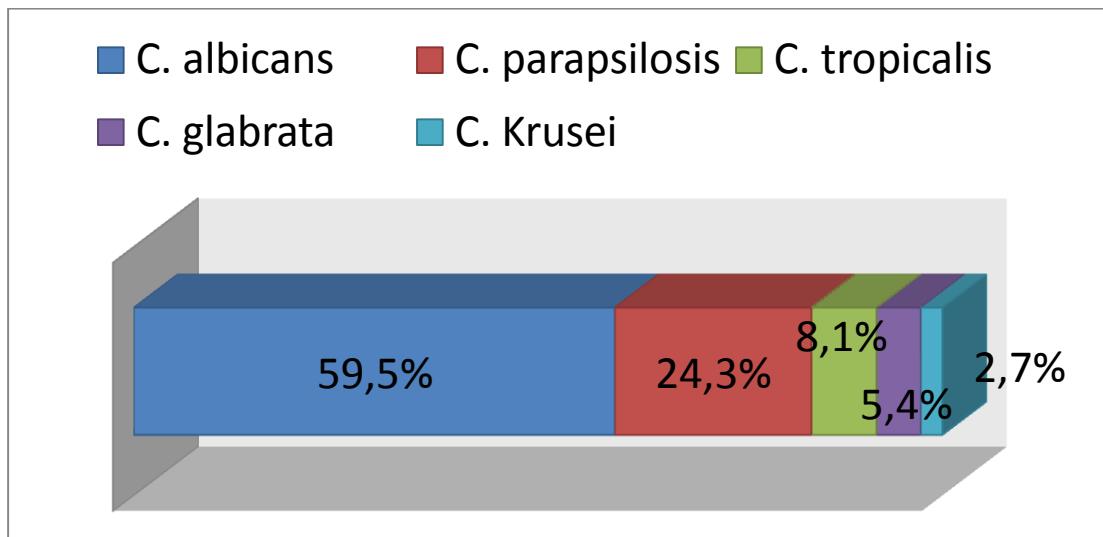
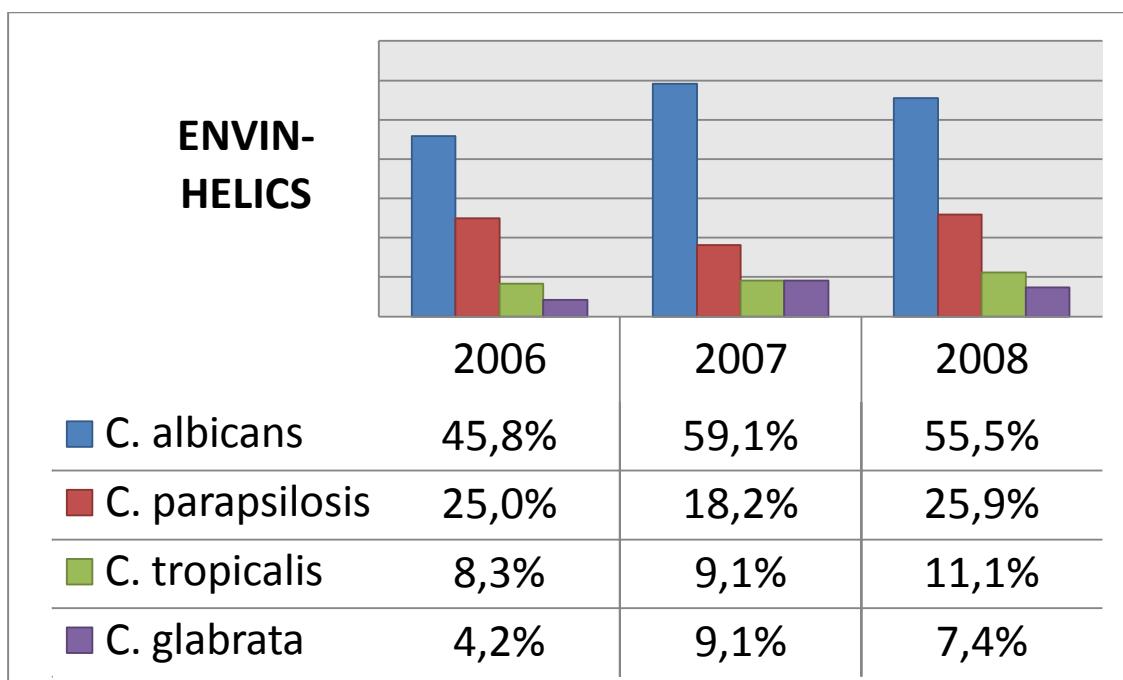


Figura 8 :Distribución de *Candida spp* en el estudio ENVIN-HELICS de los años 2006-2008.



Algunos estudios (82, 110) han identificado factores de riesgo asociados a infección por especies de *Candida* no-*albicans*, tales como la administración de corticoesteroides, catéter venoso central y candiduria preexistente. Mientras que en otro estudio (91), los factores clínicos no permitieron que el clínico identificara con eficacia a pacientes probablemente con infección por especies de *C. no-albicans* o fluconazol-resistentes. Recientemente, Cohen *et al.* (111) describen seis factores de riesgo independientes en un modelo predictivo de fungemia por *Candida glabrata* en pacientes críticos no neutropénicos. Cuando éstos factores están presentes (edad >60 años, cirugía abdominal reciente, menos de 7 días entre la fungemia y el ingreso en UCI, uso de cefalosporinas, tumor sólido y ausencia de diabetes mellitus) debe elegirse otra alternativa al fluconazol como tratamiento antifúngico inicial.

De entre las 38 candidemias diagnosticadas en el Proyecto CAVA, una de ellas no se dispone la especie (*Candida spp*), de las restantes el 59.5% (22/37) fueron causadas por *Candida albicans* y 40.5% (15/37) por especies de *Candida* no-*albicans* distribuidas entre 24.3% (9/37) por *C. parapsilosis*, 8.1% (3/37) por *C. tropicalis*, 5.4% (2/37) por *C. glabrata* y 2.7% (1/37) por *C. krusei*. Se procedió a la identificación de los factores de riesgo, impacto sobre la mortalidad y tratamiento antifúngico entre los pacientes del Proyecto CAVA con candidemia por *Candida albicans* versus *Candida* no-*albicans*. No hubo diferencias en las variables demográficas, días de estancia, índices de gravedad ni en los scores de colonización de Pittet ni Candida score. Sólo el antecedente de EPOC fue un factor de riesgo

independiente para *Candida albicans* (OR: 2,15, CI 95%: 1.45 – 3,21). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad entre ambos grupos (54.5% para *C. albicans* frente al 46.7% para *C. no-albicans*) y éstas fueron significativamente mayor que las predichas por el APACHE II y SOFA tanto al ingreso como al diagnóstico de la candidemia. Hubo 7 pacientes con candidemia no tratados, 4 por *C. albicans* y 3 por *Candida* no-*albicans*, siendo todos ellos éxitus. La mediana de días para el inicio de tratamiento antifúngico en los tratados fue de 1 día (P25 – P75: 0 - 4) sin diferencias entre ambos grupos. La elección del tratamiento antifúngico fue adecuada en todos los casos tratados según la especie de *Candida* aislada. El 55.3% se trataron con fluconazol, 15.8% con anfotericinas complejo lipídico o liposomal, 15.8% con caspofungina y 10.5% con voriconazol. Un 15.8% recibieron dos o más antifúngicos y de éstos en el 50% se desescaló.

En el estudio CAVA sólo los pacientes con EPOC tuvieron significativamente una proporción mayor de candidemia por *Candida albicans* y sin embargo no encontramos ningún otro factor descrito en estudios previos. Se podría hipotetizar que los pacientes EPOC están sometidos a una mayor presión antibiótica como consecuencia de sus múltiples descompensaciones asociadas a sobreinfecciones respiratorias, lo cual podría estar relacionado con una mayor colonización por *Candida*. Se sabe, que en ocasiones, estos pacientes están colonizados de forma crónica por gérmenes poco habituales en la población general como las *Pseudomonas aeruginosa*s. Recientemente se ha establecido una interacción entre la colonización por *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa*s

incrementando la virulencia de ésta y aumentando su poder invasivo a través de unos mecanismos denominados “*Quorum Sensing*” (112, 113). Asimismo la administración de antibioticoterapia de amplio espectro, así como las cefalosporinas, incluyendo las cefalosporinas antipseudomónicas, han sido descritas como factores de riesgo de candidemia (114-116). No conocemos los mecanismos microbiológicos ni fisiopatológicos que puedan explicar esta relación entre candidemia por especies de *Candida albicans* en pacientes con EPOC, pero estudios futuros sobre la capacidad de biofilm (117, 118) y su interacción con otros gérmenes a través de los “*quórum sensing*”, quizá puedan sustentar esta asociación.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Factores de riesgo en pacientes de UCI.

La colonización de la piel o membranas mucosas por *Candida spp* así como la alteración de las barreras naturales (cirugía, heridas o inserción de catéteres endovasculares o sondas urinarias) son los dos principales factores de riesgo para candidiasis invasiva. El tracto gastrointestinal, la piel y el tracto genitourinario son por tanto la puerta de entrada para las infecciones por *Candida*. La colonización por *Candida*, favorecida por la alteración de la flora habitual por la antibioticoterapia de amplio espectro y la pérdida de las barreras cutaneomucosa, la nutrición parenteral total, la insuficiencia renal, terapias de reemplazo renal y el tratamiento con corticoterapia u otros inmunodepresores son los principales factores de riesgo asociados a infecciones por *Candida spp*. (24, 28-30) La gravedad de la enfermedad subyacente reflejada por el APACHE II score, antiácidos y ventilación mecánica también se han asociado a candidiasis invasiva. Por último los días de estancia en UCI también incrementan el riesgo de infección por *Candida*, especialmente en la segunda semana desde el ingreso (28, 32-34) (Tabla 60). Todos estos factores de riesgo descritos para el desarrollo de candidemia han de ser interpretados con cautela debido a que muchos de los estudios citados incluían pacientes con enfermedad hematológica, tumores sólidos o post-trasplantados (119). La mayoría de estudios han sido desarrollados en un solo centro y son escasos aquellos con diseño prospectivo o con reclutamiento de pacientes exclusivamente de UCI. La variabilidad en la población a estudio y por tanto con diferentes factores de

riesgo subyacente, junto con la dispersión geográfica de las diferentes instituciones, explican las diferencias amplias en las tasas de incidencia de candidemia publicadas en la literatura.

Tabla 60: Factores de riesgo de candidiasis invasiva en paciente crítico no neutropénico

Factores de riesgo de candidiasis invasiva en paciente crítico no neutropénico	
<ul style="list-style-type: none">• Estancia prolongada en UCI (>3 días)• Antibióticos de amplio espectro• Reemplazo renal• Catéteres venosos centrales• Nutrición parenteral total• Diabetes Mellitus	<ul style="list-style-type: none">• Perforación gastrointestinal o cirugía• Pancreatitis aguda necrohemorrágica• Esteroides y otros inmunosupresores• Ventilación mecánica invasiva• Transfusiones múltiples• Colonización por <i>Candida spp.</i>• Gravedad de la enfermedad (APACHE II, SOFA)

APACHE II, Sistema de Calificación para Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Aguda; SOFA, Escala de Valoración Secuencial de la Disfunción Orgánica.

En nuestra serie, los días de estancia en UCI, la colonización multifocal, el grado de sepsis, los pacientes quirúrgicos y su número de intervenciones, la ventilación mecánica, la cateterización venosa central y arterial, la antibioticoterapia de amplio espectro, la nutrición parenteral total y las técnicas de reemplazo renal están asociados a la adquisición de candidemia en el análisis univariado. Sin embargo, en el análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística por pasos, los

factores de riesgo independientes asociados a candidemia fueron: sepsis grave o shock séptico ($OR=3.63$, IC 95%: 2.18-6.04), colonización multifocal por *Candida* ($OR=2.70$, IC 95%: 1.60-4.56), nutrición parenteral total ($OR=2.35$, IC 95%: 1.35-4.09) y días de estancia en UCI ($OR=1.014$, IC 95%: 1.005-1.023). Las técnicas continuas de depuración extracorpórea (TCDE) se acercó a la significancia clínica ($OR=1.58$, IC 95%: 0,95-2,64; $P=0,079$) (Tabla 61). A continuación pasamos a discutir de modo más detallado los diferentes factores de riesgo observados.

Tabla 61: Factores de riesgo independientes asociados a Candidemia

	OR	IC 95%	P
Sepsis grave o shock séptico	3.63	2.18 – 6.04	<.001
Colonización multifocal	2.70	1.60 – 4.56	<.001
Nutrición parenteral total (NPT)	2.35	1.35 – 4.09	0.002
Días de estancia en UCI	1.01	1.01 – 1.02	0.003

Los días de estancia en UCI se muestra un factor de riesgo independiente para Candidemia ($OR=1.014$, IC 95%: 1.005-1.023). Muchos autores coinciden en considerar la prolongación de la estancia en UCI como uno de los factores de riesgo más importante. Varios estudios encontraron que la incidencia de candidiasis invasiva en la UCI presenta un pico máximo alrededor del décimo día de estancia, así como un aumento significativo de la densidad de colonización a partir del séptimo día (34, 121-123). Los

mismos resultados son obtenidos por el estudio de Pelz et al. (45) que observaron un incremento en el riesgo de adquisición de candidemia a partir de séptimo día de ingreso en UCI. Sin embargo existen series donde una proporción importante de candidemias se presenta en la primera semana de ingreso en la unidad de críticos, como es el caso del estudio “AmarCand” (124), estudio multicéntrico y prospectivo francés donde hasta el 37% de las candidemias se presentan en los primeros 5 días de ingreso en UCI.

El riesgo de candidemia está asociado con la antibioticoterapia de amplio espectro, y no sólo con el número de antibióticos (29, 125, 126) sino también con la duración del tratamiento (24, 126). Mediante un estudio caso-control, Wey *et al.* (29) identificaron varios factores asociados a un incremento en el riesgo de candidiasis. Entre ellos, el número de antibióticos administrados, previos a la infección, incrementó el riesgo en 1,7 veces por unidad. En los pacientes a quienes se administraron de tres a cinco antibióticos antes de la candidemia tuvieron un riesgo relativo de 12,5 (IC95% 2,95-52,1) y éste riesgo aumentaba a 30,51 (IC95% 5,23-178,02) si eran más de cinco. Así mismo un tratamiento prolongado de antibioticoterapia mayor de 28 días incrementó la probabilidad de candidemia en 1,17 (IC95% 2,78-44,82). Datos similares fueron obtenidos por Fraser et al. (127) donde el 94% de los pacientes con candidemia habían recibido tratamiento previo con antibióticos y hasta el 61% con más de cuatro antimicrobianos diferentes. Parece ser que de todos los antibióticos, son las cefalosporinas y los que presentan actividad anaerobicida los que

presenta mayor asociación con la infección fúngica (114-116). En nuestro estudio la antibioticoterapia de amplio espectro estaba presente en el 93,3% (2587/2775) de los pacientes que no desarrollaron candidemia frente al 99% (95/97) que sí la presentó ($p=0,007$). Sin embargo no llegó a presentar significación estadística en el análisis multivariado, OR 1,62 (95% 0,21-12,23, $p=0,64$).

La administración de antibióticos de amplio espectro provoca la alteración de la flora facilitando la proliferación y colonización fúngica, de modo que la densidad de dicha colonización en el organismo está asociada a la infección subsecuente (24, 26, 30, 39, 126). La colonización multifocal representa en nuestro estudio un factor de riesgo independiente importante para el desarrollo de candidemia. El 70,1% (68/97) de la cohorte de pacientes con candidemia estaban colonizados por *Candida spp.*, en dos o más focos simultáneamente, frente al escaso porcentaje del 32,3% (897/2775) de la cohorte sin candidemia ($p \leq 0.001$). La colonización multifocal representa por tanto un aumento del riesgo de 2,70 (95%: 1,60-4,56, $p \leq 0,001$). Sin embargo, en los pacientes críticos es difícil distinguir entre colonización por *Candida spp* de infección invasiva. De hecho, sólo entre el 5-15% de los pacientes hospitalizados presenta colonización en el momento del ingreso y a medida que sufren la exposición a los diferentes factores de riesgo esta proporción puede llegar hasta el 50-86% de los pacientes críticos con estancia prolongada, aunque de ellos sólo del 2% al 30% desarrollarán candidiasis invasiva (34, 43, 78, 128, 129). Estos datos

están acordes a los resultados de nuestro estudio donde el 70% de los pacientes con candidemia presentaban colonización multifocal siendo la incidencia de candidemia del 3,4%.

Prácticamente todos los pacientes de cuidados intensivos requieren múltiples accesos vasculares. Los catéteres venosos centrales representan entre 35% al 80% del foco origen de la candidemia (130); su diseminación e invasión se ve favorecida por la nutrición parenteral total que al proporcionar soluciones nutritivas, en especial lipídicas, aumenta la capacidad de multiplicación de las levaduras (8, 29, 30, 47, 125, 131-135). Algunos trabajos muestran que la candidemia relacionada con catéter no tiene señales de infección local siendo la nutrición parenteral la que añade el riesgo a dicha candidemia (136). Ya en 1971 Williams y col. mostraron como la duración de la cateterización vascular se correlaciona linealmente con la prevalencia de la candidemia (137). En nuestro estudio el 100% (97) de los pacientes con candidemia eran portadores de catéter venoso central frente al 98,4% (2730) de la cohorte que no la presentaron ($p=0.081$). El 78,4% (76) de pacientes con candidemia versus 44,7% (1236), recibieron nutrición parenteral total (NPT) ($p \leq 0.001$) siendo éste un factor de riesgo independiente para la adquisición de candidemia en el análisis multivariado OR 2,35 (IC 95%: 1,35-4,09, $p= 0.002$).

El valor predictivo de la colonización por Candida en pacientes de UCI:

En los últimos años, varios estudios han demostrado que los pacientes de UCI con colonización mucosa por *Candida*, particularmente si es multifocal, presentan un mayor riesgo para candidiasis invasiva. En base a esta mayor susceptibilidad y riesgo, ésta población seleccionada puede favorecerse de profilaxis antifúngica o tratamiento precoz o anticipado [32–37]. A continuación se adjunta la publicación: Usefulness of the “Candida score” for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study.

Cristóbal León, MD; Sergio Ruiz-Santana, MD, PhD; Pedro Saavedra, PhD; Beatriz Galván, MD; Armando Blanco, MD; Carmen Castro, MD; Carina Balasini, MD; Aránzazu Utande-Vázquez, MD; Francisco J. González de Molina, MD; Miguel A. Blasco-Navalproto, MD; María J. López, MD; Pierre Emmanuel Charles, MD, PhD; Estrella Martín, PhD; María Adela Hernández-Viera, MD; on behalf of the Cava Study Group

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Usefulness of the “*Candida* score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study

Cristóbal León, MD; Sergio Ruiz-Santana, MD, PhD; Pedro Saavedra, PhD; Beatriz Galván, MD; Armando Blanco, MD; Carmen Castro, MD; Carina Balasini, MD; Aránzazu Utande-Vázquez, MD; Francisco J. González de Molina, MD; Miguel A. Blasco-Navalproto, MD; María J. López, MD; Pierre Emmanuel Charles, MD, PhD; Estrella Martín, PhD; María Adela Hernández-Viera, MD; on behalf of the Cava Study Group

Objective: To assess the usefulness of the “*Candida* score” (CS) for discriminating between *Candida* species colonization and invasive candidiasis (IC) in non-neutropenic critically ill patients. A rate of IC <5% in patients with CS <3 was the primary end point.

Design: Prospective, cohort, observational study.

Setting: Thirty-six medical-surgical intensive care units of Spain, Argentina, and France.

Patients: A total of 1,107 non-neutropenic adult intensive care unit patients admitted for at least 7 days between April 2006 and June 2007.

Measurements and Main Results: Clinical data, surveillance cultures for fungal growth, and serum levels of (1-3)-beta-D-glucan and anti-*Candida* antibodies (in a subset of patients) were recorded. The CS was calculated as follows (variables coded as absent = 0, present = 1): total parenteral nutrition ×1, plus surgery ×1, plus multifocal *Candida* colonization ×1, plus severe sepsis ×2. A CS ≥3 accurately selected patients at high risk for

IC. The colonization index was registered if ≥0.5. The rate of IC was 2.3% (95% confidence interval [CI] 1.06–3.54) among patients with CS <3, with a linear association between increasing values of CS and IC rate ($p \leq 0.001$). The area under the receiver operating characteristic curve for CS was 0.774 (95% CI 0.715–0.832) compared with 0.633 (95% CI 0.557–0.709) for Cl. (1-3)-Beta-D-glucan was also an independent predictor of IC (odds ratio 1.004, 95% CI 1.0–1.007). The relative risk for developing IC in colonized patients without antifungal treatment was 6.83 (95% CI 3.81–12.45).

Conclusions: In this cohort of colonized patients staying >7 days, with a CS <3 and not receiving antifungal treatment, the rate of IC was <5%. Therefore, IC is highly improbable if a *Candida*-colonized non-neutropenic critically ill patient has a CS <3. (Crit Care Med 2009; 37:000–000)

KEY WORDS: algorithms; antifungal agents/therapeutic use; candidiasis/diagnosis; critical illness; fungemia/prevention and control; risk assessment

Invasive fungal infections in patients admitted to the intensive care unit (ICU) are of particular concern for many reasons, including the increasing prevalence of non-

albicans species (1), the lack of suggestive specific signs and symptoms, the complexity of the patients' underlying conditions, the insidious presentation, and the high mortality, especially when prompt

antifungal treatment is not administered (2). Furthermore, differentiation between *Candida* colonization and invasive candidiasis (IC) is difficult. In fact, many patients in the ICU setting with *Candida*

From the Intensive Care Unit (CL), Hospital Universitario de Valme, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain; Intensive Care Unit (R-S, AH-V), Hospital Universitario Dr. Negrín, Universidad de las Palmas de Gran Canaria, Spain; Mathematics Department (PS), Universidad de las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; Intensive Care Unit (BG), Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; Intensive Care Unit (AB), Hospital Central de Asturias, Oviedo, Spain; Service of Clinical Microbiology (CC, EM), Hospital Universitario de Valme, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain; Hospital Interzonal General de Agudos (CB), San Martín de la Plata, Argentina; Intensive Care Unit (AU-V), Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain; Intensive Care Unit (FJGDM), Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain; Intensive Care Unit (AB), Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, Spain; Intensive Care Unit (MJL), Hospital General Yagüe,

Burgos, Spain; and Service de Réanimation Médicale (PEC), Hôpital Le Bocage, Dijon, France.

Supported, in part, by a grant from Gilead Sciences, S.L., Madrid, Spain. Gilead Sciences had no role in the collection, analysis, or interpretation of data or in the decision to submit the study for publication.

Study concept and design: León, Ruiz-Santana, Saavedra, Charles; **Acquisition of data:** León, Ruiz-Santana, Saavedra, Galván, Blanco, Balasini, Utande, González, Blasco-Navalproto, López, Charles, Hernández-Viera; **Analysis and interpretation of data:** León, Ruiz-Santana, Saavedra, Charles; **Drafting of the manuscript:** León, Ruiz-Santana, Saavedra, Galván, Blanco, Castro, Balasini, Utande-Vázquez, González, Blasco-Navalproto, López, Charles, Martín, Hernández-Viera; **Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** León, Ruiz-Santana, Saavedra; **Statistical analysis:** Saavedra; **Obtained funding:** León; **Administrative, technical, or material support:** León,

Ruiz-Santana, Saavedra, Galván Castro, Martín; **Study supervision:** León, Ruiz-Santana, Saavedra, Charles; **Approval of the final draft:** León, Ruiz-Santana, Saavedra, Galván, Blanco, Castro, Balasini, Utande-Vázquez, González de Molina, Blasco-Navalproto, López, Charles, Martín, Hernández-Viera.

Presented, in part, at the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 17–20, 2007.

Dr. León had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

For information regarding this article, E-mail: cleong@telefonica.net

Copyright © 2009 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819daa14

species colonization are not given anti-fungal agents, despite many of them having IC, whereas a large number of patients are treated with antifungals empirically without a definite diagnosis of IC, resulting in a substantial increase in the use of antifungal drugs, cost of treatment, and risk of emergence of resistant species (3–5).

Knowledge of risk factors for IC may contribute in identifying those patients who are more susceptible to develop it and who, in turn, should actually undergo early antifungal therapy (6–8). In an attempt to identify ICU patients at the highest risk, different strategies based on the combination of two or more of the most frequently encountered risk factors have recently been proposed. These prediction rules are based on retrospective studies and assessed the combination of ICU length of stay, previous *Candida* colonization, and different host-related variables (9–11). Although some of the described predictive rules have demonstrated to be predictors of IC (12, 13), all these rules are quite elaborated, bothersome to fulfill, and have not been prospectively validated. The “*Candida* score” (CS) has recently been developed by our group using the database of the Estudio de Prevalencia de CANdiasis project (Spanish acronym of Candidiasis Prevalence Study) (14). A CS ≥ 3 accurately selected patients at high risk for IC (15). This simple scoring system may assist clinicians in differentiating patients with *Candida* colonization from those with ongoing but still occult invasive fungal infection when considering starting early antifungal treatment.

The main objective of this study was to assess the usefulness of the CS in a prospective cohort of non-neutropenic critically ill patients. For this purpose, the primary end point was that in which the incidence of IC should not exceed 5% in the population of *Candida*-colonized patients with CS < 3 . Secondary objectives were a) to compare the diagnostic accuracy of CS with a well-established *Candida* colonization index, also known as Pittet index (13); b) to assess the weight of abdominal surgery vs. nonabdominal surgery in patients with CS < 3 and ≥ 3 ; c) to determine the contribution of (1–3)-beta-D-glucan and anti-*Candida* antibodies to CS; d) to study the association between anatomic site of *Candida* species colonization and the risk for IC; and e) to analyze the different weight of the components of the CS.

MATERIALS AND METHODS

Study Population. Patients older than 18 years who were admitted for at least 7 days to 36 medical-surgical ICUs of 32 tertiary care hospitals in Spain, three in Argentina, and one in France between April 2006 and June 2007 were included. Exclusion criteria were as follows: age below 18 years, neutropenia defined as a total leukocyte count $\geq 500/\text{mm}^3$, life expectancy of less than a week, pregnant women and nursing mothers, fungal infections other than those caused by *Candida* species, patients who had *Candida* species isolation or were treated with antifungal drugs during the first 7 days of ICU admission, and refusal to give informed consent. The study was approved by the institutional review board of the participating centers, and informed consent was obtained from the patients or patient's representatives.

Design. This was a prospective, cohort, observational, multicenter study. For all patients, surveillance cultures for *Candida* species were performed using samples obtained from feces (or rectal swabs), urine, skin (axillary surface), tracheal aspirates (or protected specimen brush or bronchoalveolar lavage specimens), gastric or pharyngeal aspirates, and the peripheral blood. The initial samples were obtained 7 days after admission to the ICU, and once a week thereafter until discharge from the ICU or death. Other samples from the peripheral blood, vascular catheters, wound or drainage exudates, or other infected foci were obtained at the discretion of the attending physician. Samples were processed by the different clinical microbiology laboratories of the participating hospitals and were seeded directly into *Candida* CHROMagar chromogen culture medium (Hardy Diagnostics, Santa Maria, CA). Results were considered positive in the presence of *Candida* growth in the culture medium. The different *Candida* isolates were identified at species level. All catheter tips removed were cultured in blood agar and Sabouraud agar by the Maki roll plate technique (16). Blood cultures were processed using the automated BACTEC system (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Paramus, NJ) or other standardized methods.

Patients were followed until discharge from the ICU, discharge from the hospital, or death. The following variables were recorded: age, sex, date of ICU admission, dates of ICU and hospital discharge, reason for ICU admission, underlying diseases, concomitant infections, previous treatment with antibiotics or corticosteroids, and risk factors. According to diagnoses at the time of ICU admission, patients were classified as surgical, trauma, or medical. Surgical patients were those for whom the reason of ICU admission was the postoperative control of an elective or urgent procedure, trauma patients were those admitted because of trauma-related acute lesions, and medical patients were those admitted for

any other reason. Type of surgery (abdominal, nonabdominal, elective, and urgent) and the number of major procedures performed before and during ICU stay were registered. Medical patients undergoing major surgery during ICU stay were considered surgical patients. Underlying diseases included insulin-dependent diabetes mellitus, neurologic conditions, chronic obstructive pulmonary disease (air flow limitation defined as FEV1/FVC $< 88\%$ predicted in men and $< 89\%$ in women, or a postbronchodilator ratio of FEV1/FVC < 0.7), chronic liver disease (confirmed by liver biopsy or the presence of signs of portal hypertension, such as esophageal varices or ascites), chronic renal failure (in patients requiring renal replacement therapy), and severe heart failure (defined as grades III and IV heart failure according to the New York Heart Association classification). Risk factors included the following: treatment with corticosteroids with a daily dose equivalent to 20 mg or higher prednisone for at least 2 weeks, use of broad spectrum antibiotics or antimicrobial drugs within 10 days before the study, use of mechanical ventilation before the day of inclusion in the study, and urinary catheter in place on the day of enrollment. Central venous catheters, arterial catheters, total parenteral nutrition, enteral nutrition, renal replacement therapy, and noninvasive ventilation were also recorded.

The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score (17) and the Sequential Organ Failure Assessment score (18) were recorded at ICU admission, once a week thereafter, and at the time of starting antifungal treatment. Sepsis, severe sepsis, and septic shock were defined according to international sepsis definitions (19).

CS and Candida Colonization Index. CS and colonization index were calculated as soon as results of surveillance cultures were available and at the time of starting antifungal treatment in patients with proven *Candida* species infection. The rounded CS for a cutoff value of 3 (sensitivity 61%, specificity 86%) were as follows: total parenteral nutrition $\times 1$, plus surgery $\times 1$, plus multifocal *Candida* colonization $\times 1$, plus severe sepsis $\times 2$ (15). All variables are coded as absent = 0 and present = 1 (15). The variable surgery was constant but the remaining variables may change during the study. The colonization index was also calculated by the ratio of the number of culture-positive surveillance sites to the total number of sites cultured (13). Blood cultures were excluded for the calculation of the colonization index (12). The cutoff points for discriminating between *Candida* species colonization and IC were ≥ 3 for the CS and ≥ 0.5 for the colonization index (13, 15). In addition, the different weight of the components of the CS was assessed by the area under the receiver operating characteristics (ROC) curve resulting from exclusion of each component in the calculation of the CS. In this respect, the variable with the greatest

weight will be that associated with a lowest area under the ROC curve.

Serologic Biomarkers. Eighteen centers were selected for the determinations of the biomarkers. Serum samples were collected from the first week of ICU admission and once a week thereafter over a 4-week period. If the total number of expected samples will not be available, those which could have been taken were processed. Serum samples were drawn from noncolonized patients, patients with *Candida* species colonization, and patients with IC. In patients with IC, samples were drawn independently of whether or not previous or simultaneous *Candida* species colonization had been documented. Blood samples (15 mL) were collected in three tubes without anticoagulant, centrifuged at 1800 rpm for 10 minutes, separated into aliquots, and stored at -80°C until analysis. All assays were performed at the Service of Microbiology of Hospital Universitario de Valme, Sevilla (Spain) (1-3)-beta-D-glucan (Fungitell assay, Associates of Cape Cod, East Falmouth, MA) (17) and anti-*Candida* antibodies (Syscan 3, Rockeby Biomed, Western Australia, Australia) (20) were performed according to the manufacturer's instructions.

For each patient, maximum values recorded for CS, colonization index, (1-3)-beta-D-glucan, and anti-*Candida* antibodies at or before the episode of IC were used in the analysis. When an episode of IC did not develop, the maximum of all observed values was used.

Definitions of Colonization and Infection. Colonization was considered unifocal when *Candida* species were isolated from one focus and considered multifocal when *Candida* species were simultaneously isolated from various noncontiguous foci, even if two different *Candida* species were isolated. Oropharynx and stomach are considered as one site (digestive focus). Candiduria was defined as the presence of at least 10^4 colony-forming units/mL of the same *Candida* species. Proven invasive *Candida* species infection required one of the following criteria: presence of candidemia, that is, documentation of one or more blood culture(s) that yielded a *Candida* species in a patient with consistent clinical manifestations, isolation of *Candida* species from normally sterile body fluids (e.g., pleural fluid, pericardial fluid) or candidal peritonitis, ophthalmic examination consistent with candidal endophthalmitis in a patient with clinical sepsis, or histologically documented candidiasis. Candidal peritonitis is defined as the isolation of *Candida* species in a peritoneal sample obtained by laparotomy or percutaneous puncture in patients with associated clinical findings, including perforation of an abdominal organ, dehiscence of an intestinal suture with peritonitis, severe acute pancreatitis, or presence of peritoneal catheter for dialysis. Catheter-related candidemia was considered in those patients who had an intravascular device and one or more positive cultures of blood samples ob-

tained from the peripheral vein, clinical manifestations of infection (e.g., fever, chills, and/or hypotension), and no apparent source for blood-stream infection (with the exception of the catheter), as well as a positive catheter culture, either semiquantitative culture (≥ 15 colony-forming units per catheter segment) or quantitative (≥ 1000 colony-forming units per catheter segment), whereby the same organism (species and susceptibility) was isolated from a catheter segment and a peripheral blood sample (21). Proven invasive *Candida* species infection was also considered if histopathologic examination revealed typical patterns, such as pseudohyphae or true hyphae, in a relevant clinical context (22). Confirmed candidal chorioretinitis was defined as a retinal lesion with a positive histology for yeasts and confirmed candidal endophthalmitis as a positive vitreal aspirate culture or positive biopsy plus white fluffy balls in the vitreous body (23). The terms proven candidal infection and IC are used indistinctively.

Patients were classified into three groups as follows: neither colonized nor infected, *Candida* species colonization without IC, and proven candidal infection. In patients with proven candidal infection, administration of antifungal drugs was preceded by other workup studies, including culture of surveillance samples or optional samples, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, Sequential Organ Failure Assessment score, assessment of CS and colonization index, blood sampling for serologic biomarkers assays, removal of catheter(s), and funduscopic. Otherwise, the decision

to treat a patient with antifungal drugs during the course of the investigation was exclusively dependent on each investigator's criteria and was not conditioned by results of the CS or colonization index. In all cases, the date of starting antifungal treatment, clinical and microbiological indication, and antifungal agents administered were recorded.

Statistical Analysis. According to data of the Estudio de Prevalencia de CANdidirosis study, the incidence of IC in patients with CS < 3 was 2.9% (15). The trial size was selected to demonstrate in a cohort of *Candida* species-colonized patients and with a CS < 3 that, in this new scenario, the rate of IC will be lower than 5%. A number of 567 patients sample with a CS < 3 were required to reach a power of 80% with a statistical significance of 5% in the one-sided test for an incidence of IC in this group of 3%.

For all study groups, categoric variables are expressed as frequencies and percentages, and continuous variables as mean and SD (sd) when data followed a normal distribution, or as medians and interquartile (25th-75th percentile) range when distribution departed from normality. The percentages were compared using the likelihood ratio test, the means by the *F* test, and the medians by the Kruskal-Wallis test. The discriminatory power for each marker was evaluated by the area under the ROC curve. All cutoff points were selected to obtain sensitivities of approximately 80%. Then, sensitivities, specificities, predictive positive and negative values, and relative risks (RRs) were estimated by means of 95% CIs. RRs (95% CIs) were used to compare incidence rates.

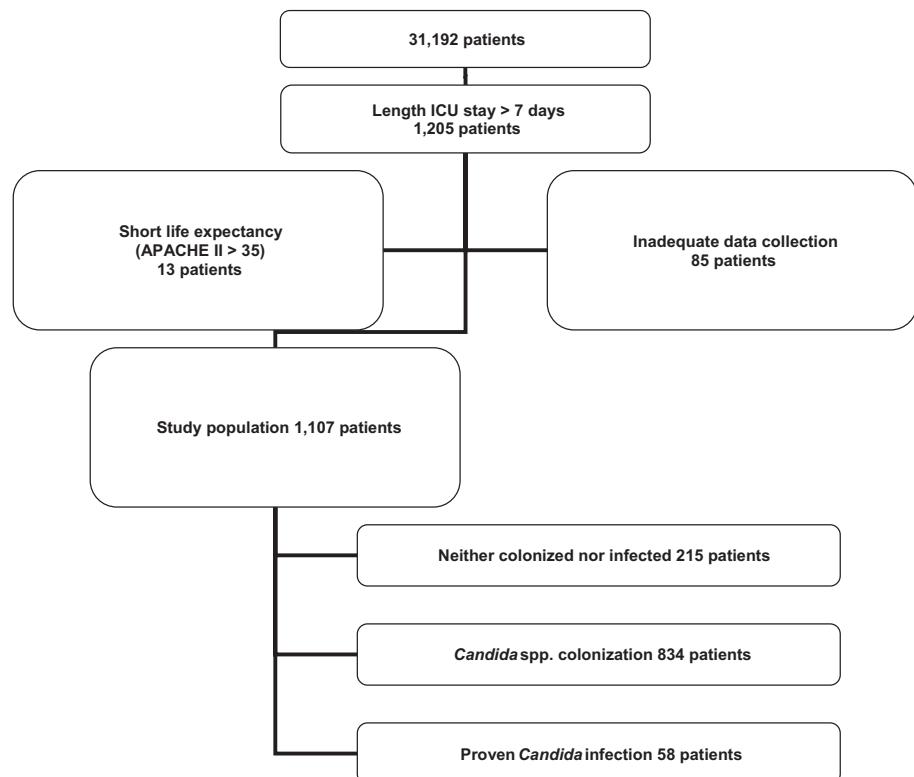


Figure 1. Flow chart of the study population. *ICU*, intensive care unit; *APACHE*, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Table 1. Characteristics of the study patients according to colonization and infection status

	Overall (n = 1107)	Diagnosis			<i>p</i>
		Neither Colonized Nor Infected (n = 215)	<i>Candida</i> Species Colonized (n = 834)	Invasive Candidiasis (n = 58)	
Age, yrs, mean (\pm SD)	60.0 \pm 17.1	60.2 \pm 15.5	59.8 \pm 17.5	61.3 \pm 16.1	0.797
Male/female (%)	67.3/32.7	68.4/31.6	67.1/32.9	65.5/34.5	0.903
APACHE II score, mean (\pm SD)	18.4 \pm 7.0	16.5 \pm 6.6	18.8 \pm 7.1	19.6 \pm 6.4	<0.001
ICU admission	13.9 \pm 6.5	12.7 \pm 6.5	14.1 \pm 6.5	15.7 \pm 6.5	0.002
SOFA score ^a					
ICU admission	7 (4–9)	6 (4–6)	7 (4–9)	8 (6–9.5)	<0.001
Second week of ICU stay	5 (3–7)	4 (2–6)	5 (3–7)	7 (5–10)	<0.001
Maximum score before IC episode	5 (3–8)	4 (2–6)	5 (3–8)	8 (5–10)	<0.001
ICU length of stay (d) ^a	17 (12–29)	13 (10–18)	18 (13–30)	29 (17–51)	<0.001
Hospital length of stay (d) ^a	37 (23–60)	27 (17–45)	39 (25–62)	48 (30–72)	<0.001
ICU mortality, no. (%)	240 (21.7)	45 (20.9)	168 (20.1)	27 (46.6)	<0.001
Overall mortality, no. (%)	335 (30.5)	58 (27.1)	247 (29.9)	30 (51.7)	0.001
Diagnosis on ICU admission, no. (%)					0.001
Medical	539 (48.7)	114 (53.0)	408 (48.9)	17 (29.3)	
Surgical	386 (34.9)	64 (29.8)	287 (34.4)	35 (60.3)	
Trauma	182 (16.4)	37 (17.2)	138 (16.7)	6 (10.3)	
Multifocal colonization, total, no. (%)	684 (61.8)	0	631 (75.7)	53 (91.4)	0.006
Multifocal colonization at the second week of ICU stay, no. (%)	518 (58.1)	0	477 (57.2)	42 (72.4)	0.023
Clinical condition, no. (%)					<0.001
At the time of ICU admission					
No sepsis	499 (45.1)	150 (69.7)	345 (41.3)	4 (6.9)	
Sepsis	309 (27.9)	34 (15.8)	259 (31.1)	16 (27.6)	
Severe sepsis	120 (10.8)	15 (6.9)	90 (10.8)	15 (25.9)	
Septic shock	179 (16.2)	16 (7.4)	140 (16.8)	23 (39.7)	
At the second week of ICU stay					<0.001
No sepsis	570 (51.4)	152 (70.6)	408 (48.9)	10 (17.2)	
Sepsis	287 (26.0)	37 (17.2)	233 (27.9)	18 (31.0)	
Severe sepsis	103 (9.3)	13 (6.0)	79 (9.4)	12 (20.7)	
Septic shock	147 (13.2)	13 (6.0)	114 (13.6)	18 (31.0)	
Abdominal surgery, no. (%)	217 (19.6)	35 (16.3)	153 (18.3)	29 (50.0)	<0.001
Surgical procedures, no.					<0.001
None	645 (58.3)	141 (65.6)	481 (57.7)	23 (39.7)	
One	326 (29.4)	61 (28.4)	250 (30.0)	15 (25.9)	
Two or more	136 (12.3)	13 (5.0)	103 (12.4)	20 (34.5)	
Secondary peritonitis, no. (%)	69 (6.2)	9 (4.2)	45 (5.4)	15 (25.9)	<0.001
Underlying illnesses, no. (%)					
Neurologic disease	229 (20.7)	50 (23.3)	174 (20.9)	5 (8.6)	0.049
Trauma	204 (18.4)	43 (20.0)	153 (18.3)	8 (13.8)	0.553
Diabetes mellitus	190 (20.1)	36 (20.7)	142 (19.6)	12 (24.0)	0.738
Chronic obstructive pulmonary disease	172 (15.5)	38 (17.7)	118 (14.1)	16 (27.6)	0.015
Heart failure	97 (8.8)	19 (8.8)	70 (8.4)	8 (13.8)	0.372
Chronic renal failure	60 (5.4)	10 (4.7)	46 (5.5)	4 (6.9)	0.775
Acute coronary syndrome	52 (4.7)	17 (7.9)	34 (4.1)	1 (1.7)	0.033
Chronic liver failure	46 (4.2)	9 (4.2)	36 (4.3)	1 (1.7)	0.633
Hematologic malignancy	12 (1.1)	3 (1.4)	9 (1.1)	0	0.660
Risk factors, no. (%)					
Urinary catheter	1094 (99.0)	209 (97.7)	828 (99.4)	57 (98.3)	0.063
Central venous catheter	1082 (97.8)	210 (97.7)	814 (97.7)	58 (100.0)	0.507
Mechanical ventilation	1004 (90.8)	170 (79.4)	777 (93.2)	57 (98.3)	<0.001
Broad-spectrum antibiotics	977 (88.6)	166 (77.6)	755 (90.7)	56 (98.2)	<0.001
Arterial catheter	883 (80.1)	158 (74.2)	672 (80.9)	53 (91.4)	0.008
Enteral nutrition	851 (76.9)	146 (67.9)	667 (80.0)	38 (65.5)	<0.001
Total parenteral nutrition	455 (41.1)	73 (34.0)	336 (40.3)	46 (79.3)	<0.001
Corticosteroids	312 (28.6)	47 (22.1)	249 (30.3)	16 (27.6)	0.058
Renal replacement therapy	141 (12.7)	18 (8.4)	103 (12.4)	20 (34.5)	<0.001
Noninvasive ventilation	127 (11.5)	22 (10.2)	98 (11.8)	7 (12.1)	0.815

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IC, invasive candidiasis; ICU, intensive care unit; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

^aMedian (25th–75th percentiles).

RESULTS

Of the initial 1,205 eligible patients, 85 (7.1%) were excluded because of inadequate data collection and 13 because of life expectancy of less than a week at study entry (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score >35)

(Fig. 1). Therefore, the study population consisted of 1,107 patients, 67.3% men, with a mean (SD) age of 60 (17.1) years. The mean (SD) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score at ICU admission was 18.4 (7.0), and the median (range) Sequential Organ Failure Assess-

ment score 7 (4–9). The reason for ICU admission was medical in 48.7% of patients, surgical in 34.9%, and trauma in 16.4%. The median (range) length of ICU stay was 17 (12–29) days, and the median length of hospital stay was 37 (23–60) days. ICU and hospital mortality rates

Table 2. Incidences of invasive candidiasis/*Candida* species colonization during the study

	Week			
	2	3	4	5
Patients (n)	1107	652	378	252
New cases of invasive candidiasis	33	16	3	6
Incidence rate of invasive candidiasis (95% CI)	2.98 (1.97–3.98)	2.56 (1.32–3.80)	0.86 (0–1.82)	2.61 (0.55–4.67)
Accumulated cases of invasive candidiasis	33	49	52	58
New cases of <i>Candida</i> species colonization	734	75	18	7
Accumulated cases of <i>Candida</i> species colonization	734	809	827	834

CI, confidence interval.

were 21.7% and 30.5%, respectively. Table 1 provides baseline characteristics of participants.

There were 215 (19.4%) patients in the neither colonized nor infected group, 834 (75.3%) in the *Candida* species colonization group, and 58 (5.2%, 95% CI 3.9–6.6%) in the IC group. At the second week after ICU admission, *Candida* species colonization was detected in 734 (66.3%) patients. Most cases of IC (84.4%) were detected between the second and third weeks of ICU stay. The incidence of *Candida* species colonization and IC throughout the study weeks is shown in Table 2. The maximum Sequential Organ Failure Assessment score before the development of invasive fungal infection was significantly higher in the IC group than in the remaining groups ($p < 0.001$) (Table 1). Patients diagnosed as surgical at ICU admission, particularly those who had abdominal surgery or peritonitis, showed a significantly higher rate of IC compared with the remaining groups. Furthermore, the rate of IC was significantly higher in the patients who underwent two or more surgical procedures compared with those who underwent one or did not have surgery ($p < 0.001$). *Candida* species multifocal colonization was significantly higher in patients with IC than in colonized patients ($p = 0.006$). The percentage of patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock was also significantly higher in the group of IC ($p < 0.001$) (Table 1).

Of the 58 patients with IC, 37 developed candidemia (catheter-related candidemia in eight), 19 peritonitis, one chorioretinitis, and one candidemia and peritonitis concomitantly. Unifocal colonization was documented in four cases (candidemia two, peritonitis two, catheter-related candidemia one) and multifocal colonization in 53 (candidemia 27, peritonitis 17, catheter-related candidemia seven, chorioretinitis one, candi-

Table 3. Risk for death according to colonization and infection status (n = 1107)

Patient Group	Nonsurvivors		
	No.	Mortality Rate (%) ^a	Relative Risk (95% CI)
No colonized or unifocal, n = 418	108	25.8	1
Multifocal, n = 631	201	31.9	1.23 (1.01–1.50)
<i>Candida</i> species infection, n = 58	30	51.7	2.00 (1.49–2.69)

CI, confidence interval.

^a $p < 0.001$, linear association test.

demia and peritonitis concomitantly one).

Forty-nine (84.4%) patients received antifungal treatment. The median (range) time elapsed between ICU admission and administration of antifungals was 17.3 (11.1–24.7) days. As shown in Table 3, the mortality rate in patients with IC (51.7%) and multifocal colonization (31.9%) was significantly higher than in patients neither colonized nor infected or with unifocal colonization ($p = 0.001$).

IC According to Candida Score, Colonization Index, and Antifungal Treatment. In the group of 892 patients with *Candida* species colonization or IC, 565 had a CS <3 and 327 a CS ≥3. Thirteen of 565 patients with a CS <3 developed IC (incidence rate 2.3%) and 45 of 327 patients with CS ≥3 developed IC (incidence rate 13.8%). There was a statistically significant ($p \leq 0.001$) linear association between increasing values of CS and the rate of IC (Table 4). The incidence rates of IC according to the colonization index were 3.9% (16 of 411 patients) in the group of <0.5 and 8.7% (42 of 481 patients) in the group of ≥0.5. As shown in Table 5, CS had significantly better results when compared with the colonization index in all studied variables. The RR was 5.98 (95% CI 3.28–10.92) for a CS ≥3 compared with 2.24 (95% CI 1.28–3.93) for a colonization index ≥0.5.

The distribution of patients with *Candida* species colonization and IC according to treatment with antifungal agents and grouped by results of the CS is shown in Table 6. The expected number of patients who would develop IC, without treatment assuming the same risk as those treated with antifungals was 0 for those with a CS <3 and 6.50 for those with a CS ≥3. Therefore, the sum of 6.50 to the 45 patients with true IC and CS ≥3 would result in a total expected number of 51.5 (15.7%), with a RR for developing IC without antifungal treatment among *Candida* species-colonized patients of 6.83 (95% CI 3.81–12.45), which was even higher than the obtained RR of 5.98.

Abdominal Surgery, IC, and CS. Of the 892 patients with *Candida* species colonization or IC, 182 underwent abdominal operations. In patients with CS <3, the presence of abdominal surgery for predicting IC was irrelevant (1.9% vs. 2.3%, $p = 0.85$). Similar findings were obtained in patients with CS = 3 (12.5% vs. 5.9%, $p = 0.14$). However, in patients with CS >3, abdominal surgery significantly predicted IC (30.3%, 95% CI 19.2–41.4%) compared with nonabdominal surgery (11.5%, 95% CI 5.1–17.8%) ($p = 0.003$). Table 7 shows the discriminating value of variables defined in the CS for candidemia and *Candida* peritonitis.

Number Needed to Predict One Infection. The number of patients to be included to predict one infection attribut-

able to the increase of the CS was 8.7 compared with 20.8 when the colonization index of Pittet et al (13) was applied (Table 8).

Serologic Biomarkers. Of a total of 240 patients with *Candida* species colonization or invasive fungal infection in whom (1-3)-beta-D-glucan serum levels were measured, 18 developed IC. The area under the ROC curve of (1-3)-beta-D-glucan was 0.709 (95% CI 0.591–0.828). For a cutoff point of 75 pg/mL, the sensitivity was 77.8% (95% CI 58.6–97%).

Table 4. Rates of invasive candidiasis according to the *Candida* score

Cutoff Value	Incidence Rate (%) (95% CI)	Relative Risk (95% CI)
<3	2.3 (1.1–3.5)	1
3	8.5 (4.2–12.7)	3.7 (1.8–7.7)
4	16.8 (9.7–23.9)	7.3 (3.7–14.5)
5	23.6 (12.4–34.9)	10.3 (5.0–21.0)

CI, confidence interval.

and the specificity was 52.7% (95% CI 46.1–59.3%). In the group of patients with (1-3)-beta-D-glucan levels <75 pg/mL, there were four cases of IC (incidence rate 3.3, 95% CI 0.12–6.49) compared with 14 among those with (1-3)-beta-D-glucan levels ≥75 pg/mL (incidence rate 11.8, 95% CI 6.0–16.6) (RR = 3.6, 95% CI 1.21–10.5). The contribution of CS and (1-3)-beta-D-glucan for discriminating between *Candida* species colonization and IC was assessed using a logit model. Both CS and (1-3)-beta-D-glucan were independent predictors of IC, with an odds ratio of 1.535 (95% CI 1.016–2.317) for CS and odds ratio of 1.004 (95% CI 1.0–1.007) for serum levels of (1-3)-beta-D-glucan (per unit value).

Of a total of 323 patients with *Candida* species colonization or IC in whom anti-*Candida* antibodies were determined, 18 (7.8%) developed IC. For a cutoff of 9 IU/L, there were no statistically significant differences in the rates of IC ($p = 0.438$).

Anatomic Site of Candida Species Colonization and Risk for IC. A total of 4198 surveillance fungal cultures collected from five anatomic sites were analyzed. The RR for IC was significantly higher in patients with positive surveillance cultures of feces or rectal swabs compared with those with negative cultures (7.5% vs. 3.2%, $p = 0.019$) and in patients with positive urine cultures compared with those with negative urine cultures (9.2% vs. 5.2%, $p = 0.032$) (Table 9).

Different Weight of the Components of the CS. The different weight of the components of the CS assessed by the area under the ROC curve resulting from exclusion of each component is shown in Table 10. Total parenteral nutrition showed the highest weight followed by sepsis, multifocal colonization, and initial surgery.

DISCUSSION

This prospective study confirms the reliability of a CS <3 for discriminating between *Candida* species colonization and IC in non-neutropenic critically ill patients, providing the basis for accurately selecting patients who would benefit from early antifungal treatment. The present findings should be interpreted taking into account the characteristics of the study design, including a length of ICU stay of at least 7 days, and the fact that neither colonized patients nor those treated with antifungals during the first 7 days of ICU admission were studied. The study, however, was performed in condi-

Table 5. *Candida* score vs. colonization index discriminatory power

	<i>Candida</i> Score ≥3 (95% CI)	Colonization Index ≥0.5 (95% CI)
Area under ROC curve	0.774 (0.715–0.832)	0.633 (0.557–0.709)
Sensitivity	77.6 (66.9–88.3)	72.4 (60.9–83.9)
Specificity	66.2 (63.0–69.4)	47.4 (44.0–50.8)
Predictive positive value	13.8 (10.0–17.5)	8.7 (6.2–11.3)
Predictive negative value	97.7 (96.4–98.9)	96.1 (94.2–98.0)
Relative risk for invasive candidiasis	5.98 (3.28–10.92)	2.24 (1.28–3.93)

ROC, receiver operating characteristics; CI, confidence interval.

Table 6. Distribution of patients according to antifungal treatment and estimation of invasive candidiasis in *Candida* species colonized patients

<i>Candida</i> Score/Colonization Index (CI)	Antifungal Treatment	Invasive Candidiasis	<i>Candida</i> Species Colonization	Percentage of Patients Who Would Develop Invasive Candidiasis Without Treatment	Expected Number of Invasive Candidiasis ^a
<3	Yes	13	70	0/482 (0%)	0 0
No	0	482			
3	Yes	11	40	3/113 (2.6%)	1.04 6.50
	No	3	111		
4	Yes	15	37	3/55 (5.5%)	2.03
	No	3	52		
5	Yes	10	24	3/21 (14.3%)	3.43
	No	3	18		
<3 (n = 565)	Yes	13 ^b			
	No	0			
≥3 (n = 327)	Yes	36 ^c			
	No	9 ^c			
CI <0.5 (n = 411)	Yes	13			
	No	6			
CI ≥0.5 (n = 481)	Yes	36			
	No	6			

^aAssuming the same risk than in patients treated with antifungals; ^bcandidemia two, peritonitis one; ^ccandidemia 26, peritonitis 17, candidemia + peritonitis one, chorioretinitis one.

tions of daily practice and included a large group of non-neutropenic critically ill patients. A prospective, randomized, controlled trial treating or not treating the patients with antifungals, whether they had a CS <3 or ≥3 was not conducted for ethical reasons. Instead, we decided to perform an observational study and selected a trial size to demonstrate that in a cohort of *Candida* species-colonized non-neutropenic critically ill patients with a CS <3, the rate of IC would be <5%. In fact, only 13 (2.3%) of 565 *Candida*-colonized patients with a CS <3 developed IC. However, their attending physician indicated antifungal treatment in all of them, despite having a CS <3. In fact, a non-neutropenic critically ill adult patient with a particular clinical condition (e.g., sepsis) and a *Candida*

score ≥3 is a firm candidate to receive antifungal therapy.

A significant linear association between increasing values of CS and the rate of IC was a significant finding of the study. The RR of developing an invasive fungal infection ranged between 3.7 and 10.3 when the CS was between 3 and 5, and it was 5.98 when it was ≥3. Although the sensitivity and specificity that we found for a cutoff point of CS = 3, 77.6% vs. 61% and 66.2% vs. 86%, respectively, were different from those in our previous retrospective study (15), the CS eventually has been prospectively validated in different conditions (improvement in diagnostic, supportive and therapeutic measures in the critically ill, particularly in relation to fungal infections, introduction of new antifungals, etc.) than in

those in the late 1990s when data from the Estudio de Prevalencia de CANDidiasis study were collected.

Different prediction rules based on a variety of risk factors for invasive candidemia, including *Candida* species colonization, have been reported (13). However, there are authors who consider it controversial to define colonization as a risk factor for IC, most probably because a large multicenter study failed to show a significant association between *Candida* colonization and invasive fungal infection (24). It should be noted that in an attempt to create a rule that would identify early antifungal treatment after ICU admission in those patients at increased risk of developing IC and trying to avoid undue laboratory burdens or substantial losses of time or cost both for patients and the hospital, these authors deliberately excluded multifocal colonization from their prediction rules (10). In contrast, we consider multifocal colonization as an important independent risk factor for IC. In the previous study (15), and in the current investigation, multifocal colonization was a clinically relevant condition, which was present before the development of IC and being one of the four risk factors chosen in the multivariate analysis. It was decided to compare CS with the colonization index because this index is still currently used to identify patients who would benefit from early preemptive or empiric antifungal treatment (25–27). In this study, CS had significantly better area under the ROC curve, sensitivity, specificity, predictive positive and negative values, and RR to predict IC than colonization index (13). This illustrates to which extent colonization density *per se* should not trigger antifungal administration. To this point of view, the implementation of the CS in

Table 7. Discriminating value of variables of the CS for candidemia and peritonitis

Factor	Invasive Candidiasis			
	Peritonitis	Candidemia	p	OR (95% CI)
Sepsis, no. (%)	11 (55.0)	24 (64.9)	0.465	
Multifocality; n (%)	18 (90.0)	34 (91.9)	0.810	
Total parenteral nutrition, no. (%)	19 (95.0)	26 (70.3)	0.029	8.0 (1.0–67.7)
Surgery, no. (%)	18 (90.0)	16 (43.2)	0.001	11.8 (2.4–58.5)
Abdominal surgery, no. (%)	18 (90.0)	11 (29.7)	<0.001	21.3 (4.2–107)

CS, *Candida* score; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Table 8. Number of patients needed to predict an invasive candidiasis

	Colonized and Invasive Candidiasis (No. Patients)	Invasive Candidiasis No. (%)	Patients to be Included ^a
<i>Candida</i> score <3	565	13 (2.3)	8.7
<i>Candida</i> score ≥3	327	45 (13.8)	
Colonization index <0.5	411	16 (3.9)	20.8
Colonization index ≥0.5	481	42 (8.7)	

^aNumber of patients with *Candida* score ≥3 to predict one infection attributable to the increase of the score.

Table 9. Association between anatomic site of *Candida* colonization and invasive candidiasis

Colonization Sites	Anatomic Site (Colonized Before Invasive Candidiasis)	Invasive Candidiasis					Relative Risk (95% Confidence Interval)	
		C	P	C+P	Co	Total		
Feces or rectal swabs	Yes (n = 626)	33	13	0	1	47 (7.5)	0.019	2.33 (1.12–4.85)
	No (n = 248)	3	4	1	0	8 (3.2)		
Urine	Yes (n = 228)	17	4	0	0	21 (9.2)	0.032	1.76 (1.05–2.97)
	No (n = 651)	19	13	1	1	34 (5.2)		
Respiratory	Yes (n = 469)	21	13	1	1	36 (7.7)	0.119	1.55 (0.89–2.72)
	No (n = 344)	13	4	0	0	17 (4.9)		
Oropharynx or stomach	Yes (n = 717)	33	17	0	1	51 (7.1)	0.610	1.42 (0.36–5.63)
	No (n = 40)	1	0	1	0	2 (5.0)		
Skin	Yes (n = 265)	15	5	0	1	21 (7.9)	0.265	1.34 (0.80–2.25)
	No (n = 610)	22	13	1	0	36 (5.9)		

C, candidemia; P, peritonitis; Co, chorioretinitis.

Table 10. Different weight of the components of the CS: areas under the ROC curves resulting from excluding each variable from the CS

Factor	Area Under ROC Curve (95% Confidence Interval) ^a
Total parenteral nutrition	0.735 (0.671–0.800)
Sepsis	0.737 (0.676–0.798)
Multifocal colonization	0.755 (0.690–0.820)
Initial surgery	0.760 (0.703–0.817)

ROC, receiver operating characteristics; CS, *Candida* score.

^aThe area under the ROC curve for the CS is 0.774 (95% confidence interval 0.715–0.832).

the daily practice could lead to a substantial decrease of antifungal prescriptions in the ICU setting. To routinely perform cultures of a few selected body sites, on a weekly basis for example, could be helpful. In addition, species identification could guide the choice of antifungal drugs if preemptive therapy is required. Nevertheless, the clinical relevance and cost effectiveness of such a policy should be evaluated.

On the other hand, we consider that the assessment of colonization status does not constitute such an undue additional microbiology laboratory and cost burden because nearly all of our patients have, for their high risk to develop bacterial nosocomial infections, several urinary and respiratory tract cultures collected after the first week of ICU admission. These cultures by themselves, together with ostomy/rectum samples, have been recently described to be significant risk factors for IC in surgical critically ill patients (28), and many times they will suffice to diagnose multifocal colonization. Our own data support the impact of rectal and urinary cultures to identify patients at risk, although only multifocal colonization was an independent risk factor for IC. Eventually, only in a few number of patients, gastric or pharyngeal aspirates, rectal swabs or skin cultures will be necessary to be assessed to diagnose multifocal colonization. The workload for the laboratory and the significant increment of direct costs associated with surveillance cultures are counterbalanced by savings in antifungal treatment with the use of the CS. In the 327 colonized patients with CS ≥ 3 , the incidence of IC was 13.8% (45 patients), which increases to 15.7% (51 patients)

when the number of IC avoided in *Candida*-colonized patients with the use of antifungal treatment was considered. In contrast, in the 565 colonized patients with CS < 3 , the incidence of IC was 2.3% (13 patients), and it was expected that none of the colonized patients would receive antifungal agents. Therefore, the RR of developing IC in colonized patients with CS ≥ 3 without antifungal treatment would be 6.83 compared with the obtained RR of 5.98, enhancing the discriminating capacity of the CS. Furthermore, it is interesting to note that the number of patients needed with CS ≥ 3 to predict an episode of IC is almost two times lower than that with the application of the colonization index.

It is well known that critically ill surgical patients, mainly those undergoing digestive procedures, have a significantly increased risk of developing *Candida* bloodstream infections (1, 24, 29). Prophylactic antifungal treatment is frequently used in these high-risk ICU populations (25, 30–32). For this reason, we tested whether abdominal surgery could improve the discriminating capacity of CS. As expected, the presence of this variable significantly increased the risk of developing IC, especially in patients with CS ≥ 3 .

Serologic tests from fungal wall elements do have varying sensitivities and specificities, and they have been considered of limited value to diagnose IC (33). However, recently, early results of an assay to measure the serum (1–3)-beta-D-glucan, also derived from fungal cell walls, have been found to be a promising tool to diagnose invasive fungal infections, most of them being IC (34). In our prospective series of 240 patients, IC was documented in only 18. Our rate of IC was much lower than that reported by Ostrosky-Zeichner et al (34), probably because patients with hematologic neoplasms or transplant recipients were not included in our study. However, (1–3)-beta-D-glucan assay showed a sensitivity of 77.8% for a cutoff value of 75 pg/mL, which is similar to 78.3% sensitivity found in the study of Ostrosky-Zeichner et al (34), using a cutoff value of 80 pg/mL. The specificity of 52.7% found in our series was much lower than the specificity above 90% found by these authors. When the combination of (1–3)-beta-D-glucan and CS was assessed, both markers were independent predictors of IC. This capacity of selection may be further improved in patients with abdominal sur-

gery. To our knowledge, there is only one study assessing the contribution of (1–3)-beta-D-glucan for selecting surgical patients with *Candida* colonization who would benefit from empiric antifungal therapy (35). In this study, of the 32 patients positive for alpha-D-glucan, 15 (46.9%) responded to the empiric therapy; only 9% of those who were negative responded ($p < 0.01$). In the multiple logistic regression analysis, being positive for alpha-D-glucan was a significant factor predicting response, with an adjusted odds ratio of 12.9 in patients with *Candida* colonization (95% CI 2.07–80.73) ($p < 0.01$). In addition, the number of sites colonized with *Candida* species was a significant factor predicting response, with an estimated exposure odds ratio of 7.57 for those who were colonized at three or more sites compared with those colonized at one site (95% CI 1.20–47.70) ($p = 0.031$). The present data, although preliminary, emphasize the clinical usefulness of combining CS and serum levels of (1–3)-beta-D-glucan to differentiate between colonization and proven candidal infection, which, in turn, may eventually contribute to reduce the morbidity and mortality rates of IC. However, a new prospective study is required to demonstrate this finding.

Finally, in the current study, determination of anti-*Candida* antibodies was not a useful assay to identify patients at risk for IC. In this respect, our findings are not consistent with the study of Philip et al (20) in which sensitivities and specificities around 75% in an immunocompetent group of patients were reported.

CONCLUSIONS

In the present cohort of non-neutropenic *Candida* species–colonized patients with a minimum length of ICU stay of 7 days, the rate of IC among patients with CS < 3 and not treated with antifungal agents was 2.3% and, therefore, not exceeding the pre-established incidence of 5%. This finding provides evidence of the clinical relevance of the CS < 3 vs. ≥ 3 for discriminating between colonization and IC in non-neutropenic ICU patients and supports the interest to test the use of CS for guiding the eventual start of empiric antifungals.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance.

Members and participating centers of the CAVA Study Group; B. Galván, F. Mariscal, and J. García (Hospital Universitario La Paz, Madrid); A. Blanco and M. A. Álvarez Fernández (Hospital Central de Asturias, Oviedo); C. Balasini and S. Mestroni (Hospital Interzonal General de Agudos San Martín de la Plata, Argentina); A. Utande and A. Rezusta (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza); F. J. González and E. Cuchi (Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona); M. A. Blasco-Navalproto and M. S. Cuétara (Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid); C. León, L. Pérez, C. Martín de la Escalera and C. Castro (Hospital Universitario de Valme, Sevilla); M. J. López and C. Labayru (Hospital General Yagüe, Burgos); A. C. Caballero and I. Ramírez de Ocáriz (Hospital Virgen de la Concha, Zamora); N. Carrasco and B. Buendía (Hospital de la Princesa, Madrid); P. Garro and C. Martí (Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona); M. J. Broch and J. Prat (Hospital de Sagunto, Sagunto, Valencia); P. Olaechea and M. J. López (Hospital de Galdakao, Galdakao, Bizkaia); L. Álvarez, M. Solla and D. Velasco (Hospital Juan Canalejo, La Coruña); L. Tamayo and E. Álvarez (Complejo Hospitalario de Palencia, Palencia); P. Luque and J. Gil (Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza); F. Álvarez-Lerma and M. Salvadó (Hospital Universitari del Mar, Barcelona); S. Ruiz, M. A. Hernández and A. Bordes (Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria); MA. Herranz and A. Gómez (Hospital Rio Hortega, Valladolid); F. Martín and L. M. Ruiz Velasco (Clínica Moncloa, Madrid); O. Rodríguez and C. Gimeno (Hospital Clínico Universitario, Valencia); R. Zaragoza and J. J. Camarena (Hospital Dr. Peset, Valencia); A. Martínez and A. Menasalva (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia); L. de Janon and S. Arcieri (Hospital Universidad Abierta Interamericana-UAI, Buenos Aires, Argentina); M. Nieto and P. Merino (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); J. Ballus and J. Ayats (Hospital de Bellvitge, Barcelona); J. R. Iruretagoyena and M. Alkorta (Hospital de Cruces, Bilbao); J. Luna and M. Pérez (Hospital Verga de la Cinta, Tortosa); J. Garnacho, J. A. Márquez and M. Ruiz (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); R. M. García and M. I. Blanco (Hospital de

Cabueñas, Gijón); G. González and R. Blázquez (Hospital Morales Meseguer, Murcia); L. Vetere and M. R. Marcato (Hospital Vélez Sarsfield, Buenos Aires, Argentina); J. C. Pozo and M. C. Gamero (Hospital Reina Sofía, Córdoba); E. Maraví and X. Beristain (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); J. Almirall and G. Sauca (Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona), Spain; and P. E. Charles (Hôpital Le Bocage, Dijon), France.

REFERENCES

- Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133–163
- Garey KW, Rege M, Pai MP, et al: Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25–31
- Xie GH, Fang XM, Fang Q, et al: Impact of invasive fungal infection on outcomes of severe sepsis: A multicenter matched cohort study in critically ill surgical patients. *Crit Care* 2008; 12:R5; doi: 10.1186/cc6766
- Olaechea PM, Palomar M, León-Gil C, et al: Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:323–330
- Hof H: Will resistance in fungi emerge on a scale similar to that seen in bacteria? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:327–334
- Charles PE, Dalle F, Aube H, et al: *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: A prospective study. *Intensive Care Med* 2005; 31:393–400
- Eggimann P, Carbino J, Pittet D: Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:685–702
- Alvarez-Lerma F, Palomar M, León C, et al: Fungal colonization and/or infection in intensive care units: Multicenter study of 1,562 patients. [article in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:161–166
- Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH: Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: An approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005; 43:235–243
- Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al: Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:271–276
- Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, et al: Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31:752–757
- Ibáñez-Nolla J, Nolla-Salas M, León MA, et al: Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004; 48:181–192
- Pittet D, Monod M, Suter PM, et al: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220:751–758
- Jordà-Marcos R, Álvarez-Lerma F, Jurado M, et al: Risk factors for candidaemia in critically ill patients: A prospective surveillance study. *Mycoses* 2007; 50:302–310
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al: A bedside scoring system (“*Candida* score”) for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34:730–737
- Maki DG, Weise CE, Sarafin HW: A semi-quantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296:1305–1309
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–710
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 Crit Care Med/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530–538
- Philip A, Odabasi Z, Matiuzzi G, et al: Syscan3, a kit for detection of anti-*Candida* antibodies for diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4834–4835
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al: Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249–1272
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7–14
- Rodríguez-Adrián LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, et al: Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: Frequency, natural history, and etiology. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:187–202
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al: Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 33:177–186
- Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al: Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2443–2449
- Eggimann P, Pittet D: Postoperative fungal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7(Suppl 2):S53–S56
- Agvald-Öhman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, et al: Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: *Candida* colonization index, risk fac-

- tors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis* 2008; 40:145–153
28. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, et al: The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 293–301
 29. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr, et al: Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:244–251
 30. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, et al: Antifungal prophylaxis with azoles in high risk, intensive care unit patients: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Crit Care Med* 2006; 34:1216–1224
 31. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al: Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1066–1072
 32. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al: Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Am Surg* 2001; 233:542–548
 33. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU: Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:103; doi: 10.1186/1471-2334/7-103
 34. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al: Multicenter clinical evaluation of the (1→3) β-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41:654–659
 35. Takesue Y, Kakehashi M, Ohge H, et al: Combined assessment of beta-D-glucan and degree of candida colonization before starting empiric therapy for candidiasis in surgical patients. *World J Surg* 2004; 28: 625–630

Mortalidad atribuible a la Candidemia:

La candidemia y la CI son factores independientes de mortalidad y morbilidad tanto en el paciente inmunocomprometido como en el paciente crítico no neutropénico con una tasa de mortalidad cruda y atribuible del 40-60% y 20-40% respectivamente (28, 29, 40-44). Para algunos autores, como muestra el estudio de Gudlaugsson *et al.* (44), la mortalidad atribuible a la candidemia no ha variado significativamente en los últimos 15 años mientras que para otros autores la tasa de mortalidad atribuible siguen siendo incierta (31, 43, 45). Asimismo, con la reciente introducción de nuevos agentes antifúngicos, varios ensayos clínicos han observado una reducción de la mortalidad tanto a corto plazo (fin de tratamiento) como largo plazo (fin de seguimiento), siendo ésta del 15-20% y de 30-40% respectivamente (46-51). Sin embargo, la elevada mortalidad de la candidemia no parece estar relacionada con un incremento de la resistencia antifúngica. Del mismo modo, otro estudio multicéntrico encontró que la candidemia por *C. albicans* sigue siendo la más frecuente con tasas muy bajas de resistencia a fluconazol; según estos autores tampoco parece que el uso generalizado a partir de los años 80 del fluconazol o preparaciones lipídicas de anfotericina B hayan tenido impacto alguno sobre la mortalidad cruda o atribuible de la candidemia (44, 138) . Por otra parte, recientemente se ha publicado un estudio estadounidense donde la tasa de mortalidad asociada a la candidiasis invasiva se ha reducido levemente(139).

Como ya hemos comentado anteriormente, *Candida albicans* sigue siendo la especie más frecuentemente aislada pero con un incremento cada vez mayor de especies no-albicans con la consecuente variación de la susceptibilidad antifúngica. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (Infectious Disease Society of America: IDSA) publica regularmente unas recomendaciones para el tratamiento correcto de las candidemias (140, 141). Patel M. *et al* (142), evaluó el impacto que presentaba el seguimiento de las guías IDSA sobre la mortalidad en pacientes con candidemia. Según este estudio variaciones en el seguimiento de estas guías se asociaba con un incremento de la mortalidad (24% vs 57%, p=0.003), asimismo la interconsulta con un infectólogo mejoraba el pronóstico con una reducción de la mortalidad (18% versus 39%, p=0.01). Uno de los aspectos importantes de estas recomendaciones es la retirada de los CVCs en los pacientes con candidemia, dado que la demora en la retirada de los catéteres endovasculares también se relaciona con un incremento de la mortalidad (143-147).

A pesar de la elevada mortalidad cruda de la candidemia sigue existiendo controversia sobre su mortalidad atribuida. Esto es debido a que generalmente la infección por *Candida spp.* se produce en pacientes con múltiples factores de riesgo y patologías graves, de modo que resulta difícil distinguir la mortalidad atribuida a la candidemia de la causada por la enfermedad subyacente. De aquí el interés de los estudios caso-controles en los cuales la mortalidad atribuible se obtiene tras emparejar y ajustar por las variables de confusión. Aún con ello parece prácticamente imposible realizar

un emparejamiento por todos aquellos factores que potencialmente pueden influir en la mortalidad. Una limitación importante es el aspecto retrospectivo de muchos de los estudios y el haber obtenido esos casos y controles de base de datos ya existentes en los programas de epidemiología hospitalaria o base de datos de microbiología que no fueron diseñados exclusivamente a tal fin. Las variables para el emparejamiento se realiza basado principalmente en la enfermedad de base y en la comorbilidad y no en los scores de gravedad. En los pocos estudios donde se realiza un emparejamiento considerando los índices de gravedad que presentan los casos y controles, éste está calculado a su ingreso hospitalario o al ingreso en UCI. Dicha gravedad varía sustancialmente durante su estancia, siendo diferente en el momento del desarrollo de la candidemia, por lo que el emparejamiento de los controles a cada uno de esos casos puede ser inadecuado como consecuencia de la variación constante de las variables fisiológicas de gravedad (148). Por otra parte la heterogeneidad de los diferentes estudios en cuanto a la población, definiciones y criterios de emparejamiento dificulta aún más las conclusiones de estos estudios o la realización de metaanálisis. Aún con estas limitaciones en los estudios de caso-control o de cohortes emparejadas la mortalidad atribuible representa el impacto global en el pronóstico del paciente con candidemia.

En el estudio CAVA se procedió a determinar la mortalidad atribuible a la candidemia usando el análisis de emparejamiento mediante “propensity score” para el control de las variables confundidoras asociadas a la candidemia. Para ello, la probabilidad de adquisición de candidemia durante

el ingreso en UCI (“propensity score” o índice de propensión) fue estimada mediante un modelo de regresión logística derivada de las características del paciente que incluían las variables demográficas, estancia en UCI, índices de gravedad, comorbilidad y factores de riesgo, consiguiendo una alta capacidad de discriminación ($AUC=0.902$; $p<0.001$). A continuación, a cada paciente con candidemia, se le asignaron los dos pacientes controles con el “propensity score” más cercano basado en la distancia de Mahalanobis (Ver Anexo: Emparejamiento por el propensity score basado en la distancia de Mahalanobis , Macros SAS System Progam). La eficacia del “propensity score” se valoró mediante las diferencias estandarizadas (DE) antes y después del emparejamiento (Tabla 8). La mortalidad cruda en los pacientes con y sin candidemia en las muestras emparejadas se comparó mediante el test de McNemar. Finalmente se determinó la mortalidad atribuible a la candidemia mediante regresión logística condicionada y ajustada por aquellas variables que aún presentaron cierto desajuste definido como una $DE > 10\%$ y con relevancia clínica. En el global de la muestra, la mortalidad cruda intra-UCI de los pacientes con candidemia fue del 52,6 % (20/38) frente al 20,6 % (220/1069) de pacientes sin candidemia ($p <0,001$), y la mortalidad cruda hospitalaria fue del 55,3% (21/38) frente al 29,6% (314/1069) respectivamente ($p=0.01$). En las muestras emparejadas, la mortalidad cruda intra-UCI fue 51,4% vs 37,1% (OR 1,82;IC 0,78-4,23; $p=0,16$) y la hospitalaria 54,3% vs 50% (OR 1,18;IC 0,53-2,64; $p=0.68$). Tras el control de la confusión residual mediante regresión logística condicional, el riesgo de morir atribuible a la candidemia tanto intra-UCI

como hospitalaria fue OR 2.83 (0.81-9.81; p=0.102) y OR 1.25 (IC 95%, 0.38-4.08; p=0.716) respectivamente (Tabla 62-Tabla 63).

Tabla 62: OR de mortalidad en UCI para candidemia

	OR	IC 95%	Valor de P
1. Test de McNemar	1.57	0.56 – 4.78	0.346
1. Regresión logística condicional	1.82	0.78 – 4.23	0.162
2. Regresión logística condicional ajustada*	2.83	0.81 – 9.81	0.102

Tabla 63: OR de mortalidad hospitalaria para candidemia.

	OR	IC 95%	Valor de P
1. Test de McNemar	0.91	0.35 – 2.36	0.827
1. Regresión logística condicional	1.18	0.53 – 2.64	0.683
2. Regresión logística condicional ajustada*	1.25	0.38 – 4.08	0.716

Por tanto, en nuestro estudio la candidemia en el paciente crítico no neutropénico no estuvo asociada a un incremento de la mortalidad intra-Uci ni hospitalaria. Estos resultados pueden deberse a una rápida detección de la infección como consecuencia de una estrecha monitorización a la que

estaban sometidos los pacientes en el protocolo CAVA, la cual incluía screening semanales de candidiasis multifocal y determinación del grado de sepsis y scores de gravedad. Ésta estrategia puede haber favorecido un diagnóstico precoz de candidemia posibilitando el inicio de un tratamiento antifúngico adecuado. Como ya hemos mencionado previamente, un retardo en el tratamiento antifúngico de más de 48 horas está asociado a un incremento de la mortalidad (149, 150). Cabe destacar que la mediana de tiempo en el inicio de tratamiento antifúngico en el estudio CAVA es de tan sólo 1 día (P25 -75: 0-4) y en todos los casos el agente antifúngico elegido era apropiado a la especie de *Candida* aislada. Todo ello pudo haber contribuido a la reducción de la mortalidad observada.

Resultados similares han sido comunicadas en un estudio realizado por Blot *et al.* (43), que sugiere que la mortalidad atribuida a la candidemia no es significativa en aquellas poblaciones con una mortalidad esperada elevada, tal como la población de UCI. De modo que ésta es consecuencia de la grave comorbilidad y de los factores de riesgo múltiples asociados a su mal pronóstico. Este estudio de cohortes retrospectivo desarrollado entre 1992 y 2000 en el Ghent University Hospital de Bélgica registró las candidemias que presentaron 73 pacientes de UCI siendo emparejados en un ratio 1:2 a 146 controles en base al APACHE II, diagnóstico principal al ingreso en UCI y días de estancia igual o superior al caso emparejado en el momento de presentar la candidemia. La incidencia de candidemia fue de 2,5 episodios por 1000 ingresos UCI. La mortalidad bruta es elevada, del 48% en los casos y del 43% de controles, siendo similar a la predicha por el

APACHE II al ingreso en UCI. La mortalidad atribuible sólo es del 5% (95% CI: -8% - 19%). El autor también concluye que la estrategia de vigilancia en forma de screenings de colonización multifocal por *Candida* y el tratamiento preventivo/anticipado en pacientes de alto riesgo (estrategias utilizadas en UCI) son claves para conseguir un tratamiento precoz y adecuado de la candidemia, lo que está estrechamente relacionado con la mortalidad (24, 151, 152). Para el autor esta es la explicación de la baja mortalidad atribuible encontrada en su estudio, de modo que el retraso en el diagnóstico y tratamiento que presentan los pacientes en planta de hospitalización convencional es parcialmente responsable del aumento de la mortalidad atribuible a la candidemia. Esto último también fue publicado por Morgan J. *et al.* (153) que observaron una reducción de la mortalidad atribuible del 31%-41% al 11%-16% en el grupo de pacientes que se consideran que han estado tratados correctamente, lo cual incluye el inicio de tratamiento antifúngico hasta 7 días después del aislamiento de *candida* en el hemocultivo. Morgan et al. (153). calcularon que asumiendo una incidencia de candidemia en USA de 8 por 10000 pacientes con una mortalidad atribuible entre 19-24%, anualmente entre 4.256 y 5.376 pacientes mueren en USA por candidemia, con un incremento del gasto hospitalario de 44 millones a 320 millones de dólares. Por todo ello se considera absolutamente justificado la implementación de medidas de vigilancia epidemiológica en los hospitales encaminadas al diagnóstico y tratamiento precoz de la candidemia. Por otra parte Morgan *et al.* obtiene

datos de múltiples instituciones y no de un solo centro lo que le proporciona una mayor validez externa.

En este sentido Zaoutis *et al.* (154) gracias al programa de “Nationwide Inpatient Sample 2000 (NIS 2000)” (7) obtuvo los datos de cerca del 28% de todas las altas hospitalarias de 28 Estados de USA. De este modo identificó 8.949 pacientes con candidemia que representan 3 episodios por 10.000 ingresos hospitalarios. La mortalidad bruta en los pacientes con candidemia era del 30,6% en comparación con el 2,3% de los que no la presentan, siendo la diferencia de mortalidad cruda del 28,3%. Realizó, entonces, un emparejamiento según el “propensity score” que tiene en cuenta las variables demográficas, comorbilidad, procedimientos y variables de relevancia clínica. Tras ajustar por este “propensity score” la mortalidad atribuible es de 14,5 % (95% CI 12,1%-16,9%) con incremento de 10,1 días de la estancia hospitalaria y de 30.331\$ de los gastos hospitalarios. Concluyó enfatizando la importancia de la profilaxis y tratamiento preventivo en pacientes de alto riesgo, como los receptores de TMO o los pacientes de cuidados intensivos, así como el desarrollo de scores predictivos para identificarlos.

El estudio de Gudlaugsson *et al.* (44) se realizó entre los años 1997 y 2001 en el hospital universitario de tercer nivel de Iowa (USA) con 813 camas, nivel 1 de “trauma center”, 72 camas de UCI y con programa de TMO y órganos sólidos. Los casos fueron todas aquellas candidemias, al menos un hemocultivo positivo, en pacientes con más de 48 horas de ingreso

hospitalario. La selección de controles se realizó en tres pasos: 1) Emparejamiento por edad \pm 10 años, sexo, días de estancia a riesgo y diagnóstico de ingreso. 2) Enfermedad de base, diagnóstico primario y secundario y procedimientos quirúrgicos basados en ICD-9 (Classification of Diseases, Functioning, and Disability) (155). 3) Cálculo basal del índice de Charlson (156) y revisión manual para elección del mejor control según la severidad y duración de la enfermedad. Se identificaron 108 casos (ratio 1:1) con incidencia de 1,4 episodios/ 10.000 pacientes-día, siendo el cuarto agente causal de fungemia y con una tasa de 5,3 episodios/ 10.000 hospitalizaciones. La mortalidad cruda fue del 61% (66/108) en los casos y del 12% (13/108) en los controles una mortalidad atribuible de 49% (IC 95% 38-60%) lo cual representa un riesgo de mortalidad (RR) del 5,1 (IC 95% 2,9-8,6). Supone un incremento de la estancia hospitalaria de 10,5 días entre los casos que sobreviven y los controles. El autor no encuentra diferencias de mortalidad según la especie de *Candida* (63 % *C. albicans*) ni la susceptibilidad de éstas a fluconazol. Tampoco observa diferencias estadísticas según el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de candidemia y el inicio de tratamiento. Tampoco facilita los datos ni realiza un subestudio por tipo de paciente, con nuestro interés especial en el paciente crítico no neutropénico. Finalmente el autor concluye que la mortalidad atribuible a la candidemia no ha variado significativamente en los últimos 15 años, comparado con el estudio de Wey *et al.* (157) realizado en el mismo centro hospitalario entre los años 1983 y 1986. Éstas observaciones son llamativas ya que cabría esperar diferencias de mortalidad asociadas ya sea con el

cambio epidemiológico de las especies de *candidas*, al cambio en las estrategias terapéuticas incluyendo el mayor uso de agentes antifúngicos profilácticos o al uso de los nuevos antifúngicos. Esto puede ser consecuencia de la mayor limitación que presenta el estudio de Gudlaugsson y Wey, esto es, el emparejamiento por la categoría diagnóstica y no por los índices de gravedad. También hemos de destacar la elevada mortalidad cruda comunicada por los autores en comparación con ensayos aleatorizados del tratamiento de candidiasis invasivas (47, 48), lo cual pone de manifiesto el posible sesgo de selección en la inclusión de pacientes en éstos estudios.

Con objeto de determinar si existe cambios en la epidemiología de la candidemia en la era post-uso del fluconazol, Puzniak *et al.* (158) realizaron un estudio caso-control con emparejamiento 1:1 en el Barnes-Jewish Hospital de St. Louis (Missouri) durante el año 2000. El emparejamiento se estableció según el diagnóstico principal, “clinical modification code”, edad ± 10 y estancia hospitalaria. Las diferencias en el porcentaje de pacientes ingresados en UCI (casos 54,7% versus controles 10,7%) y el APACHE II (casos 19,28 versus controles 15,6) eran estadísticamente significativas. La mortalidad entre los casos era del 38,7% comparada con el 4% de los controles siendo la mortalidad atribuible del 34% con un riesgo de mortalidad: OR 15,8 (IC 95% 4,55-55,02).

Resumimos en la siguiente (Tabla 64) los principales estudios de casos-controles o cohortes emparejadas que valoran la mortalidad atribuible a la candidemia:

Tabla 64: Mortalidad atribuible a la candidemia. Estudios casos-control.

Población a estudio	Selección de controles	Incidencia.	Mortalidad cruda.	Mortalidad atribuible.	Prolongación de la estancia hospitalaria.
Gudlaugsson, O., et al. <i>Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited</i> . Clin Infect Dis, 2003; 37(9): p. 1172-7	<ul style="list-style-type: none"> Hospital Universitario con 813 camas en Iowa (USA). Nivel 1 de trauma center, 72 camas de UCI con programas de TMO y órganos sólidos. 108 pacientes hospitalización (1:1 ratio). Entre los años 1997 y 2001. 	Selección de controles en tres pasos: <ol style="list-style-type: none"> Emparejamiento por edad ± 10, sexo, días de estancia a riesgo y diagnóstico de ingreso. Enfermedad de base, diagnóstico primario y secundario, procedimientos quirúrgicos basados en ICD-9. Cálculo basal de índice de Charlson y revisión manual. Cálculo basal de índice de Charlson y revisión manual. 	1,4 episodios de candidemia por 10.000 pacientes-día.	Casos 66/108 (61%) Controles 13/108 (12%)	4.9% (IC 95% 3.8-6.0%)
Blot, S.I., et al. <i>Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients</i> . Am J Med, 2002; 113(6): p. 480-5.	<ul style="list-style-type: none"> Hospital Universitario con 1060 camas en Gante (Bélgica). Total 54 camas de UCI entre UCI médica, quirúrgica, quemados, cirugía cardíaca, TMO y órganos sólidos. 73 pacientes UCI (1:2 ratio) Entre los años 1992 y 2000. 	<ol style="list-style-type: none"> Gravedad por el APACHE II score ± 1. Diagnóstico principal de ingreso UCI. Días de estancia en UCI previa a la Candidemia. 	2,5 episodios por 1000 ingresos UCI. C. albicans (70%) C. glabrata (23%)	Casos 35/73 (48%) Controles 62/146 (43%)	5% (IC 95% -8-19%)
Morgan, J., et al. , <i>Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based</i>	<ul style="list-style-type: none"> Emerging Infection Program in Connecticut and Baltimore county. Connecticut 214 pacientes con candidemia y 789 sin candidemia. 	<ul style="list-style-type: none"> Edad, año de ingreso y tipo de hospital. Diagnóstico primario y secundarios (hasta 6) al alta según ICD-9. Tiempo de estancia hospitalaria 	No publicada.	Casos: • Connecticut 90/214 (42%) • Baltimore 206/529 (39%)	11 días UCI. 13 días hospital. Entre los que reciben tratamiento NS.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

<p><i>candidemia surveillance.</i></p> <p><i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2005; 26(6): p. 540-7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Baltimore 529 pacientes con candidemia y 2065 sin candidemia. Entre 1998 y 1999 Connecticut. Entre 1998 y 2000 Baltimore. <p>Emparejamiento categorizado en tres niveles de confianza.</p>	<p>(al menos igual o superior que la estancia del caso en el momento del diagnóstico de candidemia).</p> <p>Emparejamiento categorizado en tres niveles de confianza.</p>	<p>Controles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Connecticut 182/789 (23%) • Baltimore 309/2065 (15%) 	<p>adecuado existe un incremento de la estancia entre 3-13 días y aumento gasto hospitalario de 3.000 -21.000 \$.</p>
<p><i>Zoosoutis, T.E., et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis.</i> <i>Clin Infect Dis.</i> 2005; 41(9): p. 1232-9.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nationwide Inpatient Sample 2000 (NIS 2000).7 8949 pacientes con candidemia y 17267 sin candidemia. Representa el 20% de todas las altas hospitalarias de 28 estados de USA. 	<p>Emparejamiento según un modelo de “propensity score” que tiene en cuenta las variables demográficas, comorbilidad, procedimientos y variables de relevancia clínica.</p>	<p>3 episodios por 10.000 ingresos hospitalarios.</p>	<p>Casos: 30,6 % Controles. 16,1 %. (IC 95% 12,1-16,0)</p> <p>14,5% (IC 95% 12,1-16,0)</p>
<p><i>Wey, S.B., et al. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay.</i> <i>Arch Intern Med.</i> 1988; 148(12): p. 2642-5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> University of Iowa College of Medicine, Iowa. 88 pacientes hospitalización (1:1 ratio). Entre los años 1983 y 1986. 	<p>Selección de controles en 4 pasos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad, enfermedad de base, procedimiento quirúrgicos, fecha de ingreso y sexo. 2. Días en riesgo. 3. Segundo diagnóstico y procedimiento quirúrgico. 4. Revisión de la severidad de la enfermedad. 	<p>Representa el 10% de todas las bacteriemias durante el período de estudio.</p>	<p>Casos 50/88 (57%) Controles 17/88 (19%) (IC 95% 26-49%)</p> <p>38% (IC 95% 19,5-44,3)</p> <p>RR = 2,94</p> <p>Estancia entre los supervivientes:</p> <p>Casos: 70 días.</p> <p>Controles: 40 días.</p>
<p><i>Puzniak, L., et al. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed?</i> <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2004; 25(8): p. 628-33.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Barnes-Jewish Hospital. St Louis, Missouri. 1.287 casos. 87 pacientes hospitalización (1:1 ratio). Año 2000. 	<p>Emparejamiento por diagnóstico principal, “clinical modification code”, edad ± 10 y estancia hospitalaria.</p>	<p>Casos 29/87 (38,7%) Controles 3/87 (4%)</p>	<p>34% OR=15,8 (IC 95% 4,55-55,02)</p> <p>Gasto hospitalario: Casos: 77.434 \$ Controles: 33.383 \$</p>

Una de las grandes limitaciones es la variación constante de la gravedad durante la evolución de la enfermedad de los pacientes de UCI. De hecho estudios previos ya ha remarcado que los pacientes de UCI que desarrollan candidemia tienen una gravedad substancialmente mayor entre el día del ingreso en UCI y el día del desarrollo de la candidemia (148). Esto representa una limitación importante a la hora de realizar el emparejamiento ya que una de las variables introducidas son los scores de gravedad al ingreso en UCI, pero no en el momento de adquisición de la candidemia. En nuestro estudio hemos comprobado que tras el emparejamiento por el “propensity score”, la puntuación de gravedad según APACHE II y SOFA recogidos semanalmente no varía significativamente entre los casos y controles.

Es llamativo que nuestra mortalidad cruda y la de otros estudio similares sea considerablemente mayor que la publicada por ensayos clínicos controlados y aleatorizados de fármacos antifúngicos en candidiasis invasiva (47, 48). Esto representa un claro ejemplo del sesgo de selección que presentan estos estudios para el cumplimiento de los criterios de inclusión en el ensayo clínico. Del mismo modo se observa una elevada tasa de respuesta al tratamiento, superior al 70% en estos ensayos, muy superior a la tasa de respuesta encontrada en los estudios clínicos observaciones de los pacientes hospitalizados con candidemia. También existen diferencias significativas entre la mortalidad atribuible encontrada en los estudios prospectivos de los realizados de forma retrospectiva, siendo mucho menor entre los primeros. De modo que se ha sugerido que el exceso de mortalidad imputada por los

estudios retrospectivos no son atribuidos a la infección sino a otros procesos o alteraciones, que no han podido ser detectados en estos estudios retrospectivos

Podríamos concluir que tras la revisión de éstos estudios existe evidencia suficiente que sugiere que la candidemia está asociada con una mortalidad elevada y que parte de ésta es directamente atribuible a la infección *per se*, tiene mayor estancia hospitalaria y por ende un incremento del gasto hospitalario. Sin embargo, tal como se observa en los resultados obtenidos de la mortalidad atribuible en el estudio CAVA, en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos que están estrechamente monitorizados y donde existen protocolos de vigilancia, screenings microbiológicos y protocolos de tratamiento profiláctico/anticipado, ésta mortalidad atribuible podría ser menor, principalmente asociado a un tratamiento antifúngico adecuado y precoz. Aún está por establecerse el impacto sobre la mortalidad, derivada del cambio en la epidemiología -en especial desde que se dispone de nuevos agentes antifúngicos-, así como la modificación de las pautas de tratamiento que incluyen la profilaxis, el tratamiento empírico y el anticipado.

Predictores de mortalidad

La mortalidad cruda de los pacientes en el proyecto CAVA es del 52,6%, con una mediana de 5 días desde el momento del diagnóstico de candidemia hasta el fallecimiento. Debido a este mal pronóstico, es prioritario identificar predictores de mortalidad que puedan ser modificables con objeto de mejorar la supervivencia. Los factores de riesgo de mortalidad o mal pronóstico en pacientes con candidemia han sido descritos ampliamente, entre los que se incluye la edad, la no retirada del catéter venoso central, la malnutrición, la fungemia por *Candida non-albicans* y la demora en el inicio del tratamiento antifúngico (150, 159-161).

Hemos procedido a la determinación de los predictores de mortalidad en el estudio CAVA mediante un análisis de riesgos proporcionales de Cox. Los factores de riesgo para morir entre los pacientes con candidemia se muestran en la (Tabla 9). La edad, la demora en el inicio del tratamiento antifúngico más allá de 72 horas, el APACHE II y SOFA score tanto al ingreso como en el momento del diagnóstico de la candidemia están asociados a un incremento de morir en el análisis univariado. Sin embargo sólo el APACHE II en el momento del diagnóstico está asociado a una mayor mortalidad en el análisis multivariado.

Dos estudios (149, 150), frecuentemente citados, han observado asociación entre la mortalidad y la demora en el inicio de tratamiento antifúngico. Hemos de destacar que en ambos estudios la mayoría de los episodios de candidemia no se produjeron en pacientes ingresados en UCI sino en planta de hospitalización convencional cuya mortalidad hospitalaria fue alrededor del 30%. En nuestro estudio, sin embargo, todas las candidemias reclutadas son de adquisición intraUCI con una mortalidad cruda del 52,6%. En otros estudios el retardo en el inicio del tratamiento antifúngico tampoco ha demostrado asociación con la mortalidad en los pacientes adultos no neutropénicos. Es posible, por tanto, que exista un factor confundidor en esta relación, de modo que la terapia antifúngica se inicie de forma más precoz entre los pacientes más graves ingresados en UCI en comparación con pacientes más leves de planta de hospitalización convencional.

Las guías de recomendación de la IDSA (141) sugieren una serie de medidas con objeto de mejorar la supervivencia de los pacientes con candidemia. Entre ellas se incluye la retirada del catéter venoso central. Esta práctica es una recomendación universal a pesar de que sigue existiendo controversia (162) y queda aún por dilucidar su impacto sobre la supervivencia (163). Se sabe que la retirada precoz del CVC acelera la desaparición de la fungemia (164), sin embargo, su beneficio parece limitado exclusivamente a candidemias relacionadas con el catéter (165). Otros autores observan una menor mortalidad entre los pacientes con candidemia a los que se les retira el CVC en las primeras 24 horas del

diagnóstico frente aquellos en que se demora su retirada (124, 147). En el estudio CAVA, todos los pacientes que presentaron candidemia eran portadores de catéter venoso central, sin embargo no disponemos de la información de la retirada y cultivo de éstos siendo una de las limitaciones del estudio.

Destaca la ausencia de asociación entre la mortalidad y la especie de *Candida*. Tampoco hubo diferencias entre el 54,5% de mortalidad entre candidemias por *C. albicans* y el 46,7% por *C. no-albicans*, siendo éstas significativamente mayor que las predichas por el APACHE II y SOFA tanto al ingreso como al diagnóstico de la candidemia. Varias publicaciones han observado una menor mortalidad entre las candidemias por *C. parapsilosis*. Es posible que la alta proporción de *C. parapsilosis* que encontramos en nuestro estudio junto con la retirada sistemática de los CVC, práctica habitual en la UCI, pueda explicar la ausencia de relación entre candidemia por especies de *Candida* no *albicans* y la mortalidad.

Hubo 7 pacientes con candidemia no tratados, 4 por *C. albicans* y 3 por *Candida* no-*albicans*, siendo todos ellos éxitus. Esto es acorde con otros estudios que constatan la relación de la no terapia antifúngica con la mortalidad en pacientes con candidemia. La elección del tratamiento antifúngico fue adecuada en todos los casos tratados según la especie de *Candida* aislada, lo que sin duda ha influido en la falta de asociación entre especie de *Candida* y mortalidad.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de candidemia en nuestro estudio es de 33,8 episodios por 1000 pacientes o de 15 casos por cada 10000 estancias en UCI.
2. Los factores de riesgo asociados a candidemia son la sepsis grave o shock séptico, colonización multifocal, NPT y días de estancia en UCI.
3. La epidemiología de la candidemia en nuestro medio no ha presentado cambios significativos en los últimos 10 años. La distribución por especie es: *C. albicans* (58,3%) y *C. no-albicans* (41,7%) con predominio de *C. parapsilosis*. El antecedente de EPOC es más frecuente en candidemias por *C. albicans* cuando se comparó con el grupo de candidemias por *C. no-albicans*, no existiendo diferencias de mortalidad cruda entre ambos grupos. El inicio de tratamiento antifúngico en las candidemias tratadas fue precoz y adecuado a la especie.
4. En el estudio CAVA la candidemia en el paciente crítico no neutropénico no estuvo asociada a un incremento de la mortalidad intra-UCI ni hospitalaria. El APACHE II al diagnóstico fue el único factor predictivo de mortalidad entre los pacientes con candidemia.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, *et al.* Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Aug;21(8):510-5.
2. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, *et al.* National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis.* 1999 Aug;29(2):253-8.
3. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis.* 1995 Jun;20(6):1526-30.
4. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, *et al.* Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis.* 1999 Aug;29(2):239-44.
5. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, *et al.* Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004 Feb 1;38(3):311-20.
6. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996 Apr;15(4):281-5.
7. Sota M EC, Cisterna R y participantes en el Estudio Multicéntrico Sepsis Data del Grupo para el Estudio de la Infección Nosocomial de la

- SEIMC. Descripción de 165 episodios de fungemia de un estudio. Rev Iberoam Micol 1999; 16:30-35.
8. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, *et al.* The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis. 1997 Jun;24(6):1122-8.
 9. Krcmery V, Laho L, Huttova M, *et al.* Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: data from a 12-year prospective national study from Slovakia. J Med Microbiol. 2002 Feb;51(2):110-6.
 10. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Morris AJ, *et al.* The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med. 1996 Jun;100(6):617-23.
 11. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, *et al.* Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol. 2007 Jun;45(6):1735-45.
 12. Bassetti M, Righi E, Costa A, *et al.* Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. BMC Infect Dis. 2006;6:21.
 13. Sobel JD. The Emergence of Non-albicans Candida Species as Causes of Invasive Candidiasis and Candidemia. Curr Infect Dis Rep. 2006 Nov;8(6):427-33.
 14. 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 Apr;23(4):317-22.
15. Peman J, Canton E, Gobernado M. 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 Jan;24(1):23-30.
 16. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, *et al.* Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol. 2005 Apr;43(4):1829-35.
 17. Minari A, Hachem R, Raad I. *Candida lusitaniae*: a cause of breakthrough fungemia in cancer patients. Clin Infect Dis. 2001 Jan 15;32(2):186-90.
 18. Viudes A, Peman J, Canton E, *et al.* Two cases of fungemia due to *Candida lusitaniae* and a literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002 Apr;21(4):294-9.
 19. Girmenia C, Martino P. Fluconazole and the changing epidemiology of candidemia. Clin Infect Dis. 1998 Jul;27(1):232-4.
 20. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, *et al.* Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N Engl J Med. 1991 Oct 31;325(18):1274-7.

21. Gleason TG, May AK, Caparelli D, *et al*. Emerging evidence of selection of fluconazole-tolerant fungi in surgical intensive care units. Arch Surg. 1997 Nov;132(11):1197-201; discussion 202.
22. Johnson EM, Warnock DW, Luker J, *et al*. Emergence of azole drug resistance in *Candida* species from HIV-infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis. J Antimicrob Chemother. 1995 Jan;35(1):103-14.
23. Law D, Moore CB, Wardle HM, *et al*. High prevalence of antifungal resistance in *Candida* spp. from patients with AIDS. J Antimicrob Chemother. 1994 Nov;34(5):659-68.
24. Pittet D, Monod M, Suter PM, *et al*. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994 Dec;220(6):751-8.
25. Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, *et al*. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. Mycoses. 2007 Jul;50(4):302-10.
26. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, *et al*. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med. 2006 Mar;34(3):730-7.
27. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Leon C, *et al*. [Fungal colonization and/or infection in intensive care units. Multicenter study of 1,562 patients]. Med Clin (Barc). 2003 Jul 5;121(5):161-6.

28. Dimopoulos G, Karabinis A, Samonis G, *et al.* Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Jun;26(6):377-84.
29. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, *et al.* Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. Arch Intern Med. 1989 Oct;149(10):2349-53.
30. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, *et al.* Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis. 2001 Jul 15;33(2):177-86.
31. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. J Crit Care. 2002 Sep;17(3):168-75.
32. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, *et al.* Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004 Aug 1;39(3):309-17.
33. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. Arch Intern Med. 1995 Jun 12;155(11):1177-84.
34. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 2001 Apr;233(4):542-8.

35. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol*. 2005 May;43(3):235-43.
36. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, *et al*. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Apr;26(4):271-6.
37. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, *et al*. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003 Mar;31(3):752-7.
38. Ruiz-Santana S CC, Saavedra P, León C, Martin Mazuelos E, A. Blanco, F. González and Cava Study Group. (1,3)- β -D-glucan and Candida Score in Discriminating between Colonization and Invasive Candidiasis Non- Neutropenic Critically ill Patients. Abstract M-563, In:47 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007, Chicago, 2007.
39. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, *et al*. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1624-33.
40. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, *et al*. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and

- assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med.* 1997 Jan;23(1):23-30.
41. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, *et al.* Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000 Apr;30(4):662-78.
 42. Voss A, le Noble JL, Verduyn Lunel FM, *et al.* Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection.* 1997 Jan-Feb;25(1):8-11.
 43. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, *et al.* Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med.* 2002 Oct 15;113(6):480-5.
 44. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, *et al.* Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003 Nov 1;37(9):1172-7.
 45. Pelz RK, Lipsett PA, Swoboda SM, *et al.* The diagnostic value of fungal surveillance cultures in critically ill patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2000 Winter;1(4):273-81.
 46. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, *et al.* Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 1;45(7):883-93.
 47. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, *et al.* A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute. N Engl J Med.* 1994 Nov 17;331(20):1325-30.

48. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002 Dec 19;347(25):2020-9.
49. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, *et al.* Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2005 Oct 22-28;366(9495):1435-42.
50. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007 May 5;369(9572):1519-27.
51. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, *et al.* Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2472-82.
52. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):781-8.
53. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003 Apr;29(4):530-8.
54. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29.
55. Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure.

On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10.

56. Eloy O, Blanc V, Pina P, *et al.* [Epidemiology of candidemia: results of a one month French hospitals-based surveillance study in 2004]. *Pathol Biol (Paris)*. 2006 Oct-Nov;54(8-9):523-30.
57. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995 Aug 23-30;274(8):639-44.
58. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, *et al.* Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999 May;27(5):887-92.
59. Luzzati R, Allegranzi B, Antozzi L, *et al.* Secular trends in nosocomial candidaemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Nov;11(11):908-13.
60. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol*. 2002 Sep;40(9):3489-92.
61. Charles PE, Doise JM, Quenot JP, *et al.* Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med*. 2003 Dec;29(12):2162-9.

62. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, *et al.* Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol.* 2002 Apr;40(4):1298-302.
63. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, *et al.* Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis.* 2002 Sep 1;35(5):627-30.
64. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, *et al.* The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis.* 1999 Nov;29(5):1164-70.
65. Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila VJ, *et al.* Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis.* 2003 Aug;9(8):985-90.
66. Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, *et al.* Epidemiology, risk factors for and outcome of candidaemia among non-neutropenic patients in a Greek intensive care unit. *Mycoses.* 2009 Sep 30.
67. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, *et al.* Seminational surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol.* 2005 Sep;43(9):4434-40.
68. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, *et al.* Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect.* 2008 May;14(5):487-94.

69. Bougnoux ME, Kac G, Aegeater P, *et al*. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008 Feb;34(2):292-9.
70. Horvath LL, Hospenthal DR, Murray CK, *et al*. Detection of simulated candidemia by the BACTEC 9240 system with plus aerobic/F and anaerobic/F blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 2003 Oct;41(10):4714-7.
71. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, *et al*. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect*. 1996 Jul;33(1):23-32.
72. Boo TW, O'Reilly B, O'Leary J, *et al*. Candidaemia in an Irish tertiary referral hospital: epidemiology and prognostic factors. *Mycoses*. 2005 Jul;48(4):251-9.
73. Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, *et al*. Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jun;10(6):550-5.
74. Hung CC, Chen YC, Chang SC, *et al*. Nosocomial candidemia in a university hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 1996 Jan;95(1):19-28.
75. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, *et al*. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Nov;81(6):425-33.

76. Rennert G, Rennert HS, Pitlik S, *et al*. Epidemiology of candidemia--a nationwide survey in Israel. *Infection*. 2000 Jan-Feb;28(1):26-9.
77. Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, *et al*. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses*. 2002 Jun;45(5-6):141-5.
78. Petri MG, Konig J, Moecke HP, *et al*. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med*. 1997 Mar;23(3):317-25.
79. Girao E, Levin AS, Basso M, *et al*. Seven-year trend analysis of nosocomial candidemia and antifungal (fluconazole and caspofungin) use in Intensive Care Units at a Brazilian University Hospital. *Med Mycol*. 2008 Apr 10:1-8.
80. Rieppi G BR, López L, Arteta Z. Candidemias en Centro de Terapia Intensiva. Tratamiento, seguimiento, pronóstico y susceptibilidad a los antifúngicos. Congreso Uruguayo de Medicina Interna, 9 Montevideo, Uruguay 2003.
81. Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ. A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999 Aug;27(8):1421-8.
82. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, *et al*. Candida albicans versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections:

- differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg.* 2008 Feb;106(2):523-9, table of contents.
83. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, *et al.* High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis.* 42(2):114-20.
 84. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, *et al.* Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect.* 2004 May;57(1):8-13.
 85. Peman J, Bosch M, Canton E, *et al.* Fungemia due to *Candida guilliermondii* in a pediatric and adult population during a 12-year period. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Jan;60(1):109-12.
 86. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003 Nov;3(11):685-702.
 87. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, *et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
 88. Karlowsky JA, Zhanel GG, Klym KA, *et al.* Candidemia in a Canadian tertiary care hospital from 1976 to 1996. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1997 Sep;29(1):5-9.
 89. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis.* 1993 May;167(5):1247-51.

90. Davis SL, Vazquez JA, McKinnon PS. Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candida albicans* versus non-albicans candidemia in nonneutropenic patients. *Ann Pharmacother*. 2007 Apr;41(4):568-73.
91. Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, *et al*. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med*. 2007 Apr;35(4):1077-83.
92. Snydman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. *Chest*. 2003 May;123(5 Suppl):500S-3S.
93. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect*. 2002 Apr;50(4):243-60.
94. Kullberg BJ, Oude Lashof AM. Epidemiology of opportunistic invasive mycoses. *Eur J Med Res*. 2002 May 31;7(5):183-91.
95. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, *et al*. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med*. 1998 Mar;24(3):206-16.
96. Pappas PG, Rex JH, Lee J, *et al*. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003 Sep 1;37(5):634-43.
97. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, *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. SENTRY Participant Group (Europe). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999 Sep;35(1):19-25.
98. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, *et al*. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream Candida isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Oct;47(10):3149-54.
 99. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, *et al*. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2001 Sep;39(9):3254-9.
 100. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, *et al*. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. *J Clin Microbiol*. 1998 Jul;36(7):1886-9.
 101. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, *et al*. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Mar;44(3):747-51.

102. ENVIN UCI 2007. http://hwsvhbronnet/envin-helics/Help/ENVIN_UCI_2007pdf.
103. ENVIN UCI 2006. http://hwsvhbronnet/envin-helics/Help/ENVIN_UCI_2006pdf.
104. Colombo AL, Nucci M, Salomao R, *et al.* High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999 Aug;34(4):281-6.
105. Pfaller MA. Epidemiology of candidiasis. J Hosp Infect. 1995 Jun;30 Suppl:329-38.
106. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, *et al.* Candida parapsilosis fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. Diagn Microbiol Infect Dis. 1998 Apr;30(4):243-9.
107. White MH. The contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections. Clin Infect Dis. 1997 Jun;24(6):1129-30.
108. Berrouane YF, Herwaldt LA, Pfaller MA. Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in a university hospital. J Clin Microbiol. 1999 Mar;37(3):531-7.
109. Malani PN, Bradley SF, Little RS, *et al.* Trends in species causing fungaemia in a tertiary care medical centre over 12 years. Mycoses. 2001 Dec;44(11-12):446-9.
110. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, *et al.* Factors associated with candidemia caused by non-albicans Candida species versus Candida

- albicans in the intensive care unit. Clin Infect Dis. 2008 Apr 15;46(8):1206-13.
111. Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, *et al*. Early prediction of Candida glabrata fungemia in nonneutropenic critically ill patients. Crit Care Med. Mar;38(3):826-30.
112. Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, *et al*. Candida colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. Chest. 2006 Jan;129(1):110-7.
113. Hogan DA, Kolter R. Pseudomonas-Candida interactions: an ecological role for virulence factors. Science. 2002 Jun 21;296(5576):2229-32.
114. Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, *et al*. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Jan;37(1):51-3.
115. Kennedy MJ, Volz PA. Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonization and dissemination by Candida albicans. Sabouraudia. 1985 Aug;23(4):265-73.
116. Pappu-Katikaneni LD, Rao KP, Banister E. Gastrointestinal colonization with yeast species and Candida septicemia in very low birth weight infants. Mycoses. 1990 Jan;33(1):20-3.
117. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, *et al*. Candida biofilms: an update. Eukaryot Cell. 2005 Apr;4(4):633-8.

118. Chaffin WL, Lopez-Ribot JL, Casanova M, *et al.* Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998 Mar;62(1):130-80.
119. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *BMJ.* 1997 Apr 26;314(7089):1238-44.
120. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis.* 2003 Dec;16(6):533-7.
121. McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, *et al.* Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg.* 2001 Dec;136(12):1401-8; discussion 9.
122. Garbino J, Lew DP, Romand JA, *et al.* Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 2002 Dec;28(12):1708-17.
123. Eggimann P, Francioli P, Bille J, *et al.* Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999 Jun;27(6):1066-72.
124. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, *et al.* Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1612-8.

125. Bross J, Talbot GH, Maislin G, *et al.* Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. Am J Med. 1989 Dec;87(6):614-20.
126. Richet HM, Andremont A, Tancrede C, *et al.* Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. Rev Infect Dis. 1991 Mar-Apr;13(2):211-5.
127. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, *et al.* Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis. 1992 Sep;15(3):414-21.
128. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, *et al.* Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. Pediatr Infect Dis J. 2000 Apr;19(4):319-24.
129. Borzotta AP, Beardsley K. Candida infections in critically ill trauma patients: a retrospective case-control study. Arch Surg. 1999 Jun;134(6):657-64; discussion 64-5.
130. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, *et al.* Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000 Aug;19(8):602-7.
131. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, *et al.* Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. J Clin Microbiol. 1988 Mar;26(3):429-32.
132. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. Clin Infect Dis. 1998 Mar;26(3):642-5.

133. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, *et al*. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. Am J Med. 1998 Mar;104(3):238-45.
134. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis. 1995 Jun;20(6):1531-4.
135. Wright WL, Wenzel RP. Nosocomial Candida. Epidemiology, transmission, and prevention. Infect Dis Clin North Am. 1997 Jun;11(2):411-25.
136. Stratov I, Gottlieb T, Bradbury R, *et al*. Candidaemia in an Australian teaching hospital: relationship to central line and TPN use. J Infect. 1998 Mar;36(2):203-7.
137. Williams RJ, Chandler JG, Orloff MJ. Candida septicemia. Arch Surg. 1971 Jul;103(1):8-11.
138. Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. J Clin Microbiol. 2002 Oct;40(10):3551-7.
139. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007 Jan;20(1):133-63.
140. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, *et al*. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004 Jan 15;38(2):161-89.
141. 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 Mar 1;48(5):503-35.

142. Patel M, Kunz DF, Trivedi VM, *et al.* Initial management of candidemia at an academic medical center: evaluation of the IDSA guidelines. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 May;52(1):29-34.
143. Viudes A, Peman J, Canton E, *et al.* Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Nov;21(11):767-74.
144. Dato VM, Dajani AS. Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1990 May;9(5):309-14.
145. Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. *Pediatr Infect Dis J*. 1989 Feb;8(2):99-104.
146. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, *et al.* Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect*. 2003 May;54(1):18-24.
147. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, *et al.* European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect*. 2002 Aug;51(4):297-304.
148. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, *et al.* The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep;160(3):976-81.
149. Garey KW, Rege M, Pai MP, *et al.* Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 1;43(1):25-31.

150. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep;49(9):3640-5.
151. Solomkin JS, Flohr AM, Simmons RL. Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg*. 1982 Oct;117(10):1272-5.
152. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, *et al*. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000 Jul;118(1):146-55.
153. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, *et al*. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Jun;26(6):540-7.
154. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, *et al*. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1232-9.
155. ICD-9 (Classification of Diseases, Functioning, and Disability). [cited]; Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/icd.htm>.
156. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, *et al*. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

157. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, *et al.* Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med.* 1988 Dec;148(12):2642-5.
158. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, *et al.* Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Aug;25(8):628-33.
159. Garey KW, Pai MP, Suda KJ, *et al.* Inadequacy of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Aug;16(8):919-27.
160. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, *et al.* Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998 Nov;19(11):846-50.
161. Piazza O, Boccia MC, Iasiello A, *et al.* Candidemia in Intensive Care patients. Risk factors and mortality. *Minerva Anestesiol.* 2004 Jan-Feb;70(1-2):63-9.
162. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 1;34(5):591-9.
163. Rodriguez DA, B. Cuenca-Estrella et al. Impact of central venous catheter removal in patients with candidemia. ICAAC Poster M-980 Washington. 2005.

164. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, *et al*. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. Clin Infect Dis. 1995 Oct;21(4):994-6.
165. Raad I, Hanna H, Boktour M, *et al*. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. Clin Infect Dis. 2004 Apr 15;38(8):1119-27.
166. González de Molina Ortiz FJ., León C., Ruiz Santana S, Loza A, Lucena F, Galván B, Blanco A, Utande Vázquez A, Blasco Navalpotro M.A., López M.J., CAVA Study Group. Epidemiology and risk factors for candidemia in non-neutropenic critically ill patients. 22nd Annual Congress European Society of Intensive Care Medicine, Intensive Care Med. 2009;35(Supplement 1):0750.
167. González de Molina Ortiz FJ., León C., Álvarez Rocha L, Martínez Pellus A, Blanco A, Galván B, Marin M, Ubeda A. Candidemia due to *Candida albicans* vs. non-albicans *Candida* spp. in non-neutropenic critically ill patients. A prospective multicenter cohort study. 22nd Annual Congress European Society of Intensive Care Medicine, Intensive Care Med. 2009;35(Supplement 1):0752.
168. González de Molina FJ., León C., Ruiz-Santana S., SAAVEDRA P., Cava Study Group. Candidemia-attributable mortality in critically ill patients based on propensity score analysis. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2009;K 949.

APÉNDICES

Comunicaciones a congresos:

Epidemiology and risk factors for candidemia in non-neutropenic critically ill patients (166).

González de Molina Ortiz F.J.^(A), León C^(B), Ruiz Santana S^(C), Loza A^(B), Lucena F^(B), Galván B^(D), Blanco A^(E), Utande Vázquez A^(F), Blasco Navalpotro M.A.^(G), López M.J.^(H),

^(A) Hospital Universitario Mutua de Terrassa in *Terrassa, Barcelona*. ^(B) Hospital Universitario de Valme in *Sevilla*. ^(C) Hospital Universitario Dr. Negrín in *Las Palmas de Gran Canaria*. ^(D) Hospital Universitario La Paz in *Madrid*. ^(E) Hospital Central de Asturias in *Oviedo*. ^(F) Hospital Universitario Miguel Servet in *Zaragoza*. ^(G) Hospital Severo Ochoa in *Leganés, Madrid*. ^(H) Hospital General Yagüe in *Burgos, Spain*.

OBJETIVE: To determine the incidence and risk factors for candidemia in the non-neutropenic critically ill patient, and to assess changes in the epidemiology of candidemia over the past decade.

METHODS: Prospective cohort observational and multicenter study divided into two periods: between May 1, 1998 and January 30, 1999, 73 medical-surgical ICUs of 70 Spanish hospitals participated in the EPCAN project (Prevalence Study of CANDidiasis), and between April 1, 2006 and June 30, 2007, the ICUs of 36 hospitals from Spain, France and Argentina participated in the CAVA project (Validation Study of the “*Candida score*” Evaluation System). In both periods, all non-neutropenic critically patients admitted in the ICU for more than 7 days were included. Demographic data, length of stay, severity indexes, comorbidities, and risk factors were recorded. Continuous variables were compared with the Student’s *t* test and categorical variables with the chi-square test. All variables with $P \leq 0.1$ in the univariate analysis were included in a stepwise logistic regression model.

RESULTS: Of a total of 2775 patients recruited in both study periods, 97 cases of candidemia were diagnosed, with an incidence of 33.8 episodes of candidemia per 1000 patients or 1.5 per 1000 patients-year. *Candida albicans* was the causative pathogen in 58.3% of cases and non-albicans species in 41.7%. In the multivariate analysis, independent risk factors for candidemia were severe sepsis or septic shock (OR = 3.63, 95% CI 2.18–6.04); multifocal *Candida* spp. colonization (OR = 2.70, 95% CI 1.60–4.56); total parenteral nutrition (OR = 2.35, 95% CI 1.35–4.09), and length of ICU stay (OR = 1.014, 95% CI 1.005–1.023). The crude mortality rate was 59.8% in patients with candidemia and 35.4% in patients without candidemia. There were no statistically significant differences in the incidence of candidemia, distribution of *Candida* spp., length of ICU stay, rate of empirical antifungal treatment, or candidemia-associated crude mortality despite the introduction of new azoles and echinocandins.

CONCLUSIONS: The epidemiology of candidemia in our tertiary hospitals did not change significantly over the past 10 years. Risk factors for candidemia were severe sepsis or septic shock, multifocal colonization, total parenteral nutrition, and ICU length of stay.

Epidemiology and risk factors for candidemia in non-neutropenic critically ill patients.

González de Molina Ortiz F.J.A., León C(B), Ruiz Santana S(C), Loza A(A), Lucena F(A), Galván B(D), Blanco A(E), Utande Vázquez A(F), Blasco Navalpotro M.A.(G), López M.J.(H). (A) Hospital Universitario Mutua de Terrassa en Terrassa. (B) Hospital Universitario de Valme en Sevilla. (C) Hospital Universitario Dr. Negrín en Las Palmas de Gran Canaria. (D) Hospital Universitario La Paz en Madrid. (E) Hospital Central de Asturias en Oviedo. (F) Hospital Universitario Miguel Servet en Zaragoza. (G) Hospital Severo Ochoa en Leganés. (H) Hospital General Yaqué en Burgos. Spain.



ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the incidence and risk factors for candidemia in the non-neutropenic critically ill patient and to assess changes in the epidemiology of candidemia over the past decade.

METHODS: Prospective cohort observational and multicenter study divided into two periods: between May 1, 1998 and January 30, 1999, 73 medical-surgical ICUs of 70 Spanish hospitals participated in the EFCAN project (Prevalence Study of Candidiasis), and between April 1, 2006 and June 30, 2007, the ICUs of 36 hospitals from Spain, France and Argentina participated in the CAVA project (Validation Study of the "Candida score" Evaluation System). In both periods, all non-neutropenic critically patients admitted in the ICU more than 7 days were included. Demographic data, length of stay, severity indexes, comorbidities, and risk factors were recorded. Continuous variables were compared with the Student's *t* test and categorical variables with the chi-square test. All variables with $P < 0.05$ in the univariate analysis were included in a stepwise logistic regression model.

RESULTS: Of a total of 2775 patients recruited in both study periods

979 cases of candidemia were diagnosed with an incidence of 33.8 per 1000 patients per year. *Candida albicans* was the causative pathogen in 58.3% of cases and non-albicans species in 41.7%. In the multivariate analysis, independent risk factors for candidemia were severe sepsis or septic shock (OR = 3.63, 95% CI 1.8–6.46), multilocal *Candida* spp. colonization (OR = 2.70, 95% CI 1.16–4.56), total parenteral nutrition (OR = 2.5, 95% CI 1.35–4.09), and length of ICU stay (OR = 1.04, 95% CI 1.005–1.023). The crude mortality rate was 59.8% in patients with candidemia and 35.4% in patients without candidemia. There were no statistically significant differences in the incidence of candidemia, distribution of *Candida* spp., length of ICU stay, rate of empirically antifungal treatment, or candidemia-associated crude mortality despite the introduction of new azoles and echinocandins.

CONCLUSIONS: The epidemiology of candidemia in our tertiary hospitals did not change significantly over the past 10 years. Risk factors for candidemia were severe sepsis of septic shock, multilocal colonization, total parenteral nutrition, and ICU length of stay.

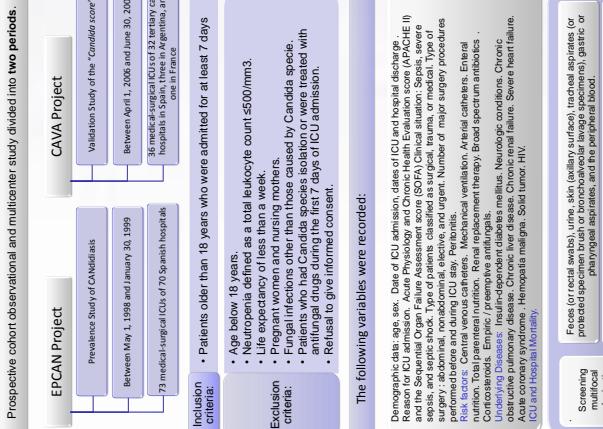
BACKGROUND

to determine the incidence and risk factors for candidemia in the non-euroepnic critically ill patient.
• Primary Objective.
• Secondary Objective.
eacute.

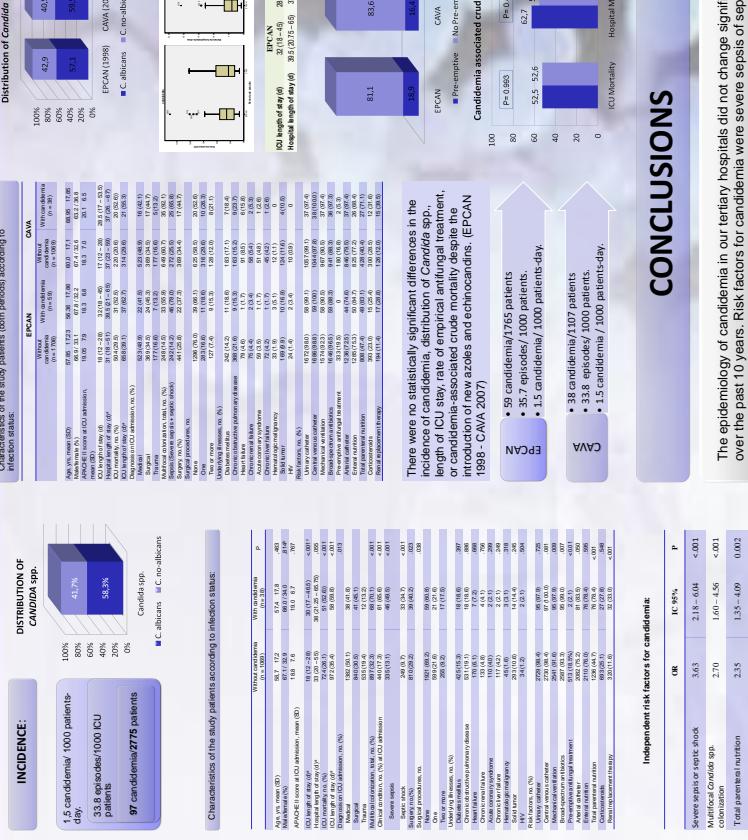
OBJECTIVES

to assess changes in the epidemiology of candidemia over the past decade.

METHODS



RESULTS



BACKGROUND

- o determine the incidence and risk factors for candidemia in the non-europenic critically ill patient.
- Primary Objective.
- o assess changes in the epidemiology of candidemia over the past decade.
- Secondary Objective.

Candidemia due to *Candida albicans* vs. non-albicans *Candida* spp. in non-neutropenic critically ill patients. A prospective multicenter cohort study (167).

González de Molina Ortiz F.J.^(A), León L^(B), Álvarez Rocha L^(C), Martínez Pellus A^(D), Blanco A^(E), Galván B^(F), Marín M^(B), Ubeda A^(B).

^(A)Hospital Universitario Mutua de Terrassa in *Terrassa, Barcelona*. ^(B)Hospital Universitario de Valme in *Sevilla*. ^(C)Hospital Juan Canalejo in *A Coruña*. ^(D)Hospital Virgen de la Arrixaca in *Murcia*. ^(E)Hospital General de Asturias in *Oviedo*. ^(F)Hospital Universitario La Paz in *Madrid*.

OBJETIVE: To compare the epidemiology, risk factors, impact of risk factors on mortality and antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with candidemia due to *Candida albicans* and candidemia due to non-albicans species.

METHODS: Prospective cohort study carried out in 36 medical-surgical ICUs from Spain, France and Argentina. All non-neutropenic critically ill patients admitted between April 2006 and June 2007 for more than 7 days were included. Demographic data, severity indexes, risk factors for candidemia, and antifungal treatment were recorded. Patients were followed until hospital discharge or death. Continuous variables are expressed as mean (standard deviation, SD) or median (25th–75th percentile) and were compared with the Mann-Whitney *U* test or the Kruskal-Wallis test. Categorical variables are expressed as percentages and compared with the chi-square test or the Fisher's exact test. Data were also analyzed in a stepwise logistic regression model.

RESULTS: Thirty-eight cases of candidemia among 1107 patients recruited were diagnosed (incidence 3.4% or 1.5 per 1000 patients-year). *Candida* species was unknown in 1 case. In the remaining 37 cases, *C. albicans* was the causative pathogen in 59.5% (n=22) and non-albicans species in 40.5% (n=15), including *C. parapsilosis* (24.3%, n=9), *C. tropicalis* (8.1%, n=3), *C. glabrata* (5.4%, n=2), and *C. krusei* (2.7%, n=1). History of COPD was the

only risk factor for *C. albicans* candidemia (OR = 2.15, 95% CI 1.45–3.21). There were no statistically significant differences between candidemias caused by *C. albicans* and non-albicans species regarding demographics, length of ICU stay, severity indexes, *Candida* colonization scores (Pittet, *Candida score*, *Seville score*), and mortality rate (54.5% for *C. albicans* candidemia vs 46.7% for non-albicans species candidemia; in both cases, mortality rates were significantly higher than those predicted by APACHE II and SOFA scores at the time of ICU admission and diagnosis of candidemia). Seven patients were not given antifungals (*C. albicans* 4, non-albicans species 3) and all of them died. In patients treated with antifungals, the median days for starting treatment was 1 (range 0–4) without differences between groups. In all treated cases, the selection of the antifungal agent was appropriate according to the *Candida* spp. isolated.

CONCLUSIONS: Candidemias occurring in ICU patients were caused by *C. albicans* in 59.5% of cases and by non-albicans species in 40.5% (predominantly *C. parapsilosis*). COPD as underlying condition was more frequent in patients with *C. albicans* candidemia. Differences in crude mortality rates between both groups were not found. In patients receiving antifungal agents, treatment was started early and was appropriate to the species.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Candidemia-attributable mortality in critically ill patients based on propensity score analysis (168)

F. J. GONZALEZ DE MOLINA¹, C. LEON², S. RUIZ-SANTANA³, P. SAAVEDRA⁴, Cava Study Group.

¹Hosp. Mutua, Terrassa, Spain, ²Hosp. Univ. de Valme, Sevilla, Spain,
³Hosp. Univ. Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canarias, Spain, ⁴Univ., Las Palmas de Gran Canarias, Spain.

OBJECTIVE: To assess candidemia-attributable mortality in ICU patients using propensity-matched analysis to control potential confounding variables associated to candidemia.

METHODS: Prospective cohort of all non-neutropenic adult patients admitted for ≥ 7 days to 36 ICUs from Spain, France and Argentina (April 2006-June 2007). Propensity score (probability of candidemia) estimated by logistic regression analysis based on demographics, ICU stay, severity indexes, comorbidities and risk factors for candidemia showed an excellent discrimination (AUC=0.902; $P < 0.001$). Candidemia-exposed and non-exposed patients were matched (1:2) by the nearest available matching on the estimated propensity score. Standardized differences (SD) for each variable were calculated. Crude mortality in patients with and without candidemia were compared with the McNemar's test. Candidemia-attributable mortality was determined by conditional logistic regression analysis adjusting by clinically relevant variables with misalignment ($SD > 10\%$).

RESULTS: Thirty-eight 38 candidemias among 1107 patients were diagnosed (34.3 episodes/1000 ICU patients; incidence rate 1.48 episodes/1000 days of ICU stay [95% CI 1.05–2.03 episodes/1000 patients-days]). Patients with and without candidemia showed a crude mortality of 52.6% vs 20.6% ($P < 0.001$) and in-hospital mortality of 55.3% vs 29.6% ($P = 0.01$). The corresponding figures in the matched sample were not

statistically significant (ICU mortality 51.4% vs 37.1%; OR=1.82 [95% CI 0.78–4.23]; in-hospital mortality 54.3% vs 50%; OR=1.18 [95% CI 0.53–2.64]). The risk of candidemia-attributable ICU and in-hospital mortality was OR=1.25 (95% CI 0.38–4.08; $P=0.716$) and OR=2.83 (95% CI 0.81–9.81; $P=0.102$), respectively.

CONCLUSIONS: In this cohort of non-neutropenic critically ill patients, candidemia was not associated with an increased risk of ICU or in-hospital death.

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.

Emparejamiento por el propensity score basado en la distancia de Mahalanobis (Macros SAS System Progam)

```
* Cohorte global  
* Defino variable que registra el path;  
libname info 'C:\Documents and Settings\ CANDIDEMIA';  
  
data ps;  
set info.Candidemia_ps;  
if PRE_1 ne .;  
pre_1=pre_1*100;  
run;  
  
proc sort data=ps;  
by candidemia;  
run;  
  
* Vemos las frecuencias;  
  
proc freq data=ps;  
table CANDIDEMIA;  
run;  
  
proc means data=ps;  
var pnu;  
run;  
  
*Ordeno por número de paciente;  
  
proc sort data=Ps;  
by pnu;  
ruN;  
  
*Creo una base de datos (matrix) que pongo el ps y me quedo con las variables pre_1 pnu i candidemia;
```

```
data matrix (keep = pre_1 pnu candidemia);
set ps;
run;

%include 'C:\Documents and Settings\
Escritorio\CANDIDEMIA\macros\distancia.sas';

%distancia(1107);

data info.matrix_global;
set matrix;
run;

data matrix;
set info.matrix_global;
if candidemia eq 0;
run;

%include 'C:\Documents and Settings\
CANDIDEMIA\macros\busqueda.sas';

data match (keep = caso control);
caso=.;
control=.;
run;

options mprint;

%busqueda(1069,1107);

data match;set match;if control ne -1;run;

data kk;set match;rename caso=pnu;run;
proc sort data=kk;by pnu;run;
proc sort data=ps;by pnu;run;

data jocker (drop = pnu);
```

```
merge kk (in = o) ps;
by pnu;
if o;
rename pre_1=ps_caso;
rename pnu_antiguo=pnu_caso;
rename candidemia=candidemia_caso;
label ps_caso='PS Caso';
run;

data jocker;
set jocker;
rename control=pnu;
run;

proc sort data=jocker;by pnu;run;
proc sort data=ps;by pnu;run;

data jocker (drop = pnu );
merge jocker (in = o) ps;
by pnu;
if o;
rename pre_1=ps_control;
rename pnu_antiguo=pnu_control;
rename candidemia=candidemia_control;
label ps_control='PS Control';
run;

data info.match_global ;
set jocker;
dist=abs(ps_control-ps_caso);
id_parella=1;
run;

proc export data=jocker
outfile='C:\Documents and Settings\Escritorio\CANDIDEMIA\match1x1.xls'
dbms=excel
replace;
run;
```

```
%macro busqueda(x,z);

%let i=&x.;

%do %while (&i. le &z.) ;

data jocker (keep = pnu _&i. );
set matrix;
run;

proc sql;
create table kk as
select pnu,min(_&i.) as min
from jocker;
quit;
run;

data jocker (keep = pnu);
merge jocker kk;
if min=_&i. ;
call symput('pnu',pnu);
run;

%put &pnu.;

data jocker;
caso=&i. ;
control=&pnu. ;
run;

data match;
set match jocker;
if caso ne . and control ne . ;
run;

data matrix (drop = _&i. );
set matrix;
if pnu ne &pnu. ;
run;

%let i=%eval(&i.+1);
%let pnu=-1;
```

```
proc delete data=jocker;run;
proc delete data=kk;run;

%end;

%mend busqueda;



---

%macro distancia(j);

%let i=1;
%let tto=-1;

%do %while (&i. le &j.) ;

data _null_;
set ps;
if pnu=&i.;
call syput('score',PRE_1);
call syput('tto',candidemia);
run;

%if &tto. = 1 %then %do;
  data matrix (drop=x);
  set matrix;
  x=&score.+0;

* Distancia de mahalanobis canónica;

  _&i.=abs(x-pre_1);
  if &i.=pnu then _&i.=0;
run;

%end;

%let i=%eval(&i.+1);
%let tto=-1;

%end;

%mend distancia;
```

Candidemia en el paciente crítico no neutropénico. Epidemiología, factores de riesgo y predictores de mortalidad.
