

TRABAJO FIN DE MÁSTER

TITULO

**ANALISIS DE CANDIDEMIAS NOSOCOMALES
CON RESISTENCIA A AZOLES: FACTORES DE
RIESGO Y MORTALIDAD EN UN HOSPITAL DE
SEGUNDO NIVEL.**



Autor: Teresa Albaladejo Bermejo.

Tutores académicos: Enrique Bernal Morell y Salvador Valero Cifuentes.

Curso: 2022-2023

RESUMEN

Introducción: Durante las últimas décadas, la incidencia de candidemias nosocomiales resistentes a azoles ha ido en aumento, suponiendo un particular desafío clínico, y situando a antifúngicos de mayor espectro en la primera línea de tratamiento empírico.

Material y métodos: Elaboramos un estudio observacional analítico unicéntrico de diseño mixto, en el que se seleccionaron a todos los pacientes adultos con candidemia nosocomial en un hospital secundario desde 2019- 2022. El momento de la inclusión coincide con el episodio de la candidemia y son seguidos durante 30 días

Objetivos: describir las características de una cohorte de pacientes con candidemia nosocomial e identificar los factores de riesgo de resistencia a fluconazol, diseñando un score predictor multidimensional.

Resultados: Se incluyeron 57 episodios de candidemia nosocomial, siendo el porcentaje global de resistencia a azoles de 22,8%. En el análisis multivariante, las variables que se asociaron de manera independiente con resistencia fueron exposición previa a azoles (OR 29,58; p 0,013) y la ausencia de catéter venoso central (OR 1,56; p 0,013). A partir de las variables “Charlson >6”, “foco genitourinario”, “catéter central” y “exposición previa a azoles” se creó un modelo de probabilidad. Un score mayor a 0 puntos suponía un riesgo de 6,7 veces más de presentar resistencia a fluconazol, con un elevado valor predictivo negativo (96%; p= 0,006). La mortalidad a los 20 días fue mayor en los pacientes con candidemia fluconazol resistente, aunque no fue estadísticamente significativa (53,8% vs 38,6%; p = 0,33).

Conclusiones: los factores que se asociaron de manera estadísticamente significativa e independiente con la resistencia a fluconazol fueron la ausencia de catéter central y, sobre todo, la exposición previa a azoles, aunque la inclusión de otras variables en un score mejoró el poder de discriminación y predicción.

Palabras clave: Candidemia, factores de riesgo, exposición previa a azoles, catéter venoso central, score clínico, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: During the last decades, the incidence of azole-resistant nosocomial candidemias has been increasing, posing a particular clinical challenge, and placing broad-spectrum antifungals in the first line of empirical treatment.

Material and methods: We prepared a single-center analytical observational study of a mixed design, in which all adult patients with nosocomial candidemia in a secondary hospital from 2019-2022 were selected. The time of inclusion coincides with the episode of candidemia and they are followed for 30 days

Objectives: To describe the characteristics of a cohort of patients with nosocomial candidemia and identify risk factors for resistance to fluconazole, designing a multidimensional predictor score.

Results: 57 episodes of nosocomial candidemia were included, the overall percentage of resistance to azoles being 22.8%. In the multivariate analysis, the variables that were independently associated with resistance were previous exposure to azoles (OR 29.58; p 0.013) and the absence of a central venous catheter (OR 1.56; p 0.013). From the variables "Charlson >6", "genitourinary focus", "central catheter" and "previous exposure to azoles" a probability model was created. A score greater than 0 points implied a 6.7 times greater risk of presenting resistance to fluconazole, with a high negative predictive value (96%; p 0.006). Mortality at 20 days was higher in patients with resistant fluconazole candidemia, although it was not statistically significant (53.8% vs 38.6%; p = 0.33).

Conclusions: the factors that were associated in a statistically significant and independent way with resistance to fluconazole were the absence of a central catheter and, above all, previous exposure to azoles, although the inclusion of other variables in a score improved the power of discrimination and prediction.

Keywords: Candidemia, risk factors, previous exposure to azoles, central venous catheter, clinical score, mortality.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
JUSTIFICACION.....	7
HIPÓTESIS.....	7
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22
ANEXOS.....	26



INTRODUCCIÓN

El concepto de candidemia hace referencia a la presencia del género *Candida* en la sangre, siendo esta la fungemia más frecuente. A lo largo de las dos últimas décadas, las candidemias han supuesto una emergencia en cuanto a las enfermedades infecciosas [1]. Esto es debido al envejecimiento poblacional con un aumento del número de hospitalizaciones, mayor del número procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos, así como tratamientos con inmunosupresores y antimicrobianos de amplio espectro [2,3].

Además, durante este periodo se ha producido un cambio progresivo con un aumento de las especies de *Candida no albicans* [1]. Al mismo tiempo, la resistencia a azoles es un problema creciente y entre las especies comúnmente aisladas presenta desafíos importantes para las estrategias terapéuticas [4,5].

La incidencia de candidemia oscila entre 0,2-10/1000 ingresos/año [1], siendo considerada la cuarta causa de infección del torrente sanguíneo [6]. En un metaanálisis epidemiológico del año 2019 se observó una incidencia de candidemia en Europa de 3,88/100.000 habitantes por año, siendo mayor en el sur (5,29) que en el norte (3,77) o el oeste (2,5) países europeos [7]. Hace 10 años, Almirante et al [8], realizaron la primera descripción población de candidemia en España, con una incidencia global de los pacientes hospitalizados en este estudio de 0,73 episodios por 10.000 días-paciente, siendo similar al de otros países (0,27 Noruega, 0,35 en Francia, 0,54 en Suiza...) [9,10,11], pero menor que Estados Unidos (1,5 episodios por 10.000 días-paciente).

La incidencia de candidemia nosocomial resistente a los azoles ha ido en aumento, probablemente por el aumento del uso de fluconazol, especialmente en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con antecedentes de hospitalización prolongada o uso de antibióticos. Por lo que la frecuencia de resistencia a fluconazol oscila entre 3-13% [1], siendo del 6% en España [12]. No solo el aumento en la incidencia de candidemia ha cobrado interés para los científicos, si no, también un cambio en la prevalencia de las distintas especies a favor de especies *Candida no albicans* intrínsecamente resistente a azoles,

como pueden ser *C. glabrata* y *C. krusei*, contribuyendo al aumento de la incidencia de la resistencia [1]. Durante los años 2009-2014, Basetti y sus compañeros, evaluaron la epidemiología y la distribución de las especies de *Candida*. Describieron 60% eran *C. albicans* siendo el patógeno más común, y destacaron un creciente aumento de las especies *C. non albicans* (*C. parapsilosis* 17%, 12% *C. glabrata*, 6% *C. tropicalis*, otros 5%) [13].

Las tasas de mortalidad asociadas a la candidemia nosocomial resistente a los azoles son preocupantes. Diferentes estudios [14,15,16] han demostrado que las tasas de mortalidad pueden oscilar entre el 20%-50%. En el estudio retrospectivo encabezado por Hirano R et al [16] se identificaron dos factores que se correlacionaron con la muerte por candidemia: la edad avanzada y la persistencia de catéteres venosos centrales. Por lo que la candidemia nosocomial es considerada una complicación grave dada su elevada mortalidad como reflejan diversos autores [14,15,16], además de una alta morbilidad aumentado así la estancia hospitalaria y los costos sanitarios.

Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de candidemia nosocomial resistente a los azoles. Como este estudio [17] en el que compararon los factores de riesgo entre *Candidas* sensibles a fluconazol con respecto a *Candidas* fluconazol resistentes. Las variables como la puntuación APACHE II, la neutropenia y la exposición previa a fluconazol fueron factores de riesgo estadísticamente significativos para causar candidemia por especies resistentes a fluconazol, mientras que hubo una tendencia con enfermedad renal crónica y trasplante de médula ósea que no alcanzó significación estadística. En este caso, el análisis multivariante reveló que los predictores independientes asociados con el aislamiento de *Candida spp.* fueron neutropenia, enfermedad renal crónica y exposición previa a fluconazol. Otro estudio [8] también se observó que la exposición previa a fluconazol fue un factor de riesgo independiente para la candidemia causada por especies de *Candida* potencialmente resistentes a fluconazol.

Debido al aumento en la incidencia de candidemias por especies resistentes a azoles, estas especies presentan un desafío particular para el manejo clínico. Diversos estudios destacan la importancia de una terapia empírica temprana y adecuada en la infección invasiva por *Candida sp* [18, 19]. Actualmente, el fluconazol se considera la terapia inicial para la mayoría de los pacientes adultos con candidemia. Dado que la elección de la terapia antifúngica empírica depende en gran parte de la epidemiología, el tipo de

paciente, así como la gravedad de la enfermedad existe la necesidad de identificar a los pacientes con riesgo de candidemia causada por especies resistentes a fluconazol para comenzar con una terapia antimicótica empírica adecuada [1]. En cuanto a las acciones encaminadas a mejorar el pronóstico se encuentra la precocidad en el inicio del tratamiento antifúngico, así como la retirada precoz del catéter venoso central. Otra cuestión a tener en cuenta que podría mejorar el pronóstico, debido a la elección del antifúngico, así como su duración es la realización de una exploración oftalmológica por un especialista [1, 20].

En un metanálisis por Demir et al en 2021, incluían ensayos clínicos aleatorizados para comparar la efectividad de la anfotericina B, los azoles y las equinocandinas en el tratamiento de la candidemia y la candidiasis invasiva. Se concluye que las equinocandinas se asociaron con la tasa más alta de éxito del tratamiento en comparación con la anfotericina B (OR 1,40, IC del 95 % 1,02–1,93) y los triazoles (OR 1,80, IC del 95 % 1,32–2,51) [21]

1.7 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Cada vez con más frecuencia observamos cómo las equinocandinas o la anfotericina B han sustituido a los azoles como tratamiento empírico de elección ante la presencia de levaduras en sangre, lo que se debe a las crecientes resistencias y la elevada mortalidad que presentan los pacientes con candidemia, motivo por el que consideramos de interés estudiar con detalle los factores que podrían asociarse con un mayor porcentaje de resistencia, analizando asimismo el impacto de esta en la evolución clínica de los pacientes.

HIPÓTESIS

Hipótesis del estudio

La resistencia a los azoles en pacientes con candidemia nosocomial es predecible. Sería útil determinar los factores asociados a la misma y elaborar un modelo predictivo que

establezca con alta fiabilidad el riesgo de presentarla. Además, se puede comprobar que la resistencia se asocia a una mayor mortalidad y complejidad clínica.

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Determinar qué factores de riesgo se asocian con resistencia a azoles en pacientes con candidemia nosocomial.
2. Diseñar un modelo predictivo multivariado para identificar los pacientes que podrían ser candidatos a un tratamiento empírico más conservador empleando azoles en lugar de antifúngicos de mayor espectro.

Objetivos específicos.

1. Describir las características tanto clínicas como analíticas de los pacientes que desarrollan candidemia durante su ingreso en el Hospital Universitario Santa Lucía.
2. Evaluar los factores asociados con mortalidad y estudiar el impacto de la resistencia a los azoles
3. Determinar el porcentaje en el que se administró cobertura empírica de manera correcta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Elaboramos un estudio observacional analítico unicéntrico de diseño mixto, en el que se seleccionaron a todos los pacientes adultos con candidemia nosocomial en un hospital secundario de entorno 600 camas entre octubre 2019 a diciembre 2022. El momento de la inclusión coincide con el episodio de la candidemia y son seguidos durante 30 días (independientemente de cuando fuese el alta). Los datos serán obtenidos de la base de datos de bacteriemias de la unidad IRAS-PROA del hospital.

Confidencialidad de los datos

Los datos contenidos en las historias clínicas son de carácter personal y especialmente protegidos en tanto que afectan a la salud de las personas. Para dar debido cumplimiento a la normativa de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales) se llevó a cabo un proceso de anonimización para cada caso con la finalidad de que no pueda asociarse a persona/s identificada/s o identificable/s, mediante la disociación y vinculación de cada paciente a un código que sólo el investigador pueda relacionar con la persona identificada y/o identificable.

Sujetos del estudio (criterios de inclusión)

Se incluyen de manera consecutiva todos los episodio de candidemia de adquisición nosocomial (ocurrida tras al menos 48 h de ingreso) durante el año 2022.

Criterios de exclusión

Perdida de seguimiento por traslado a otra Área de Salud antes de 30 días.

1. Variables de estudio

Se analizaron las siguientes variables incluidas en la base de datos de Bacteriemias del hospital

Variables sociodemográficas

- – Edad: (años).
- – Sexo: (masculino / femenino).

Variables de pluripatología y comorbilidad

- – Diabetes mellitus: (sí / no).
- – Obesidad: (sí / no).
- – Enfermedad hepática: (sí / no).
- – Enfermedad renal crónica: (sí / no).
- – Neutropenia: (sí / no).
- – Neoplasia activa: (sí / no).
- – Infección VIH: (sí / no).
- – COVID 19: (sí / no).
- – Índice de comorbilidad de Charlson: (**Anexo 1**. Índice de Charlson).

VARIABLES ASISTENCIALES

- – Servicio: (medico / medicina intensiva / quirúrgico)
- – Días de ingreso (mediana, RIC).
- – Sondaje vesical en 7 días previos: (sí / no).
- – Intubación orotraqueal (IOT): (sí/no).
- – Catéter venoso central: (sí/no).
- – Nutrición parenteral: (sí/no).
- – Antibioterapia previa: si ha recibido antibioterapia 3 meses antes del episodio.
- – Exposición previa (3 meses) o actual a azoles: (sí/no).

VARIABLES CLÍNICAS DE LA BACTERIEMIA

- – Sepsis o shock séptico.

VARIABLES MICROBIOLÓGICAS

- – Especies de Candida spp de la candidemia.
- – Resistencia a azoles.
- – Foco de la candidemia: (desconocido / catéter / abdominal / genitourinario / piel y partes blandas / otros).

VARIABLES ANTIBIOTERAPIA

- – Empírico: si el antifúngico ha sido empezado antes de los resultados de los hemocultivos.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- – Ingreso en UCI: (sí / no).
- – Días de ingreso: (días).
- – Exitus a los 30 días: (sí / no).

ANÁLISIS DE DATOS

Inicialmente realizamos un análisis descriptivo de las variables de interés, analizando si se trata de poblaciones homogéneas o si existen diferencias entre ambas. A continuación, se realiza un estudio de casos y controles retrospectivo para analizar los factores de riesgo que se asocian a la resistencia a azoles usando como medida la odds ratio (OR) y se realizará un análisis multivariante mediante regresión logística binaria para identificar factores de riesgo de resistencia a azoles. Utilizamos los coeficientes beta aportados para cada variable del modelo de regresión y se construye un score multidimensional. Posteriormente, realizamos un estudio analítico de cohortes prospectivo usando como

medida el riesgo relativo (RR) para analizar el posible aumento de mortalidad entre el grupo fluconazol resistente con respecto al grupo de fluconazol sensible. Y finalmente se realizó una curva ROC para identificar el mejor punto de corte de dicho score para discriminar la resistencia a azoles, así como el área bajo la curva de dicho modelo.

Se realizó análisis de supervivencia para determinar mortalidad a 30 días en pacientes con candidemia resistente y sensible a azoles respectivamente (regresión de Cox y curvas de Kaplan Meier. Para la representación de resultados de las variables cuantitativas se utilizará la media (M) y la desviación estándar (DS) o la mediana (Dm) y el rango intercuartílico (IQR), según presenten o no una distribución normal, respectivamente. Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov verificaremos la distribución de las variables, normal o no.

Para la representación de resultados de las variables categóricas utilizamos la frecuencia (n) y el porcentaje (%). En todos los contrastes de hipótesis se utilizará un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se ha usado el paquete estadístico IBM SPSS Statistics® versión 27.0.2.0 para Mac®.

RESULTADOS

Se incluyeron 57 episodios de candidemia nosocomial durante el periodo de estudio (año 2022) que ocurrieron tras una mediana de 13 días de ingreso hospitalario (RIC 3-6). El 41,9% de los episodios se registraron en servicios médicos, 37,2% en servicios de cuidados intensivos y 20,9% en servicios quirúrgicos. El 72% de los pacientes fueron hombres y la edad media fue de $67,5 \pm 14,3$ años. Los pacientes tuvieron una mediana de índice de Charlson de 4 (RIC 3-6) y la enfermedad subyacente más prevalentes fue la diabetes mellitus (36,8%). El 76,7% de los pacientes habían recibido antibioterapia en los 3 meses previos. Respecto al nivel de instrumentación/manipulación observamos que el procedimiento más frecuente fue el sondaje vesical, que se dio en un 75,4% de los pacientes seguido del catéter venoso central (61,4%). En el momento de la candidemia el 60,5% pacientes llevaba ya tratamiento antibiótico. La especie aislada fue *C. albicans* en

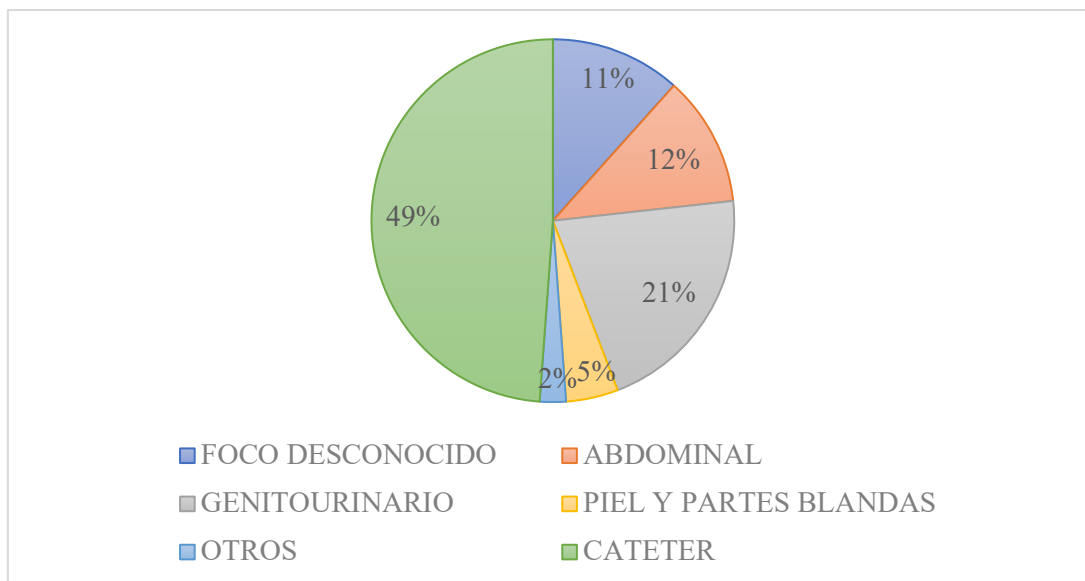
un 42,1% de los casos (tabla1). En cuanto a los focos, el más frecuente fue asociado a catéter con un 48,8% (figura 1).

Tabla 1. Variables demográficas y comorbilidades en pacientes con candidemias nosocomiales.

Variables	
Edad	67,5 (+/-14,3)
Días de ingreso (mediana, RIC)	13 (5-22)
Charlson (mediana RIC)	4 (3-6)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	21 (36,8)
Neoplasia activa	18 (31,5)
Covid	15 (26,3)
Enfermedad renal estadio ≥ 3	4 (7%)
Neutropenia	2 (3,5)
Instrumentación/manipulación	
Sondaje vesical (en 7 días previos)	43 (75,4)
Catéter venoso central	35 (61,4)
Nutrición parenteral	15 (26,3)
Cirugía previa	15 (26,3)
Antibioterapia previa (3 meses)	44 (77)
Exposición previa (3 meses) o actual a azoles	19 (5,7)
Especie <i>C. albicans</i>	24 (42,1)

*Resultados n(%); mediana con rango intercuartílico (RIC).

Figura 1: Focos de 57 candidemias nosocomiales.



En cuanto al tratamiento empírico al inicio de la candidemia el 23% no recibió tratamiento antimicrobiano, el 55,8% solo recibió tratamiento antibiótico (no antifúngico). 12 pacientes recibieron tratamiento antifúngico (21%), 14% se escogió un azol y 7 % una equinocandinas. De los 12 pacientes que habían recibido tratamiento antifúngico de manera empírica, 10 pacientes recibieron tratamiento antifúngico correcto (18,6%).

El porcentaje global de resistencia a azoles fue de 22,8%, siendo el 69,3% especies no albicans. En cuanto a las comorbilidades observadas, los pacientes con episodios de candidemia resiste a fluconazol tuvieron un índice de Charlson mayor, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (tabla 2, figura 2), y tampoco observamos un punto de corte de índice de Charlson que pudiera discriminar los pacientes con candidemias sensibles y resistentes (figura 3). Se toma de manera arbitraria (y según resultados de la curva ROC) el punto de corte 6 en el índice de Charlson para comparar los grupos según resistencia a azoles.

Tabla 2: Tabla Charlson en pacientes con fluconazol resistente.

CHARLSON		
Fluconazol sensible	Media	4,49 IC 95% [3,88-5,09]
	Mediana	4
	Rango intercuartil [RIC]	2,5 – 5,5
Fluconazol resistente	Media	5,77 IC95% [3,92-7,62]
	Mediana	6
	Rango intercuartil [RIC]	3,5 – 8,5

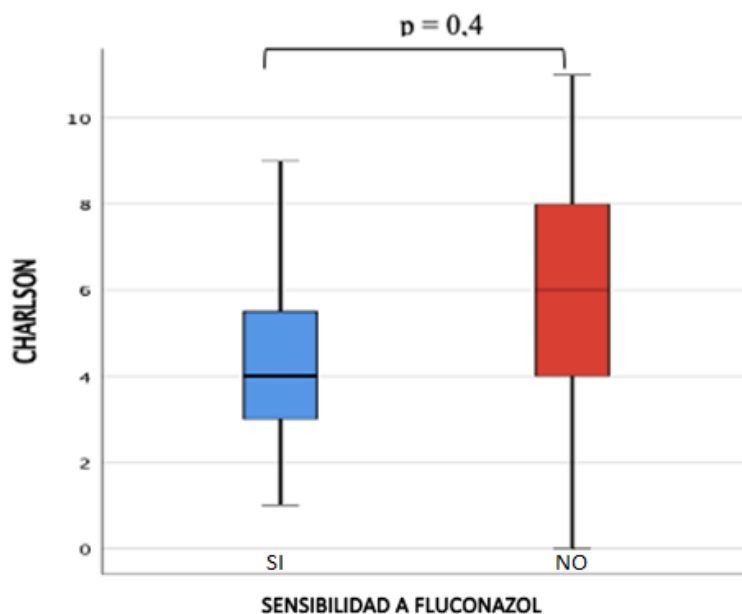
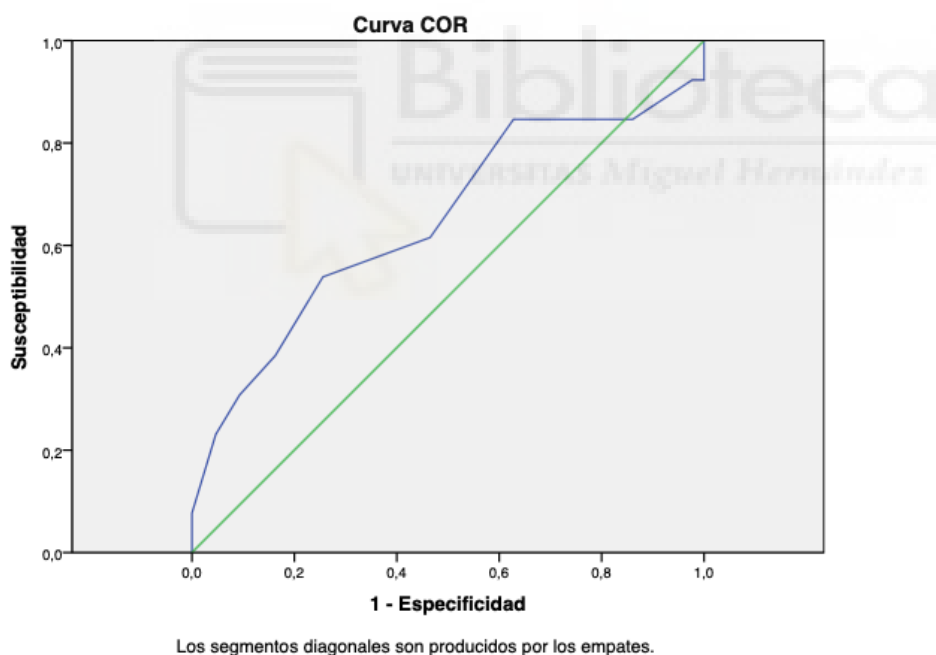


Figura 2: Índice de Charlson de los pacientes con candidemia fluconazol sensible (azul) y fluconazol resistente (rojo).



Área	p	IC 95%
0,648	0,109	0,457-0,838

Figura 3: Curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa del índice de Charlson para la resistencia a fluconazol

En la tabla 3 se muestra los resultados del análisis bivariado, en el que cabe destacar que el factor de riesgo más importante es la exposición previa a azoles (OR= 6,25; IC95%:1,36 – 28,52; p=0,011), siendo la presencia de catéter venoso central un factor

protector (OR 0,26; p= 0,036). El tratamiento empírico incorrecto se observó en más del 80% de los pacientes y fue más frecuente en pacientes con resistencia a azoles, aunque sin alcanzar la significación estadística (OR =1,414; IC95%: 0,265 – 7,553; p=0,684).

Tabla 3: Factores de riesgo para resistencia a azoles. Análisis bivariado.

Factores	Fluconazol sensible(44)	Fluconazol resistente(13)	P	OR (95% IC)
Charlson ≥ 6 (%)	25%	53,8%	0,056.	3,39 (0,936-12,302)
Catéter venoso central	70,4%	38,46%	0,036.	0,262 (0,072-0,954)
Foco genitourinario	13,6%	38,4%	0,04	4 (0,960-17,064)
Exposición previa a azoles	9%	38,4%	0,011	6,25 (1,36-28,52)
Ingreso 3 meses previos	70,4%	38,4%	0,036	0,262 (0,07-0,954)
Enfermedad renal crónica estadio ≥ 3	6,8%	0%	0,356	0,775 (0,656-0,910)
Nutrición parenteral	36,3%	23%	0,346	0,506 (0,121-2,117)
Candida. Albicans	45,4%	30,7%	0,44	0,560 (0,127-2464)
Neutropenia	2,2%	0%	0,603	0,786 (0,671-0,90)
Tratamiento empírico incorrecto	79,5%	84,6%	0,684	1,414 (0,265-7,553)

*OR: odds ratio; P: Valor de significación estadística.

En el análisis multivariante las variables que se asociaron de manera independiente con resistencia a azoles fueron exposición previa a azoles y la ausencia de catéter venoso central (tabla 4).

Tabla 4: Análisis multivariante. Regresión logística binaria para 2 variables.

Factor de riesgo	OR	p	IC. 95%
Catéter central	0,64	0,013	0,007 – 0,561
Exposición previa a azoles	29,58	0,005	2,745 – 318,837

A partir de las variables “Charlson >6 ”, “foco genitourinario”, “catéter central” y “exposición previa a azoles” se creó un modelo de probabilidad adjudicando a cada una de las variables una puntuación a partir de los coeficientes β de la regresión logística, como se observa en la tabla 5.

Tabla 5: Score multivariante para candidemia fluconazol resistente.

Charlson >6	1 punto
Foco genitourinario	1 punto
Catéter central	-2 puntos

Exposición previa a azoles	3 puntos
----------------------------	----------

La puntuación obtenida en el score multivariado se sometió a una curva ROC para valorar el poder para discriminar la resistencia a azoles así como para determinar el mejor punto de corte que identificaría a los pacientes con resistencia a azoles. Tomando como punto de corte 0 se obtuvo un valor predictivo negativo del 96%.

Tabla 6. Evaluación score como test predictor de resistencia a azoles en pacientes con candidemia nosocomial. Punto de corte 0.

SCORE > 0		
SENSIBILIDAD	92%	P < 0,01
ESPECIFICIDAD	59%	
VPN	96%	
VPP	41%	

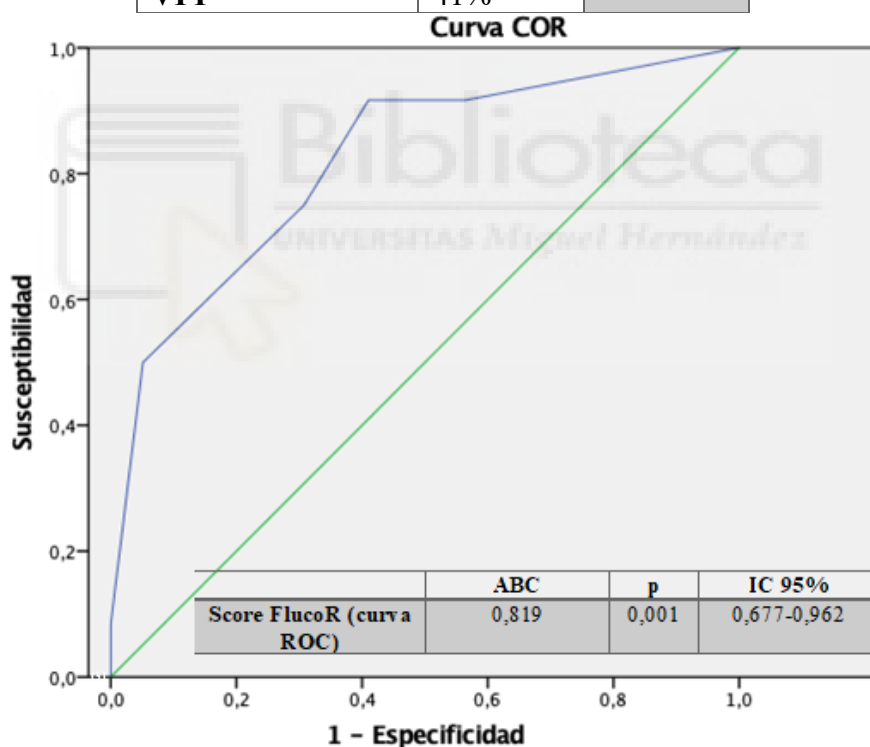


Figura 3: Curva ROC del Score multivariable para resistencia a azoles.

Un score clínico positivo suponía un riesgo de 6,7 veces más de presentar candidemias resistentes a azoles siendo un resultado estadísticamente significativo $p=0,006$ IC95% (1,547-29,445). En la figura 4 se observa que aquellos pacientes que presenten 2 o más puntos en el score, tiene un 75% de probabilidad de presentar resistencia a azoles. Es decir, que con cada aumento incremental del score clínico aumenta el riesgo de resistencias a azoles. Esta relación se representa en la figura 4 en el score de franjas.

Otro aspecto importante a resaltar, es que dado el alto VPN que presenta, si el resultado del score ≤ 0 prácticamente el riesgo de tener resistencias a azoles es nulo.

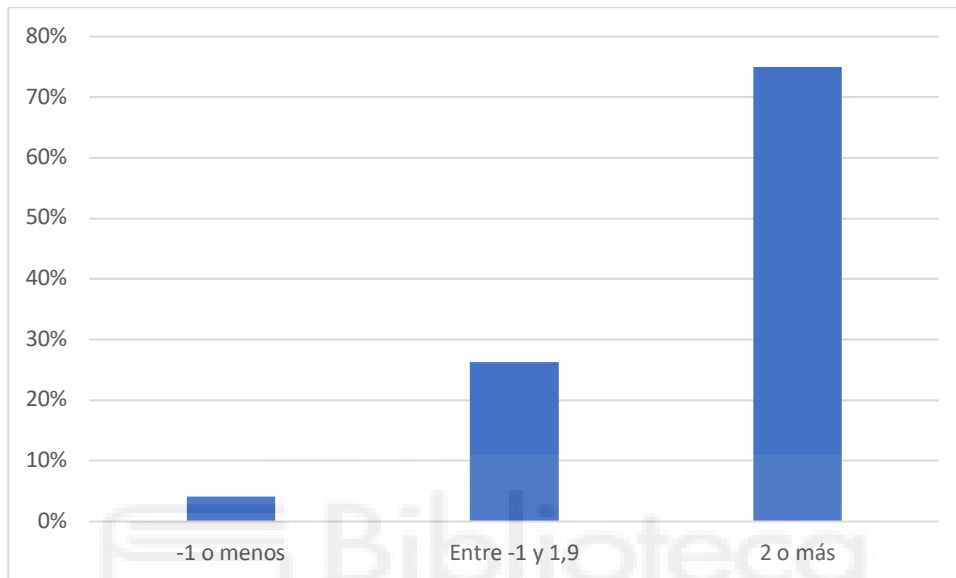


Figura 4: Probabilidad de presentar resistencia a azoles según puntuación score.

La mortalidad a los 20 días fue mayor en los pacientes con candidemia fluconazol resistente (53,8% vs 38,6%; $p = 0,33$), sin alcanzar la significación estadística. En un modelo de supervivencia multivariado (regresión de Cox) la única variable que se asoció de manera estadísticamente significativa e independiente con la mortalidad fue la sepsis (tabla 6).

Tabla 7. Modelo de regresión de Cox. Mortalidad a los 30 días

	Hazard ratio (HR)	95,0% IC para HR		P
		Inferior	Superior	
Resistencia a fluco	1,791	,713	4,500	0,215
Sepsis	5,123	2,003	13,101	0,001
Empírico incorrecto	2,086	,598	7,284	0,249
Charlson > 6	0,738	,290	1,875	0,522

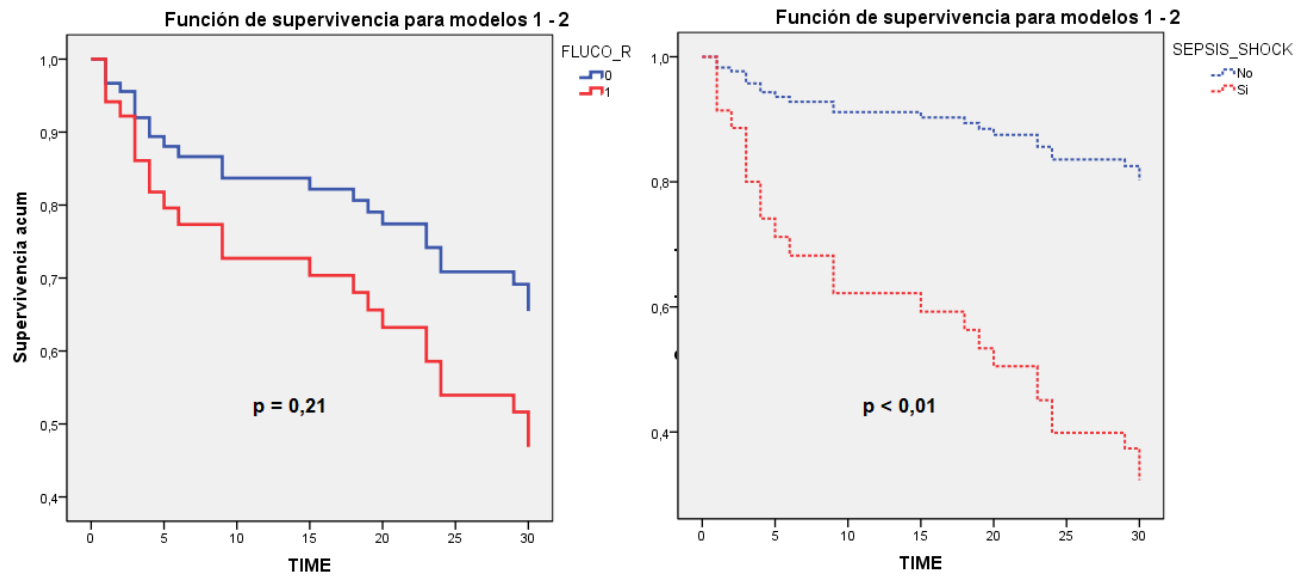


Figura 5. Análisis de supervivencia multivariante. Curvas separadas según resistencia a azoles (líneas continuas, izquierda) y criterios de sepsis (líneas discontinuas, derecha)

DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue investigar los factores de riesgo que están relacionados con la resistencia a los azoles en pacientes con candidemias nosocomiales así como desarrollar un modelo predictivo multivariado para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento empírico más conservador con azoles en lugar antifúngicos de amplio espectro.

En nuestro estudio, la prevalencia de resistencia a azoles fue elevada (casi una cuarta parte de las candidemias), especialmente en especies distintas a *C. albicans* (69,3% resistentes), y siendo esta proporción mayor a la observada en estudios previos, en los que se describe una incidencia del 3-13% [1,12]. En el estudio de Koehler et al [14], se reportó que el 12,6% de las cepas *Cándidas* no *albicans* aisladas en pacientes con candidemia en Europa presentaron resistencias a los azoles. En contraste, la resistencia a los azoles en *Candida albicans* fue mucho menos común, con una tasa de 2,8%.

En cuanto a los factores que se asociaron con resistencia azoles, observamos el índice de Charlson, el foco (urinario factor de riesgo y catéter factor protector) y, especialmente, la exposición previa a azoles, que fue el factor que observamos que influía con mayor impacto, hallazgo que coincide con estudios previos [8,17,22]. Desde una perspectiva biológica la exposición previa a fluconazol incrementa la posibilidad de albergar cepas de

cándidas resistentes a azoles. Del mismo modo como ocurre con el empleo previo de antibiótico la existencia de microorganismo bacterianos 19ran19rresistentes. Por el contrario, dos estudios retrospectivos no encontraron asociación entre la exposición previa a fluconazol y el desarrollo candidemias causadas por cándidas potencialmente resistentes a fluconazol [23,24]. Aunque la exposición previa a azoles sea el factor *a priori* más evidente, y el que se asocia en este y otros estudios de manera más importante con la resistencia, no es el único factor identificado en este trabajo. Además este hecho fue reportado solo en el 38% de los pacientes con candidemia resistente, por lo que tiene una escasa sensibilidad para predecir la resistencia. Es por ello que consideramos que guiar la selección del tratamiento empírico por este único factor puede ser inadecuado. En nuestro estudio, utilizar un score multivariado, a pesar de incluir en él variables que no fueron estadísticamente significativas, aumentó la sensibilidad del 38% al 92% respecto a la variable única de exposición previa a azoles, aumentando el valor predictivo negativo hasta el 96% (aunque el valor predictivo positivo del score fue similar a la exposición previa a azoles aislada). Aunque el porcentaje de resistencia a azoles es, en este estudio, elevada, y podríamos asumir en nuestro medio el empleo de equinocandinas como tratamiento empírico de elección ante el aislamiento de levaduras en el 19ran, este score podría ayudar a seleccionar aquéllos pacientes en los que utilizar fluconazol con un elevado valor predictivo negativo si es 0 puntos o menor. Como ventaja adicional, el score supone una escala de riesgo cuantitativa, no dicotómica, cuya puntuación es proporcional al riesgo de candidemia, por lo que consideramos que podría ser una herramienta útil como predictor de resistencias, guiando nuestra toma de decisiones en la práctica clínica habitual, de manera más precisa que ateniéndose a una variable exclusiva como la “exposición previa a azoles”. Aunque en este sentido cabe destacar que el grado de sospecha para candidemia suele ser muy bajo en la valoración del paciente con fiebre de origen nosocomial, describiéndose en este trabajo una elevada tasa de tratamiento empírico incorrecto, como discutimos más adelante.

La presencia de catéter venoso central fue otro destacado factor independiente, en este caso protector, en consonancia con los resultados de un estudio prospectivo [17], en el que se demostró que la candidemia relacionada con el catéter venoso central era un factor de riesgo estadísticamente significativo para el aislamiento de cándidas potencialmente sensibles a fluconazol. Esto se debe a que las especies implicadas en la candidemia asociada a dispositivos endovenosos son mayor frecuencia *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C.*

parapsilopsis. Por otro lado, el catéter venoso central o la nutrición parenteral son, en sí mismos, factores de riesgo de candidemia ampliamente demostrados, por lo que su ausencia, en pacientes con candidemia, a menudo se asocia a factores adicionales como inmunodepresión, diabetes, peritonitis terciaria o infecciones urinarias complicadas, circunstancias donde pueden ser más frecuentes las especies intrínsecamente resistentes como *C. Glabrata* o *C. krusei* (intrínsecamente resistentes) [17]. Dado que en la mayoría de las situaciones carecemos de información de la especie cuando somos informados de la presencia de levaduras en sangre, decidimos no incluir esta variable en la regresión logística ni en el diseño del score, por lo que aumentaría la utilidad del mismo al poder ser de aplicación en el momento de mayor incertidumbre clínica: antes de conocer la especie.

En nuestros resultados observamos que obtener un score clínico positivo suponía un riesgo casi 7 veces mayor de presentar resistente a azoles. Aquellos pacientes que presentaban dos o más puntos en el score tenían un 75% de probabilidad de presentar resistentes a azoles. Actualmente, no se ha desarrollado en la literatura científica un modelo de predicción para la resistencia a azoles en candidemias para poder comparar con nuestros resultados.

En cuanto al porcentaje de cobertura empírica correcta en pacientes con candidemia nosocomial resistente a azoles puede variar según los diferentes estudios y población. El manejo terapéutico inicial inadecuado es una variable que puede ser modificable por el médico y cuyo resultado se ha demostrado en diferentes análisis con la mortalidad [8, 17]. Llama la atención que en nuestro estudio solo el 18,6% recibió tratamiento antifúngico empírico correcto en el momento de indicar los hemocultivos, por lo que consideramos que el índice de sospecha de candidemia es bajo. Comparando nuestros resultados con respecto al de otros estudios, llama la atención la baja cobertura empírica correcta que se realiza en nuestro centro. En el estudio multicéntrico, encabezado por Alejandro Rodríguez [25] el 80,9% de los pacientes recibieron tratamiento antifúngico empírico correcto con una mortalidad a los 30 días de candidemias del 40%. No obstante, en un ensayo clínico aleatorizado [26], se comparó el uso empírico de fluconazol en pacientes febriles versus placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos que no presentaban signos de infección fúngica invasiva al ingreso. Los resultados fueron que el

uso empírico de fluconazol no mejoró la supervivencia o la incidencia de infecciones fúngicas invasivas en comparación con el placebo.

En nuestro estudio la mortalidad fue mayor en los pacientes con candidemias resistentes a azoles, 53,8% vs 38,6%, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo. La única variable que se asoció de manera estadísticamente significativa e independiente con la mortalidad fue la sepsis. Debemos destacar a este respecto, además, que los pacientes con candidemia resistentes a azoles fueron más comórbidos y con más edad (mayor índice de Charlson).

Nuestros resultados son semejantes a otros estudios [14,15,16], así como el estudio de Benito Almirante et al [8] que realizaron un análisis univariado, y encontraron numerosos factores que estaban significativamente asociados con la mortalidad temprana, entre ellos el shock séptico. En el estudio encabezado por Jie Hou [27], relacionaron la mortalidad precoz con las medidas terapéuticas rápidas que incluyen agentes antifúngicos correctos y la extracción temprana de catéter intravasculares como recomiendan las guías [28].

Existen varias limitaciones potenciales para el presente trabajo. En primer lugar, los resultados de los análisis multivariados pueden estar influenciados por el pequeño tamaño de la muestra y el número de variables incluidas en los modelos. Con respecto a nuestro modelo predictivo carecemos de grupo externo para validar nuestros resultados. Debido a que nuestro score clínico presenta un valor predictivo bajo, y ante una exposición previa a azoles de manera aislada, nos sirve para descartar infección por candidemias resistentes a azoles, más que como método de screening. Además, las conclusiones pueden estar influenciadas por la ecología local así como las prácticas de manejo.

CONCLUSIÓN

1. La exposición a los azoles en los 3 meses previos y la ausencia de catéter venoso central fueron los únicos factores que se asociaron de forma independiente con la resistencia a los azoles
2. Desarrollamos un score multivariante con una alta capacidad discriminativa, y elevado valor predictivo negativo, de tal forma que puntuaciones iguales o inferiores a 0

descartaba la resistencia a los azoles con alta probabilidad. En cambio, tener 2 o más puntos se asociaba a un 75% de riesgo de presentarla.

3. Las candidemias nosocomiales son especialmente comunes en los servicios médicos y afectan principalmente a pacientes con enfermedades de base, donde la presencia de sondaje vesical, catéter venoso central, nutrición parenteral, cirugía previa y exposición previa de antibioterapia o azoles son sus principales factores de riesgo.

4. En nuestro estudio la mortalidad fue mayor en los pacientes con candidemias resistentes a azoles, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo, y los pacientes con candidemia resistentes a azoles fueron más comórbidos (mayor índice de Charlson). La única variable que se asoció de manera estadísticamente significativa e independiente con la mortalidad fue la sepsis.

5. Tras nuestros resultados, se infiere el bajo grado de sospecha clínica de candidemias, en que solo se trató de manera empírica un 21%, así como el bajo porcentaje de cobertura empírica correcta con un 18,6% del total de candidemias tratadas.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gómez J, García-Vázquez E, Hernández A, Espinosa C, Ruiz J. Candidemias nosocomiales: nuevos retos de un problema emergente [Nosocomial candidemia: new challenges of an emergent problem]. *Rev Esp Quimioter.* 2010 Dec;23(4):158-68. Spanish. PMID: 21191553.
- 2) Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 May 11;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26. PMID: 29749387.
- 3) Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, Calandra T, Glauser MP, Täuber MG, Pittet D; Fungal Infection Network of Switzerland. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004 Feb 1;38(3):311-20. doi: 10.1086/380637. Epub 2004 Jan 14. PMID: 14727199.

- 4) Lamoth, F.; Lockhart, S.; Berkow, E.; Calandra, T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018, 73, i4–i13. [CrossRef] [PubMed]
- 5) Tóth, R.; Nosek, J.; Mora-Montes, H.M.; Gabaldon, T.; Bliss, J.M.; Nosanchuk, J.D.; Turner, S.A.; Butler, G.; Vágvölgyi, C.; Gácsér, A. Candida parapsilosis: From Genes to the Bedside. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019, 32, e00111-18. [CrossRef].
- 6) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309–317.
- 7) Koehler, P.; Stecher, M.; Cornely, O.A.; Koehler, D.; Vehreschild, M.J.G.T.; Bohlius, J.; Wisplinghoff, H.; Vehreschild, J.J. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: An epidemiologic meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019, 25, 1200–1212.
- 8) Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanchez F, Ayats J, Gimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodriguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A; Barcelona Candidemia Project Study Group. 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.
- 9) Sandven, P., L. Bevanger, A. Digranes, P. Gaustad, H. H. Haukland, and M. Steinbakk. 1998. Constant low rate of fungemia in Norway, 1991 to 1996. *J. Clin. Microbiol.* 36:3455–3459
- 10) Richet, H., P. Roux, C. Des Champs, Y. Esnault, A. Andremont, and French Candidemia Study Group. 2002. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin. Microbiol. Infect.* 8:405–412
- 11) Marchetti, O., J. Bille, U. Fluckiger, P. Eggiman, C. Ruef, J. Garbino, T. Calandra, M. P. Glausser, M. G. Tauber, and D. Pittet. 2004. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin. Infect. Dis.* 38:311–320.

- 12) Pemán J, Cantón E, Gobernado M; Spanish ECMM Working Group on *Candidaemia*. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2- year multicentre study in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:23-30.
- 13) Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, de Florentiis D, Sartor A, Scarparo C, Callegari A, Righi E (2015) Clinical and therapeutic aspects of candidemia: a five year single centre study. PLoS One 10(5).
- 14) Koehler P, Stecher M, Cornely OA, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2019;25(10):1200–1212. doi:10.1016/j.cmi.2019.04.024
- 15) Pappas P, Lionakis M, Arendrup M, et al. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):18026. doi:10.1038/nrdp.2018.26
- 16) Hirano R, Sakamoto Y, Kudo K, Ohnishi M. Retrospective analysis of mortality and *Candida* isolates of 75 patients with candidemia: a single hospital experience. Infect Drug Resist. 2015 Jul 8;8:199-205.
- 17) Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Aznar-Martín J, Cisneros JM, Ortiz-Leyba C. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Aug;54(8):3149-54. doi: 10.1128/AAC.00479-10. Epub 2010 May 24. PMID: 20498325; PMCID: PMC2916332.
- 18) Labelle, A. J., S. T. Micek, N. Roubinian, and M. H. Kollef. 2008. Treatment related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. Crit. Care Med. 36:2967–2972.

- 19) Parkins, M. D., D. M. Sabuda, S. Elsayed, and K. B. Laupland. 2007. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 60:613–618.
- 20) Lletí, M. S., Ramos, I. J., & García, J. P. (2006). Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínico terapéuticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 24, 36-45
- 21) Demir KK, Butler-Laporte G, Del Corpo O, Ekmekjian T, Sheppard DC, Lee TC, Cheng MP. Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: A systematic review and network meta-analysis. *Mycoses.* 2021 Sep;64(9):1098-1110.
- 22) Slavin, M. A., T. C. Sorrell, D. Marriott, K. A. Thursky, Q. Nguyen, D. H. Ellis, C. O. Morrissey, and S. C. Chen. 2010. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J. Antimicrob. Chemother.* 65:1042–1051.
- 23) Lin, M. Y., Y. Carmeli, J. Zumsteg, E. L. Flores, J. Tolentino, P. Sreeramoju, and S. G. Weber. 2005. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital- acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:4555–4560.
- 24) Shorr, A. F., D. R. Lazarus, J. H. Sherner, W. L. Jackson, M. Morrel, V. J. Fraser, and M. H. Kollef. 2007. 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.* 35:1077–1083.
- 25) Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez M, Martín-Rico P, Castón JJ, Guerrero-Sánchez FM, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2011;29: 328–33.
- 26) Schuster, M. G., J. E. Edwards, Jr., J. D. Sobel, R. O. Darouiche, A. W. Karchmer, S. Hadley, G. Slotman, H. Panzer, P. Biswas, and J. H. Rex. 2008. Empirical fluconazole

versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 149:83–90.

27) Hou J, Deng J, Liu Y, Zhang W, Wu S, Liao Q, Ma Y, Kang M. Epidemiology, Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Candidemia in a Large Tertiary Teaching Hospital in Western China: A Retrospective 5-Year Study from 2016 to 2020. *Antibiotics*. 2022; 11(6):788. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060788>

28) Puig-Asensio, M.; Padilla, B.; Garnacho-Montero, J.; Zaragoza, O.; Aguado, J.M.; Zaragoza, R.; Montejo, M.; Munoz, P.; Ruiz- Camps, I.; Cuenca-Estrella, M.; et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: A population-based surveillance in Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* **2014**, *20*, O245

ANEXOS



Anexo 1. Índice de Charlson

Escala que mide la comorbilidad y mortalidad esperable a 1 año. Costa de 19 elementos. El índice asigna a cada uno de los elementos una puntuación del 1 al 6 en función del riesgo relativo de muerte, que se transforma en una puntuación global mediante la suma de puntos.

ÍNDICE DE CHARLSON

1 PUNTO	Infarto de miocardio Insuficiencia cardíaca congestiva Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad respiratoria crónica Enfermedad de tejido conectivo Úlcus péptico Hepatopatía leve Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órgano diana
2 PUNTOS	Hemiplejía

	Insuficiencia renal crónica moderada-severa Diabetes mellitus con afectación de órganos diana Tumor sin metástasis Leucemia Linfoma
3 PUNTOS	Enfermedad hepática moderada o severa
4 PUNTOS	Tumor sólido con metástasis SIDA (no únicamente VIH positivo)



