

# ¿Implica el aislamiento de *Candida* spp. en muestras intraabdominales de pacientes críticos la necesidad de tratamiento antifúngico?

Rafael Zaragoza<sup>1</sup>, Javier Pemán<sup>2</sup> y Miguel Salavert<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia; <sup>2</sup>Unidad de Micología, Servicio de Microbiología y <sup>3</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia

## Resumen

La aproximación diagnóstica y terapéutica a la infección fúngica invasiva (IFI) ha cambiado notablemente en los últimos años debido a la introducción de nuevos métodos diagnósticos y a la aparición de nuevos fármacos antifúngicos. El diagnóstico de candidiasis invasiva (CI) está basado en parámetros clínicos y de laboratorio, aunque ninguno de ellos es específico. De hecho, incluso el aislamiento de levaduras en muchas ocasiones corresponde a simple colonización y no verdadera infección, en especial en el ámbito de los cuidados críticos, y sobre todo cuando este aislamiento proviene de drenajes intraabdominales. Un gran número de pacientes se colonizan con *Candida* spp. después de una cirugía abdominal pero sólo una minoría de estos desarrolla CI. El diagnóstico clínico y microbiológico de la peritonitis candidiásica sigue siendo controvertido, constituyendo todavía un reto el conocer que pacientes se podrían beneficiar de tratamiento antifúngico. En términos generales se recomienda tratar a aquellos pacientes críticos en los que el aislamiento provenga de una muestra de líquido peritoneal perioperatoria. Basados en el hecho de que la infección fúngica es una complicación frecuente de las pancreatitis agudas graves parecería lógico realizar profilaxis antifúngica en estos enfermos; sin embargo, no existe evidencia hasta el momento para recomendar su uso. La alta mortalidad de la CI se asocia a la dificultad que supone realizar un diagnóstico precoz. Por tanto, para mejorar el pronóstico de estos enfermos sería muy aconsejable utilizar las nuevas herramientas que nos proporciona el laboratorio de microbiología como son la detección de anticuerpos antimicelio o la PCR fúngica, que deberían ser usadas en conjunción con el recién publicado "Candida score". Se propone un algoritmo basado en esta hipótesis con el objeto de decidir de forma precoz el tratamiento antifúngico en pacientes posquirúrgicos con un aislamiento positivo para *Candida* spp en una muestra intraabdominal.

## Palabras clave

Pacientes posquirúrgicos, Colonización fúngica, Peritonitis candidiásica, Pancreatitis aguda, Anticuerpos antimicelio, PCR fúngica, *Candida* score, Tratamiento antifúngico

## Is the use of antifungal management advisable in critical patients with positive isolation of *Candida* spp. from intraabdominal clinical samples?

## Summary

The diagnostic and therapeutic approaches to IFI have changed significantly in recent years, fostered by the introduction of new diagnostic methods and new antifungal products. The diagnosis of invasive candidiasis (IC) involves both clinical and laboratory parameters, but neither of these are specific and the majority of the yeast isolated showed only colonization but not true infection. This situation occurs in critical care setting specially when surgical drainages are used. A substantial number of patients become colonized with *Candida* spp.

### Dirección para correspondencia:

Dr. Rafael Zaragoza Crespo  
Servicio de Medicina Intensiva  
Hospital Universitario Dr. Peset  
Avda Gaspar Aguilar, 90  
46017 Valencia  
España  
Tel.: +34 961622526  
Fax: +34 961622301  
E-mail: zaragozar@ono.com

Aceptado para publicación el 20 de octubre de 2008

©2008 Revista Iberoamericana de Micología  
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)  
1130-1406/01/10.00 €

after abdominal surgery, but only a minority subsequently develops invasive candidiasis. The clinical and microbiological diagnosis of *Candida* peritonitis remains problematic. It is still unclear which patients may benefit from antifungal treatment. Antifungal therapy can be suggested in critically ill patients with peritonitis where *Candida* is diagnosed based on perioperatively sampled peritoneal fluid. Since fungal infection is also a relatively common complication of severe pancreatitis it seems reasonable that fungal prophylaxis may be an important component of management although actually there is no evidence to support this approach. However, the high mortality associated with IC is partly correlated to the difficulties of making an early diagnosis, thus, to improve earlier diagnosis and survival of IC, new nonculture-based microbiological tools such as *Candida albicans* germ tube antibodies (CAGTA) and/or polymerase chain reaction (PCR) techniques for the detection of fungal-specific DNA should be used in conjunction with recent published "Candida score" prediction rule. An algorithm based on this approach has been provided to assess early treatment in surgical patients with yeasts isolated from intra-abdominal samples.

*Key words* Surgical patients, Yeast colonization, *Candida* peritonitis, Acute pancreatitis, CAGTA, PCR, *Candida* score, Antifungal treatment

En la última década se ha producido entre los pacientes críticos un notable incremento de las infecciones fúngicas invasoras nosocomiales, especialmente las producidas por *Candida* spp. La infección por levaduras del género *Candida* supone el 10-15% del total de las infecciones diagnosticadas en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Aunque representan sólo entre el 5 y el 10% del total de las sepsis en dichas unidades, se asocian a las mayores tasas de mortalidad tanto cruda (50-85%) como relacionada con la infección (20-45%), especialmente cuando no han recibido un tratamiento precoz y adecuado, bien sea empírico o dirigido [21].

El aislamiento de *Candida* spp. en sangre u otros líquidos orgánicos estériles supone un claro criterio de infección; sin embargo, el significado diagnóstico de su aislamiento en muestras respiratorias y en las obtenidas desde drenajes abdominales, potencialmente contaminadas, sigue siendo motivo de controversia [19]. Asimismo, el papel de la profilaxis antifúngica en estos enfermos críticos, principalmente con fluconazol, sigue siendo motivo de debate, a diferencia del estado claramente definido de la misma en los pacientes hematológicos (especialmente en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos) y posiblemente en los receptores de trasplante hepático de alto riesgo. En el paciente crítico, aunque la profilaxis antifúngica disminuye claramente la incidencia de infección, no influye en su mortalidad. Finalmente, el papel de *Candida* spp. en la peritonitis secundaria, especialmente tras perforación gastrointestinal, permanece sin definir aunque su presencia es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de una candidiasis invasora en la UCI [13, 16, 20, 23].

En el trabajo de Sandven [18], publicado en 2002, se contemplaban ya los controvertidos aspectos antes comentados y se intentaba definir la frecuencia y el significado del aislamiento de *Candida* spp. en muestras peri o postoperatorias de pacientes con perforación intraabdominal, así como el papel del tratamiento profiláctico de una dosis única (400 mg) intraoperatoria de fluconazol intravenoso. Para ello los autores realizaron un estudio prospectivo, randomizado y doble ciego incluyendo a 109 pacientes en trece hospitales noruegos, 53 tratados con fluconazol y 56 con placebo. La principal variable estudiada fue la mor-

talidad, analizando de forma secundaria en pacientes supervivientes la duración de la ventilación mecánica, la estancia en UCI y los días con catéter venoso central implantado. No hubo diferencias significativas en las características clínicas de los pacientes aunque no se utilizó ningún sistema de medición de gravedad, que claramente definen el pronóstico en este tipo de enfermos [15], ni se analizaron las formas de presentación clínica asociadas a mal pronóstico (presencia de sepsis grave, shock séptico o fallo multiorgánico).

En un 30,2% de los pacientes se aislaron levaduras en la muestra operatoria [18], observándose diferencias según el origen de la perforación, ya que sólo uno de los pacientes con apendicitis (3,5%) presentó aislamiento positivo, mientras que en el resto de perforaciones la presencia de levaduras fue del 39,5%. Si se excluyen los pacientes con apendicitis, la frecuencia de aislamiento de levaduras en pacientes previamente hospitalizados fue mayor que en los procedentes de la comunidad (45% vs 32%). Además, la frecuencia de aislamientos fue más alta en perforaciones gastroduodenales y menor en las colorectales (64% vs 24%). La mortalidad global fue del 11% y no se observaron diferencias significativas entre los tratados con fluconazol o con placebo (8,1% vs 16,6%;  $p = 0,059$ ; IC95% 0,04-1,06; OR = 0,21) aunque la presencia de levaduras en la muestra intraoperatoria se relacionó directamente con la mortalidad (24,2% vs 5,2%;  $p = 0,003$ ; OR = 11,5) y se asoció a un mayor tiempo de ventilación mecánica, más días de estancia en UCI y mayor duración del catéter venoso central. Otros factores asociados con la mortalidad fueron la presencia de perforación en pacientes oncológicos y el tipo de perforación.

Este trabajo, al igual que el del grupo suizo de Eggimann [5], no llegó a demostrar una disminución de la mortalidad al administrar fluconazol de forma profiláctica en pacientes quirúrgicos con perforación intraabdominal. La profilaxis con fluconazol, según los autores noruegos, no disminuyó tampoco la incidencia de aislamiento de levaduras en drenajes durante el postoperatorio. Sin embargo, a diferencia del estudio suizo, no analizó si existía una disminución de la incidencia de infecciones por levaduras en este grupo de pacientes. Desafortunadamente, tampoco los autores realizaron un estudio estratifi-

cado para analizar la influencia de la profilaxis con fluconazol en la mortalidad de los pacientes con aislamiento de *Candida* spp. en la muestra perioperatoria, que en principio sería el subgrupo de pacientes que más se hubiera beneficiado de la misma.

Aunque, como ya se ha mencionado, la gravedad de la peritonitis por *Candida* spp. en pacientes críticos ya era conocida, un nuevo trabajo vino a reforzar este concepto y enfatizó el valor pronóstico que podía tener el examen directo del líquido peritoneal en la detección de *Candida* (OR, 4,7; 95% CI, 1,2-19,7;  $p = 0,002$ ) en este contexto de la infección intraabdominal [4].

Por otro lado, el aislamiento de *Candida* en muestras de líquido peritoneal se ha considerado recientemente un factor de riesgo independiente de mortalidad en la peritonitis nosocomial, pero no así en la adquirida en la comunidad, como ha demostrado el grupo francés de Montravers [14] en un estudio caso-control multicéntrico.

La alta incidencia de aislamientos de levaduras en las muestras operatorias en el seno de perforaciones intraabdominales y su mayor morbi-mortalidad asociada justificaría sin duda el tratamiento antifúngico dirigido; sin embargo, la profilaxis universal con fluconazol no está recomendada.

El papel de *Candida* spp. en la pancreatitis aguda necrótica e infectada no está todavía bien establecido. Aunque se ha observado una incidencia creciente del 10 al 35% en los aislamientos de *Candida* spp. en el tejido necrótico pancreático en varios estudios publicados [7-10], existen resultados contradictorios en cuanto su influencia en la mortalidad. Hoerauf y cols. [10] encuentran una mayor mortalidad en los pacientes con aislamientos de *Candida* spp. recomendando el posible beneficio de la profilaxis con antifúngicos; sin embargo, Gloor y cols. [7], no observan mayor mortalidad asociada al aislamiento de *Candida* spp. y sí en cambio asociada a la recuperación de microorganismos resistentes a los antibióticos usados como profilaxis. Un trabajo publicado por De Waele y cols. en el año 2003 [1] pretendió aclarar estos controvertidos aspectos planteando tres objetivos fundamentales en su estudio: conocer la incidencia de infección fúngica en pacientes con necrosis pancreática infectada, definir los factores de riesgo asociados a dicho tipo de infección y, por último, determinar el papel del tratamiento precoz con fluconazol, incluyendo pacientes con profilaxis o tratamiento empírico precoz de la infección fúngica invasora. Los autores realizaron un estudio retrospectivo, durante ocho años, e incluyeron 46 pacientes con pancreatitis aguda grave, y al menos un episodio de necrosis pancreática infectada, ingresados en la UCI de un hospital universitario belga. La incidencia de infección fúngica en este estudio fue del 37% y la mortalidad global fue del 30,4%, no existiendo diferencias significativas de esta última entre los pacientes con o sin infección fúngica a pesar de presentar tendencia a un mayor APACHE II el grupo con infección por levaduras ( $p = 0,15$ ). Tampoco hubo diferencias significativas en las características clínicas de los pacientes (edad, sexo, etiología de la pancreatitis, puntuación de Ranson, fracaso orgánico, estancia en UCI o duración de los lavados postoperatorios) por lo que no se pudieron definir factores de riesgo asociados al desarrollo de infección fúngica local. El tratamiento precoz con fluconazol (en profilaxis o como tratamiento empírico) no se asoció a una disminución de la mortalidad (28% vs 32%), aunque sí a una tendencia a presentar menor incidencia de infección fúngica (16% vs 58%;  $p = 0,13$ ). Estos resultados fueron corroborados en otro estudio publicado el mismo año [9].

La pancreatitis necrotizante infectada se asocia frecuentemente a candidiasis invasora y se considera un fac-

tor de riesgo para la misma aunque no implica un aumento de mortalidad. El tratamiento precoz con fluconazol disminuye la incidencia de candidiasis pero no la mortalidad de estos pacientes; sin embargo, el aislamiento de *Candida* spp. en muestras clínica y microbiológicamente significativas debería ser siempre tributario de tratamiento antifúngico.

En un curioso e interesante debate pro/contra sobre profilaxis antifúngica en pacientes con pancreatitis aguda necrotizante [6], diferentes expertos (intensivistas, cirujanos) mostraron sus opiniones encontradas sobre el empleo de la misma cuando se han recibido antes antibióticos de amplio espectro. Los autores en contra del empleo rutinario de profilaxis antifúngica basaron sus argumentos en la posibilidad de seleccionar especies resistentes de *Candida*, la falta de datos sobre retraso de la cirugía con el uso de profilaxis y la falta de suficiente evidencia científica. El autor a favor de su uso argumentó sobre la seguridad y buena biodisponibilidad en tejido pancreático de los azoles y el hallazgo de *Candida* en el tejido necrótico entre un 15-75% de los pacientes con pancreatitis necrotizante que precisaban de cirugía, aparte de otros factores como la estancia prolongada en las UCI, la presencia de catéteres vasculares centrales, los drenajes percutáneos, la disfunción multiorgánica y la antibioterapia previa.

La prevalencia de candidiasis invasora en otros procesos intraabdominales es muy inferior. La colecistitis fúngica representa el 2% de todas las colecistitis [2] y los pacientes afectos pueden ser divididos en tres categorías: enfermos con colecistitis alitiásica, pacientes críticos con candidiasis diseminada y aquellos que presentan la infección de forma secundaria a un procedimiento quirúrgico de las vías biliares [10]. Como en otras situaciones, la confirmación diagnóstica de infección de la vía biliar por *Candida* spp. precisa el aislamiento del microorganismo en sangre y/o bilis y obliga a la instauración de tratamiento antifúngico [7,17]. Por el contrario, el significado de los aislamientos de *Candida* spp. en drenajes abdominales tras cirugía y la necesidad de su tratamiento antifúngico no se ha establecido todavía, ya que en la mayoría de los casos se trata de colonizaciones más que de verdaderas infecciones [13], especialmente con pacientes de UCI [11].

Recientemente, un grupo español ha desarrollado un sistema de puntuación (*score*) que permite identificar a los pacientes críticos no neutropénicos con sospecha de candidemia que se beneficiarían de un tratamiento antifúngico precoz [12]. Este sistema, denominado "*Candida score*", está basado en el valor predictivo de diferentes factores de riesgo previamente demostrados y, mediante un análisis de regresión logística, ajustado para posibles variables de confusión. Sus autores describen varios factores asociados de forma independiente con un mayor riesgo de infección candidiásica probada. La puntuación asignada para cada factor de riesgo es: nutrición parenteral (+0,908), cirugía previa (+0,997), colonización multifocal por *Candida* spp. (+1,112) y sepsis grave (+2,038). Los autores del estudio afirman que una puntuación global del "*Candida score*" superior a 2,5 puede seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento antifúngico precoz (sensibilidad 81%, especificidad 74%). Por tanto, la aplicación de este sistema de puntuación en aquellos pacientes con aislamientos de *Candida* spp. en drenajes abdominales podría guiar la instauración o no del tratamiento antifúngico.

Previamente, Dupont y cols. [3] ya habían establecido cuatro factores de riesgo independientes sobre el valor del aislamiento de levaduras en el líquido peritoneal en pacientes críticos quirúrgicos con peritonitis. Para este grupo francés, la presencia de al menos tres de estos fac-

tores (género femenino, origen de la peritonitis en tracto gastrointestinal alto, fallo cardiovascular intraoperatorio, y antibioterapia previa en las 48 h antes del inicio de la peritonitis), lo que ellos denominaron como *score* de grado C, estaba asociada con una alta tasa de detección de levaduras, por lo que su estrategia podría servir de ayuda para iniciar tratamiento antifúngico precoz en esta población de pacientes.

Nuestro grupo ha publicado recientemente su experiencia con una técnica de inmunofluorescencia indirecta (*C. albicans* IFA IgG; Vircell, Granada) para detectar anticuerpos anti-micelio (CAGTA) en una población seleccionada de pacientes críticos [22]. En el estudio no se apreciaron diferencias de edad, sexo, fallo hepático o renal entre los pacientes CAGTA-positivos y CAGTA-negativos aunque esta técnica fue positiva, de forma estadísticamente significativa, con mayor frecuencia en los pacientes quirúrgicos. Llamativamente, la tasa de mortalidad intra-UCI fue significativamente más baja en pacientes CAGTA-positivos (25% vs 65,2%;  $P = 0,025$ ). Por lo tanto, el empleo de una estrategia basada en la determinación precoz de CAGTA puede reducir la mortalidad en la UCI de los pacientes con riesgo de desarrollar una candidiasis invasora, especialmente en enfermos quirúrgicos.

En el deseo de evitar los riesgos innecesarios y costes adicionales (económicos y ecológicos) del sobretratamiento antifúngico en estos pacientes, otras técnicas de diagnóstico microbiológico con futuro poder discriminatorio podrán ir sumándose a la estrategia de cribado planteada, como algunos métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Recientemente, la evaluación prospectiva en paralelo de tres métodos complementarios de PCR en tiempo real en el diagnóstico de la candidemia en pacientes adultos críticos no neutropénicos mostró una sensibilidad clínica, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 90,9%, 100%, 100% y 99,8%, respectivamente [13]. El tiempo requerido para obtener el resultado fue de unas 6 h y, además, permitía categorizar las especies de acuerdo al riesgo de resistencia, o no, a fluconazol, lo cual tiene un gran valor en las decisiones terapéuticas empíricas “en tiempo real”.

En función de todo lo anteriormente expuesto, la decisión de instaurar tratamiento antifúngico en un paciente con un aislamiento de *Candida* spp. en una muestra intraabdominal debería ser tomada después de valorar todas las circunstancias implicadas y el resultado de los *scores* u otros marcadores subrogados (Figura).

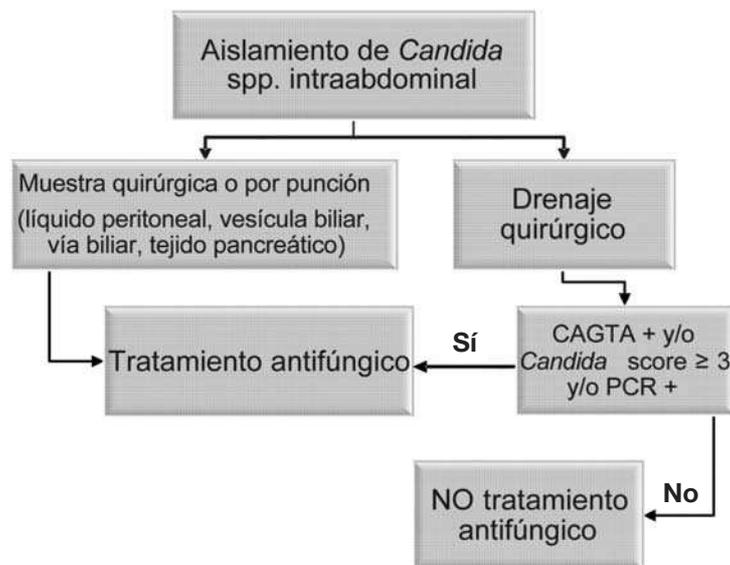


Figura. Algoritmo para el tratamiento antifúngico de un paciente con aislamiento de *Candida* spp. en una muestra intraabdominal (CAGTA: anticuerpos anti-micelio; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa).

## Bibliografía

1. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 208-213.
2. Diebel LN, Raafat AM, Dulchavsky SA, Brown WJ. Gallbladder and biliary tract candidiasis. *Surgery* 1996; 120: 760-764.
3. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31: 752-757.
4. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, Mantz J, Desmonts JM. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002; 137: 1341-6.
5. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chioleri R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1066-1072.
6. Eggimann P, Jamdar S, Siriwardena AK. Pro/con debate: antifungal prophylaxis is important to prevent fungal infection in patients with acute necrotizing pancreatitis receiving broad-spectrum antibiotics. *Crit Care* 2006; 10: 229.
7. Gloor B, Muller CA, Worni M, Stahel PF, Redaelli C, Uhl W, Buchler MW. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg* 2001; 136: 592-596.
8. Gotzinger P, Wamser P, Barlan M, Sautner T, Jakesz R, Fugger R. *Candida* infection of local necrosis in severe acute pancreatitis is associated with increased mortality. *Shock* 2000; 14: 320-323.
9. He YM, Lv XS, Ai ZL, Liu ZS, Qian Q, Sun Q, Chen JW, Lei DX, Jiang CQ, Yuan YF. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: A prospective clinical study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2619-2621.
10. Hoerauf A, Hammer S, Muller-Myhsok B, Rupprecht H. Intra-abdominal *Candida* infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 1998; 26: 2010-2015.
11. Leon C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, Leon MA, Nolla-Salas J, Jorda R, Saavedra P, Palomar M, The EPCAN study group. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; in press.
12. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, Leon MA. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 730-737.
13. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, Patterson CC, Thompson G, Webb CH, Hay RJ. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 890-896.
14. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, Hennequin C, Martin C. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34: 646-652.
15. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martinez-Gonzalez J, Leon-Regidor MA, Ibanez-Lucia P, Torres-Rodriguez JM. 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; 23: 23-30.
16. Petri MG, Konig J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, Denhart R, Schafer H, Meyer N, Kalmar P, Thulig P, Muller J, Lode H. 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; 23: 317-325.
17. Rodriguez VE, Freuler CB, Ezcurra C, Durlach RA. Colecistitis aguda e infección de la vía biliar por *Candida*. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 152-154.
18. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30: 541-547.
19. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, el Ebiary M, Haber J, Hiramatsu Y, Nitenberg G, Nyström PO, Pittet D, Rogers T, Sandven P, Sganga G, Schaller MD, Solomkin J. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24: 206-216.
20. Zaragoza R, Pemán J. The diagnostic and therapeutic approach to fungal infections in critical care settings. *Adv Sepsis* 2008; 6: 90-98.
21. Zaragoza R, Pemán J. Invasive fungal infections in critically ill patients: different therapeutic options and a uniform strategy. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 59-63.
22. Zaragoza R, Pemán J, Quindós G, Iruretagoyena JR, Cuétara M, Ramirez P, Gomez D, Camarena J, Viudes A, Ponton J, on behalf of the study group Candida albicans Germ Tube Antibody Detection in Critically Ill Patients (CAGTAUC). Clinical significance of *Candida albicans* germ tube antibody detection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; in press.
23. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M, Viudes A, Sole A, Jarque I, Monte E, Roma E, Canton E. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Management* 2008; in press.