



Elia Gómez G. de la Pedrosa

## Estudio de coste-efectividad de la espectrometría de masas (MALDI-TOF) para la identificación de *Candida* spp. al nivel de especie y la adecuación del tratamiento en pacientes con candidemia

Gómez G. de la Pedrosa E

Servicio de Microbiología Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid  
Dirección para correspondencia: mariaelia.gomez@salud.madrid.org

### Resumen

**Introducción:** La candidemia es una enfermedad grave que se asocia con elevada mortalidad y elevados costes sanitarios. La identificación precoz al nivel de especie de *Candida* spp. es importante para adecuar en el menor tiempo posible el tratamiento antifúngico a la guías de recomendación. Mediante la espectrometría de masas (MALDI-TOF) se consigue identificar a nivel de especie en menos tiempo que mediante los test bioquímicos.

**Objetivo:** Realizar un estudio de coste-efectividad de la identificación al nivel de especie de *Candida* spp. mediante el sistema MALDI-TOF y su relación con la adecuación de los tratamientos antifúngicos.

**Material y métodos:** Mediante un estudio retrospectivo observacional sobre 45 pacientes que sufrieron candidemia en el año 2010 se determinó la adecuación del tratamiento antifúngico en función de la identificación a nivel de especie de *Candida* spp. La identificación mediante MALDI-TOF se denominó estrategia M y mediante auxonograma de carbono estrategia A. Se realizó un estudio de costes para la identificación mediante MALDI-TOF en relación con los tratamientos antifúngicos y un estudio de coste-efectividad para la identificación mediante MALDI-TOF en relación con los años de vida ajustados por calidad (AVAC) tras sufrir una candidemia.

**Resultados:** En el 86,6% de los pacientes se realiza una adecuación del tratamiento antifúngico cuando se conoce la especie de *Candida* spp. En el caso de emplear MALDI-TOF para la identificación, esta se confirma en un día mientras que mediante auxonograma de carbono es necesario esperar una media de tres días. El empleo de MALDI-TOF para la identificación a nivel de especie es económicamente ventajoso cuando se tienen en cuenta los costes del tratamiento antifúngico. Para la técnica MALDI-TOF se obtiene un coste de 17,20C €/AVAC.

**Conclusiones:** El empleo de la tecnología MALDI-TOF para la identificación al nivel de especie en la candidemia es coste-efectiva.

*Palabras clave:* Candidemia; Tratamiento antifúngico; MALDI-TOF; Estudio coste-efectividad.

## Cost-effectiveness analysis of the *Candida spp.* species identification by mass spectrometry (MALDI-TOF) in order to adequate to antifungal therapy guidelines

### Abstract

*Introduction:* Candidemia is associated with high mortality and high consumption of resources. To know which specie of *Candida spp.* is important in order to adequate antifungal therapy to guidelines as soon as possible. Mass spectrometry (MALDI-TOF) accurate microorganisms' identification to species level faster than biochemical test.

*Objective:* To perform a cost-effectiveness study of the *Candida spp.* species identification by MALDI-TOF technology in order to adequate to guidelines antifungal therapy.

*Material and methods:* An observational retrospective study was performed on 45 candidemia cases during 2010 in order to determine whether adequation of antifungal therapy was carried out according to *Candida spp.* species identification or not. Identification by MALDI-TOF was named as strategy M and by carbon assimilation was named as strategy A. A cost study on the identification by MALDI-TOF and its relationship to changes in antifungal therapy was done as well as a cost-effectiveness study for MALDI-TOF identification related to quality adjusted life years (QALYs).

*Results:* In 86.6% of the cases of candidemia an adequation according to guidelines of antifungal therapy was observed once *Candida spp.* species identification is determined. Using MALDI-TOF identification takes 1 day and by carbon assimilation a median of 3 days is needed. MALDI-TOF technology for species identification is economically worthwhile considering the cost of antifungal therapy. The cost-effectiveness study result was 17.20 €/QALY for MALDI-TOF technology

*Conclusions:* MALDI-TOF technology for species identification in candidemia is a cost-effectiveness strategy.

*Keywords:* Candidemia; Antifungal therapy; MALDI-TOF, Cost-Effectiveness study.

### Introducción

La presencia de microorganismos en sangre es una entidad grave que se asocia a mayor morbilidad y mortali-

dad. Según diferentes estudios, la sepsis produce uno de cada cinco ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y tiene asociada entre un 30-50% de mortalidad en los pacientes

que la sufren<sup>1,2</sup>. En España se estima que se producen 40 000 casos anuales de sepsis grave y 12 000 casos de muerte se asocian a este cuadro. Además de los resultados relacionados con la salud de los pacientes que sufren una sepsis, es necesario tener en cuenta que el tratamiento de una sepsis consume muchos recursos ya que implica mayor tiempo de hospitalización y necesidad de ingreso en las UCI, mayor número de procedimientos diagnósticos (técnicas de imagen, técnicas analíticas y microbiológicas), así como la necesidad de emplear fármacos que suelen ser más costosos. De hecho, se estima que en España el tratamiento de la sepsis cuesta alrededor de 500 millones de euros y que con la mayor esperanza de vida de la población, y por tanto, el mayor envejecimiento de los pacientes, estos costes irán en aumento<sup>3</sup>.

Dadas estas dos características de la sepsis, las muy elevadas morbilidad y mortalidad asociadas junto con que requiera muchos recursos económicos para tratarla, desde diferentes sociedades de cuidados intensivos se promovió en el año 2004, con una actualización en el año 2008, la Campaña de Supervivencia a la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign [SSC]). Este protocolo recoge diferentes intervenciones para optimizar el manejo de un paciente con sepsis, entre estas intervenciones se encuentra la instauración de un tratamiento dirigido lo más precozmente posible, una vez se conoce el microorganismo causante de la sepsis<sup>4</sup>.

La presencia de levaduras en sangre se conoce como candidemia ya que, en la mayoría de las ocasiones, las levaduras causantes de la infección pertenecen al género *Candida spp.* La candidemia es una infección grave que puede cursar como tal, pero en la mayoría de los episodios suele evolu-

cionar a sepsis grave, *shock* séptico o a síndrome de respuesta inflamatoria sistémico (SIRS).

La candidemia puede considerarse como una infección de adquisición nosocomial y como un factor de comorbilidad en los pacientes que requieren larga estancia hospitalaria, de hecho la incidencia en España ha aumentado en los últimos años y se asocia con el empleo cada vez más frecuente de procedimientos invasivos (técnicas quirúrgicas, catéteres en vías centrales, nutrición parenteral total) y con el empleo de antibioterapia de amplio espectro de duración prolongada<sup>5</sup>.

En un estudio realizado recientemente en el Hospital Universitario Ramón y Cajal en el que se analizaron dos periodos de tiempo diferentes (2000-2004 y 2005-2009), se determinó un incremento significativo en el número de casos de candidemia por cada 1.000 ingresos anuales desde 0,57 en el primer periodo de estudio hasta 1,52 en el segundo periodo ( $\chi^2$  LT <0,001)<sup>6</sup>.

La mortalidad asociada a la candidemia es elevada y variable según las enfermedades de base del paciente (trasplante de precursores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido o pacientes críticos que requieren hospitalización en unidades de cuidados intensivos) aunque sí que se ha podido asociar directamente un incremento de la mortalidad con el retraso en la instauración de un tratamiento dirigido en el caso de la candidemia<sup>7,8</sup>.

Llamamos tratamiento dirigido a la adecuación del fármaco antifúngico una vez que se conoce la especie de *Candida spp.* que produce la candidemia. Desde que se conoce la presencia de *Candida spp.* en sangre mediante la observación en el hemocultivo de formas levaduriformes hasta

que se determina la especie aislada en cultivo se instaura tratamiento empírico. El tratamiento empírico supone la prescripción de un antifúngico que puede derivar en los siguientes escenarios:

- Puede ser eficaz frente a la especie de *Candida spp.* aislada y ser adecuado con respecto al estado del paciente, en cuyo caso no se modifica el tratamiento.
- Puede ser eficaz frente a la especie de *Candida spp.* aislada, pero no ser el más adecuado debido a las interacciones con otros fármacos o a los efectos adversos que pueda producir o a la gravedad del paciente, en cuyo caso se modifica el tratamiento a un antifúngico dirigido.
- Puede ser eficaz frente a la especie de *Candida spp.* aislada, pero puede existir una alternativa terapéutica más económica, en cuyo caso también se modifica el antifúngico a un tratamiento dirigido.
- Puede no ser eficaz frente a la especie de *Candida spp.* aislada por la presencia de resistencias a ese antifúngico, en cuyo caso ha de modificarse el fármaco a un tratamiento dirigido.

Para la elección de los diferentes antifúngicos y las diferentes pautas de dosificación en función de si se instaura un tratamiento empírico o un tratamiento dirigido, y también en función del estado de base del paciente (pacientes oncohematológicos, sometidos a trasplante de órgano sólido o pacientes críticos) se han elaborado guías de consenso por diferentes sociedades científicas. Las más empleadas en la práctica clínica en España para el manejo de la candidemia son la guía elaborada por la Sociedad

Americana de Enfermedades Infecciosas (Infectious Diseases Society of America [IDSA]) cuya última actualización corresponde a 2009<sup>9</sup>, y las elaboradas por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), cuya última actualización es del año 2011<sup>10</sup>. Dado que la distribución epidemiológica de especies de *Candida spp.* y de resistencia a los antifúngicos está sometida a variabilidad geográfica, es importante seguir las guías que más se adecuan a la zona geográfica en la que trabajamos. Recientemente se han publicado las guías de recomendación de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID]) aunque no se considerarán en este trabajo, ya que nuestro estudio se centra en una cohorte de pacientes del año 2010 y estas guías han sido publicadas en 2013<sup>11</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, la identificación precoz de los microorganismos que se detectan en los hemocultivos tiene relación directa con el descenso en la mortalidad asociada a la sepsis y con la instauración de tratamientos antimicrobianos dirigidos<sup>12,13</sup>. En este sentido, la espectrometría de masas aplicada a los servicios de microbiología clínica (MALDI-TOF) ha supuesto una revolución y un gran avance y tiene impacto directo en el manejo clínico del paciente con sepsis<sup>14</sup>. Si comparamos el empleo de las técnicas de identificación de microorganismos clásicamente aplicadas, que se basaban en pruebas bioquímicas o en el empleo de medios cromogénicos con la determinación a nivel de especie mediante espectrometría de masas, la utilización de MALDI-TOF para la identificación de microorganismos es más eficaz, rápida y fácil de realizar, así como coste-efectiva en el caso de la identificación bacteriana<sup>15,16</sup>.

El auxonograma de carbono es una prueba para la identificación de especies de levaduras que se fundamenta en la asimilación de azúcares. Requiere una incubación de al menos 24 horas desde que se inocula, siendo más prolongada en el caso de levaduras que forman complejos filogenéticos de especies como *C. glabrata* (*C. glabrata sensu stricto*, *C. nivariensis* y *C. novogensis*) o *C. parapsilosis* (*C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthosilopsis* y *C. metapsilosis*) pudiendo llegar a requerir hasta 96 horas.

La tecnología MALDI-TOF se introdujo en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal en diciembre del año 2009. La identificación a nivel de especie de las levaduras aisladas en hemocultivos durante el año 2010 en el laboratorio de micología de dicho servicio se realizó simultáneamente mediante MALDI-TOF y mediante la técnica empleada hasta el momento basada en la asimilación de azúcares (auxonograma de carbono) con objeto de detectar discrepancias entre ambas técnicas. La información de la identificación a nivel de especie en el año 2010 se emitía de forma definitiva desde el Servicio de Microbiología cuando se obtenía el resultado del auxonograma de carbono, al considerarse el MALDI-TOF en prueba.

Desde la detección de formas levaduriformes en el hemocultivo positivo mediante la tinción de gram a la identificación a nivel de especie mediante MALDI-TOF de levaduras aisladas en hemocultivos se requieren 24 horas, mientras que mediante el auxonograma de carbono requiere (según la especie) de 48 a 96 horas. Esto implica que la adecuación del tratamiento antifúngico puede demorarse desde 24 a 96 horas según la técnica de identificación empleada, con las repercusiones a nivel de salud del paciente (comorbilidad y

mortalidad), así como a nivel económico por el coste de los fármacos antifúngicos empleados.

La hipótesis de este estudio es que mediante el empleo de MALDI-TOF se pueden reducir los costes en los tratamientos antifúngicos empleados para la candidemia, ya que se reduce el tiempo en el que se adecua el tratamiento conforme a las guías y que, por este motivo, se puede aumentar la calidad de vida del paciente ya que se expone a menos complicaciones derivadas del tratamiento antifúngico no adecuado a guía (efectos adversos, interacciones etc.), así como disminuir la mortalidad asociada a la candidemia.

## Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es realizar un **estudio de coste-beneficio** para la identificación de *Candida spp.* al nivel de especie mediante el empleo de MALDI-TOF en aislados de pacientes con candidemia. Este objetivo principal se realizará a partir de dos objetivos secundarios:

- Realización de un **análisis de costes** de las dos técnicas de identificación estudiadas (MALDI-TOF y auxonograma de carbono) en relación con los costes de los tratamientos antifúngicos empleados y de la duración de estos hasta la adecuación a guía al disponer de la identificación.
- Realización de un **análisis de coste-efectividad** para la identificación de *Candida spp.* al nivel de especie mediante MALDI-TOF en relación a la supervivencia del paciente asociada a tratamiento antifúngico adecuado a guía al disponer de la identificación.

## Material y métodos

### Definición de estrategias

Se definen dos estrategias:

- Adecuación del tratamiento conforme a guía tras la identificación de especie mediante auxonograma de carbono (estrategia A). Esta estrategia conlleva mayor demora en la adecuación del tratamiento (figura 1).
- Adecuación del tratamiento conforme a guía tras la identificación de especie mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (estrategia M). Esta estrategia conlleva menor demora en la adecuación del tratamiento (figura 2).

### Población de estudio

La muestra poblacional de este estudio son los pacientes que sufren candidemia en el Hospital Universitario Ramón y Cajal durante el año 2010 (n=49). Dado que, como se explicará más adelante, consideraremos la candidemia

como causa de muerte para la medida de la efectividad, no consideramos los cuatro pacientes de esta muestra que fallecieron por causas no atribuibles a la candidemia. Por lo tanto el tamaño muestral de estudio es n=45.

### Determinación de la adecuación a guía en el tratamiento de la candidemia

Se realizó un estudio retrospectivo observacional. Mediante la revisión de las historias clínicas de cada uno de los pacientes que sufrieron una candidemia en nuestro hospital en el año 2010, se pudo determinar en cuántos casos el tratamiento antifúngico se adecuó a las guías en el momento que se identifica la especie de *Candida spp.* causante de la candidemia, así como el tiempo necesario para instaurar dicho tratamiento dirigido (tabla 1).

### Análisis económico

#### Costes directos

En este apartado se recogen los siguientes costes:

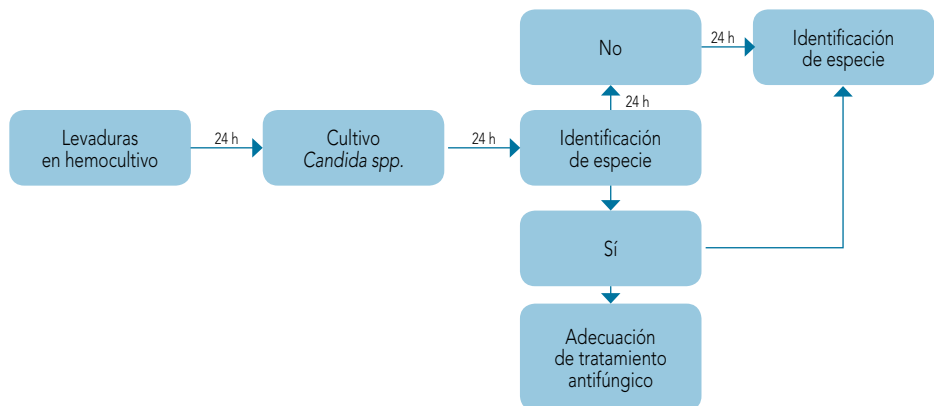
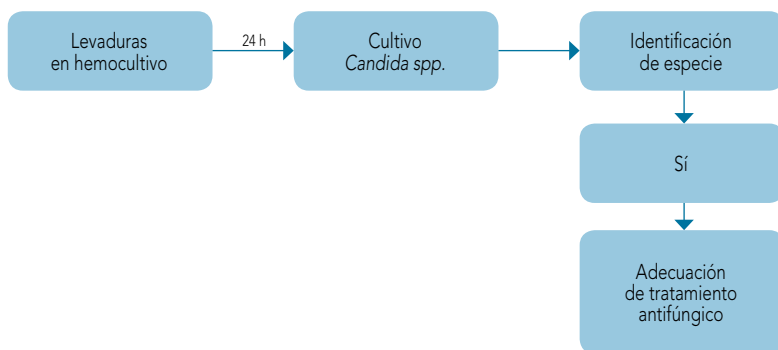


Figura 1. Estrategia A: identificación mediante auxonograma de carbono



**Figura 2. Estrategia M: identificación mediante espectrometría de masas MALDI-TOF**

- MALDI-TOF: se incluyen los gastos derivados del aparataje, así como de los reactivos empleados en la preparación de la muestra, de la matriz de ionización y del material fungible necesario. Los costes se ajustan por el número de identificaciones mediante MALDI-TOF realizadas anualmente en el Servicio de Microbiología de Hospital Universitario Ramón y Cajal. No se considera amortización del aparataje al realizarse el estudio durante el primer año tras la obtención del aparato. Los costes se muestran en la tabla 2.
- Auxonograma de carbono: se incluyen los gastos correspondientes al kit de identificación ID32. Se desprecian los costes asociados al lector por considerarse amortizado, al estar en uso en el servicio durante más de diez años. Los costes se muestran en la tabla 2.
- Tratamientos antifúngicos: se consideran las dosis estándar y duración estándar de 14 días para el tratamiento de la candidemia en un paciente tipo con superficie corporal de 1,75m<sup>2</sup> (tabla 3). Para determinar el coste final de cada pauta de tratamiento para cada paciente en función de cada una de las estrategias de diagnóstico, se recogió mediante la revisión de las historias clínicas cuando se obtenía la identificación por auxonograma de carbono y el tratamiento y duración de cada antifúngico empleado (adecuado a guía) si se hubiera obtenido la identificación mediante MALDI-TOF (tablas 1 y 3).
- Días de hospitalización, técnicas diagnósticas y procedimientos añadidos por la candidemia. Deberían considerarse los costes por día de hospitalización tanto en planta como en UCI que cada paciente prolonga por el hecho de sufrir una candidemia. También deberían considerarse los costes de las técnicas diagnósticas complementarias que se recomiendan ante la presencia de levaduras en sangre, como son la realización de técnicas radiológicas de alta resolución y el estudio de fondo de ojo. Por último, también deberían considerarse como costes directos todos los procedimientos que se realizan por el hecho de sufrir una candidemia (recambio de catéteres centrales, ventilación mecánica, etc.). Todos estos costes no se tienen en cuenta por ser de difícil cuantificación en el momento de realización del estudio.

Tabla 1. Adecuación del tratamiento antifúngico según las diferentes estrategias

Paciente	Especie	Estrategia M		Estrategia A	
		Fármaco	Tiempo (días)	Fármaco	Tiempo (días)
1	<i>C. glabrata</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
2	<i>C. glabrata</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
3	<i>C. glabrata</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	4
		Fluconazol	13	Fluconazol	10
4	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
5	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
7	<i>C. glabrata</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	4
		Fluconazol	13	Fluconazol	10
8	<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazol	14	Fluconazol	14
9	<i>C. parapsilosis</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	4
		Fluconazol	13	Fluconazol	10
10	<i>C. albicans</i>	Anidulafungina	1	Anidulafungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
11	<i>C. albicans</i>	Fluconazol	14	Fluconazol	14
12	<i>C. albicans</i>	Fluconazol	14	Fluconazol	14
14	<i>C. tropicalis</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	4
		Fluconazol	13	Fluconazol	10
15	<i>C. tropicalis</i>	Fluconazol	1	Fluconazol	4
		Caspofungina	13	Caspofungina	10
16	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
17	<i>C. glabrata</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
18	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
19	<i>C. parapsilosis</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
20	<i>C. tropicalis</i>	Sin tratamiento	1	Sin tratamiento	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
21	<i>C. glabrata</i>	Caspofungina	14	Caspofungina	14
22	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
23	<i>C. parapsilosis</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
24	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
25	<i>C. glabrata</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
28	<i>C. krusei</i>	Fluconazol	1	Fluconazol	2
		Caspofungina	13	Caspofungina	12



**Tabla 1. Adecuación del tratamiento antifúngico según las diferentes estrategias (Cont.)**

Paciente	Especie	Estrategia M		Estrategia A	
		Fármaco	Tiempo (días)	Fármaco	Tiempo (días)
29	<i>C. albicans</i>	Anfotericina B	1	Anfotericina B	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
30	<i>C. parapsilosis</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	3
31	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
32	<i>C. parapsilosis</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
33	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
34	<i>C. lusitaniae</i>	Voriconazol	1	Voriconazol	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
35	<i>C. parapsilosis</i>	Anidulafungina	1	Anidulafungina	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
36	<i>C. glabrata</i>	Fluconazol	1	Fluconazol	3
		Caspofungina	13	Caspofungina	11
37	<i>C. albicans</i>	Fluconazol	14	Fluconazol	14
38	<i>C. parapsilosis</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
39	<i>C. parapsilosis</i>	Caspofungina	14	Caspofungina	14
40	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
41	<i>C. glabrata</i>	Fluconazol	1	Fluconazol	3
		Caspofungina	13	Caspofungina	11
42	<i>C. albicans</i>	Sin tratamiento	1	Sin tratamiento	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
43	<i>C. albicans</i>	Sin tratamiento	1	Sin tratamiento	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
44	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	2
		Fluconazol	13	Fluconazol	12
45	<i>C. tropicalis</i>	Fluconazol	1	Fluconazol	3
		Anfotericina B	13	Anfotericina B	11
46	<i>C. albicans</i>	Anidulafungina	1	Anidulafungina	1
		Anfotericina B	13	Anfotericina B	12
47	<i>C. parapsilosis</i>	Caspofungina	1	Caspofungina	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
48	<i>C. tropicalis</i>	Sin tratamiento	1	Sin tratamiento	3
		Fluconazol	13	Fluconazol	11
49	<i>C. albicans</i>	Fluconazol	1	Fluconazol	2
		Caspofungina	13	Caspofungina	12

No se muestran los pacientes 6, 13, 26 y 27 ya que fallecieron por causas no atribuibles a la candidemia.

Tabla 2. Costes por identificación de las técnicas empleadas

Técnica de identificación			
MALDI-TOF		Coste del aparato/identificación	20 €
		Coste de los reactivos de extracción	3,37 €
		Coste de la matriz de ionización	0,13 €
		Coste del material fungible	1,5 €
Auxonograma de carbono		Coste del kit ID32	5,69 €

### Costes indirectos

Repercuten en el bienestar social y hacen referencia a los costes derivados de:

- Pérdida de producción laboral durante el tiempo de ingreso de pacientes y cuidadores.
- Pérdida de la producción doméstica durante el tiempo de ingreso de pacientes y cuidadores.
- Pérdida de tiempo de ocio de pacientes y cuidadores.
- Posible desarrollo de incapacidad temporal o permanente.

Estos costes no se incluyen en este trabajo por ser de difícil cuantificación.

### Costes estructurales

Hacen referencia a los costes asociados al mantenimiento de la infraes-

tructura del Servicio de Microbiología (mantenimiento de instalaciones, aparataje, etc.). Estos costes no se incluyen en este trabajo por ser de difícil cuantificación

### Análisis de costes

Para la realización de este análisis se compararon los gastos derivados de la realización de la estrategia A con los derivados de la estrategia M. Se incluyen los costes de la realización de las pruebas para la identificación a nivel de especie y los costes del tratamiento antifúngico para un tratamiento estándar de 14 días (según guías).

### Análisis de coste-efectividad

Este análisis se lleva a cabo relacionando los costes asociados a la realización de la técnica MALDI-TOF, la estrategia M, y los asociados a la realización de auxonograma de carbono, estrategia A, con los beneficios obtenidos me-

Tabla 3. Tratamientos antifúngicos y coste por día de tratamiento

Fármaco	Dosis	Precio (€)/día
Fluconazol	400 mg/día	10,55
Voriconazol	3 mg/día	128,25
Caspofungina	70 mg/día 1 (dosis de carga)	521
	50 mg/día	410
Anidulafungina	100 mg/día	346,32
Micafungina	100 mg/día	365,32
Anfotericina B liposomal	3 mg/kg/día	102,32

dian­te las dos es­tra­te­gias me­di­das en años de vi­da ajus­ta­dos por ca­li­dad me­di­ante el co­cien­te:

$$\text{Coste/efectividad} = \frac{\text{Coste estrategia M} - \text{Coste estrategia A}}{\text{Efectividad estrategia M} - \text{Efectividad estrategia A}}$$

- Cálculo de los costes: en este apartado se incluyen los derivados de la realización de la técnica diagnóstica para la identificación a nivel de especie.
- Cálculo de la efectividad: se consideran los años de vida ajustados por calidad (AVAC). El cálculo de los AVAC en esta población se realiza mediante la multiplicación de la esperanza de vida para los habitantes de la Comunidad de Madrid mayores de 65 años en 2010<sup>17</sup> por un factor de corrección que ajusta la esperanza de vida para los pacientes que han sobrevivido a una sepsis (0,51) (tomado de Quartin et al.)<sup>18</sup> y multiplicado por otro factor que considera la disminución de la calidad de vida en los pacientes que sobreviven a una sepsis (0,69) obtenido mediante el análisis de los datos recogidos tras pasar el cuestionario EuroQol-5D a todos los pacientes que han sobrevivido a una sepsis al menos seis meses<sup>19,20</sup>.

El umbral que empleamos para considerar una tecnología sanitaria como coste-efectiva es de 30 000 €/AVAC. Este umbral es el propuesto por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica inglés (National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE])<sup>21</sup>. Aunque en España no se establece un umbral concreto, mediante la aprobación del Real Decreto Ley RDL9/2011 se propone la creación de un Comité de Coste-Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

## Resultados

### Análisis de la población estudiada. Mortalidad asociada a la candidemia.

De los 49 pacientes que sufrieron candidemia en nuestro hospital en el año 2010, cuatro murieron por causas no atribuibles a la candidemia (pacientes oncohematológicos) y por tanto no se han tenido en cuenta para el estudio.

Entre los 45 pacientes considerados, 35 fueron hombres (77,7%) y 10 mujeres (22,3%), con una mediana de edad de 73,5 años y 70,5 años respectivamente.

Según la revisión de las historias clínicas el 15,5% de los pacientes de esta serie (7/45) mueren aunque no podemos asegurar con la metodología de este estudio que se pueda atribuir únicamente a la demora en la adecuación del tratamiento antifúngico.

### Impacto de la realización de la estrategia A y de la estrategia M para la adecuación del tratamiento antifúngico a las guías de recomendación de forma precoz

En el 86,6% de los pacientes (39/45) se produjo un cambio en el tratamiento antifúngico con objeto de adecuarlo a guía de recomendación tras conocer la identificación a nivel de especie de la *Candida spp.* causante de la candidemia. No hubo discordancias en la identificación de especie mediante el empleo de las dos estrategias propuestas, identificándose las siguientes especies: *C. albicans* (n=19); *C. parapsilosis* (n=10); *C. glabrata* (n=9); *C. tropicalis* (n=5); *C. krusei* (n=1), y *C. lusitanae* (n=1). La media de tiempo (en días) necesario para realizar la adecuación de tratamiento fue de tres días en el caso de la estrategia A y de un día en el caso de la estrategia M. Las medias de tiempo necesarias para

la adecuación de tratamiento en función de la estrategia de identificación a nivel de especie y de la especie de *Candida spp.* identificada se muestran en la figura 3.

**Análisis de costes**

*Estrategia A:* se calcularon los costes correspondientes a realizar 45 pruebas de auxonograma de carbono (tabla 2) y se sumaron a los costes correspondientes a los tratamientos prescritos cuando se empleó esta estrategia (las pautas de tratamiento se muestran en la tabla 1 y los costes de tratamiento por día se muestran en la tabla 3):

$$\text{Coste de la estrategia A} = 256,05 \text{ €} + 78\,477,59 \text{ €} = 78\,733,64 \text{ €}$$

*Estrategia M:* se calcularon los costes correspondientes a realizar 45 pruebas de MALDI-TOF (tabla 2) y se sumaron a los costes correspondientes a los tratamientos prescritos cuando se empleó esta estrategia (las pautas de tratamiento se muestran en la tabla 1 y los costes de tratamiento por día se muestran en la tabla 3):

$$\text{Coste de la estrategia M} = 1125 \text{ €} + 65\,305,40 \text{ €} = 66\,430,40 \text{ €}$$

Los costes de cada estrategia se muestran en la figura 4.

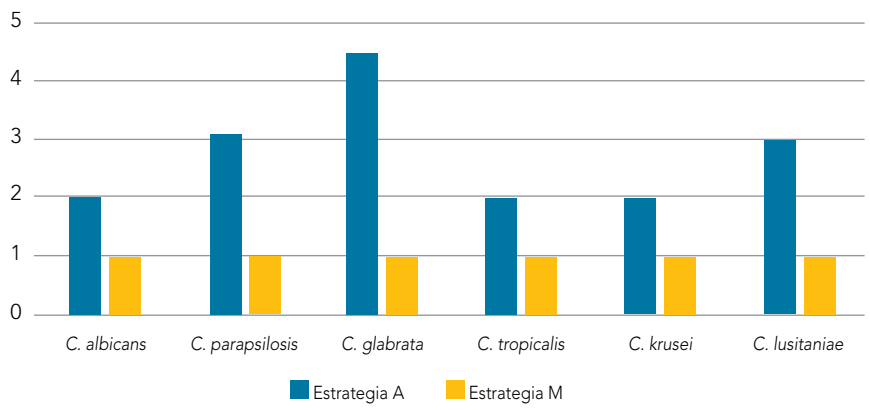
$$\text{Análisis de costes} = \text{Coste de la estrategia A} - \text{Coste de la estrategia M} = 12\,303,24 \text{ €}$$

Los cálculos y resultados del análisis de costes se muestran en la tabla 4 y en la figura 4.

**Análisis de coste-efectividad**

Consideramos como beneficio los años de vida ajustados por calidad (AVAC) tras haber sufrido una sepsis. Dado que el 15,5% de nuestra población muere por causas atribuibles a la adecuación del tratamiento de la candidemia podemos considerar sobre una cohorte de 100 individuos, que en los 100 individuos en los que se aplica la estrategia M no fallecerían por demora en la adecuación de tratamiento a guía y cuando se aplica la estrategia A, 84,5 de los pacientes no fallecerían por demora en la adecuación de tratamiento a guía. Los datos para el cálculo de los costes se recogen en la tabla 5.

El cálculo de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) se realiza



**Figura 3. Medias de tiempo para la identificación de las especies de *Candida spp.* según la estrategia empleada**

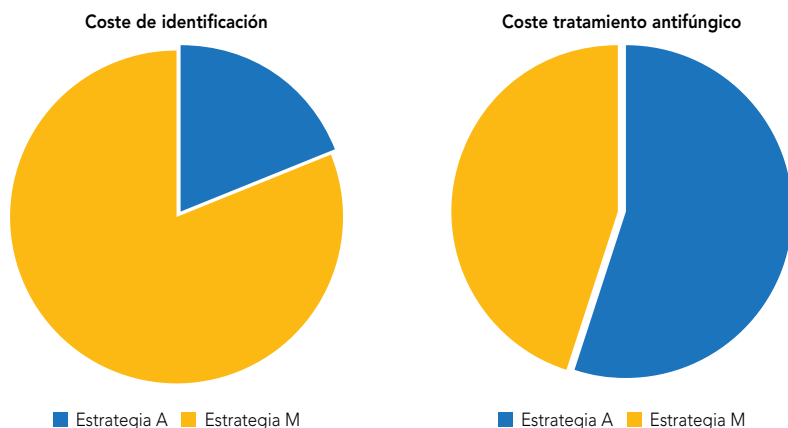


Figura 4. Costes de ambas estrategias

multiplicando la esperanza de vida para mayores de 65 años en la Comunidad de Madrid en el año 2010 (21,52 años)<sup>17</sup> por el factor de corrección 0,51 propuesto por Quartin *et al.*<sup>18</sup>, que ajusta la esperanza de vida de la población normal a la esperanza de vida tras haber sufrido una sepsis. Para ajustar la esperanza de vida de los pacientes que han sufrido una sepsis a la calidad de vida tras sufrir una sepsis se aplica el factor de corrección 0,69 propuesto por Suarez *et al.*<sup>20</sup>. El cálculo de los AVACs de la población que sufre una sepsis se recoge en la tabla 6.

Para el cálculo de los beneficios consideramos los AVAC, por lo tanto, para una cohorte de 100 pacientes, en el caso de la estrategia M los 100 sobreviven a la candidemia y en el caso de la estrategia A solo en 84,5 pacientes

hay supervivencia para la candidemia y por tanto se pueden cuantificar los AVAC. El cálculo de los beneficios según la estrategia aplicada se muestra en la tabla 7.

Por lo tanto el cálculo del coste-efectividad de la estrategia M (la tecnología recientemente implantada) frente a la estrategia A (tecnología empleada hasta el año 2010) se calcula:

$$\text{Coste/efectividad} = \frac{\text{Coste estrategia M} - \text{Coste estrategia A}}{\text{Efectividad estrategia M} - \text{Efectividad estrategia A}}$$

$$\text{Coste/efectividad} = \frac{2500 - 480,20}{757 - 639,66} = 17,20 \text{ €/AVAC}$$

Si empleamos la tecnología MALDI-TOF para la identificación a nivel de especie de las levaduras que causan

Tabla 4. Análisis de costes

	Estrategia A	Estrategia M	Análisis de costes
Coste identificación	256,05 €	1125 €	
Coste tratamiento antifúngico	78 477,59 €	65 305,40 €	
<b>Total</b>	<b>78 733,64 €</b>	<b>66 430,40 €</b>	
			12 303,24 €

Tabla 5. Cálculo de los costes para el estudio de coste-beneficio

	Estrategia M	Estrategia A
Costes	100 pacientes × 25 €/identificación	84,5 pacientes × 5,69 €/identificación
Total	2500 €	480,8 €

candidemia en el Hospital Universitario Ramón y Cajal frente a la identificación por auxonograma de carbono necesitamos una inversión de 17,20 euros por año de vida ajustado por calidad. Este valor es muy inferior al umbral de 30 000 €/AVAC propuesto por la agencia NICE<sup>21</sup> que suele emplearse como referencia para comparar en los estudios de coste-beneficio.

### Discusión

El cuadro clínico de sepsis continua siendo un síndrome grave y altamente prevalente, con cifras que, según un estudio reciente en España, se estiman alrededor de 40 000 casos por año, pudiendo atribuir mortalidad a la sepsis en 12 000 casos por año<sup>20</sup>. Además de la gravedad del cuadro y de su mortalidad asociada, diferentes estudios demuestran que tanto la esperanza de vida como la calidad de vida tras superar una sepsis (medida mediante el cuestionario EuroQol 5-D) disminuyen significativamente<sup>18,19</sup>.

Tratar una sepsis consume muchos recursos económicos y dado que se estima que la incidencia de este cuadro va en aumento debido a la mayor esperanza de vida de la población<sup>22</sup>, existen protocolos para reducir la mortalidad de los enfermos con sepsis y evaluaciones en el marco de los estudios de coste-efectividad de estos protocolos para considerar su implantación de forma generalizada.

El protocolo más extendido entre las diferentes sociedades de cuidados intensivos es el conocido como Campaña de Supervivencia a la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign [SSC]) que recoge diferentes intervenciones terapéuticas para disminuir la mortalidad de este cuadro<sup>23</sup>, entre las que se encuentra la optimización en el menor tiempo posible del tratamiento antimicrobiano dirigido frente al microorganismo implicado en la sepsis. En España se han realizado estudios de coste-efectividad para la aplicación de este protocolo, siendo los resultados favorables para su implantación<sup>20</sup>.

Tabla 6. Cálculo de AVAC para la población que sufre sepsis

Esperanza de vida para mayores de 65 años en la Comunidad de Madrid en el año 2010	Ajuste para la esperanza de vida tras sufrir una sepsis (18)	Ajuste para la calidad de vida tras sobrevivir una sepsis (20)	Total
21,52 años	0,51	0,69	7,57 años

Tabla 7. Cálculo del beneficio según la estrategia empleada

	Estrategia M	Estrategia A
Beneficio	100 pacientes × 7,57 AVAC	84,5 pacientes × 7,57 AVAC
Total	757 AVAC	639,66 AVAC

La sepsis asociada a la candidemia es una entidad clínica muy grave que suele darse en el medio intrahospitalario y que afecta mayoritariamente a pacientes ingresados en las UCI (pacientes críticos), pacientes neutropénicos con cáncer, pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, neonatos y prematuros, y a cualquier paciente sometido a inmunosupresión<sup>24</sup>. Se ha demostrado que la adecuación del tratamiento antifúngico dirigido una vez que se conoce la especie de *Candida spp.* es relevante tanto para disminuir la mortalidad del paciente como para aumentar su seguridad (en cuanto a efectos adversos e interacciones), así como en términos económicos. Para ello se han elaborado diferentes guías de tratamiento de la candidiasis invasiva<sup>9-10</sup>.

En este sentido, los Servicios de Microbiología Clínica son un pieza clave ya que se encargan de la identificación a nivel de especie de las levaduras que causan las candidemias y, cuanto más precoz sea esta identificación, mayor rapidez en la adecuación del tratamiento antifúngico a las guías de recomendación.

La espectrometría de masas es una técnica que se ha empleado durante muchos años en los laboratorios de investigación y que en los últimos años ha supuesto una revolución para la identificación de los microorganismos en los servicios de Microbiología Clínica mediante el sistema MALDI-TOF<sup>15,25</sup>. Se ha demostrado el elevado impacto que tiene el empleo del MALDI-TOF en la identificación de microorganismos causantes de sepsis y en la adecuación de los tratamientos antimicrobianos, así como la correlación de resultados de identificación con respecto a las pruebas bioquímicas empleadas tradicionalmente<sup>26</sup>.

En el Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Universitario Ramón y Ca-

jal se introdujo la tecnología MALDI-TOF a finales del año 2009. Durante el año 2010 se identificaron a nivel de especie las levaduras implicadas en candidemias (n=45) mediante el sistema MALDI-TOF y en paralelo mediante la asimilación de azúcares por auxonograma de carbono. La concordancia en la identificación fue del 100% en todos los casos y, como hemos analizado en este estudio, el tiempo en identificar a nivel de especie pasó de ser de tres días a un día. Esta reducción de tiempo es relevante si consideramos que en nuestro hospital la incidencia de la candidemia es de 1,52 casos por cada 1000 ingresos al año y que las especies mayoritariamente aisladas en nuestro centro son *C. albicans* (42,2%), *C. parapsilosis* (34,4%) o *C. glabrata* (12,9%) (Fortun et al., 2012)<sup>6</sup>. La aparición de estas especies suele requerir un cambio de tratamiento antifúngico para adecuarlo a guía; según este estudio en el 86,6% de las candidemias se produjo un cambio de tratamiento para adecuarlo a guía una vez conocida la especie.

El empleo del MALDI-TOF también es relevante en cuanto a la distribución epidemiológica de especies de nuestro centro. La alta prevalencia de *C. parapsilosis* y de *C. glabrata* hacen necesario disponer de un sistema de identificación preciso, ya que estas especies son en realidad complejos de especies filogenéticamente relacionados, que son difícilmente distinguibles por pruebas bioquímicas como la asimilación de azúcares y que pueden presentar diferencias en cuanto a la sensibilidad a los antifúngicos<sup>27-29</sup>.

La inversión en nueva tecnología para el diagnóstico clínico supone un esfuerzo económico para los centros sanitarios y no siempre es fácil evaluar su implantación, ya que la tecnología novedosa, además de aportar mejoras en los parámetros analíticos de sensi-

bilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, suele ser más costosa en términos económicos.

En este trabajo hemos observado una diferencia de 12 303,24 € mediante el análisis de costes comparando los costes de la identificación mediante auxonograma de carbono (estrategia A) y los de la identificación mediante MALDI-TOF (estrategia M). Los costes de la estrategia M considerando únicamente el precio de la técnica son claramente mayores que los de la estrategia A. Ha de tenerse en cuenta que la inversión inicial en el aparataje es elevada y que el aparataje necesario para la estrategia A puede considerarse amortizado al emplearse durante más de diez años en nuestro centro. Sin embargo, si incluimos en este análisis los costes asociados a la adecuación de tratamiento antifúngico de forma precoz, la diferencia es importante al tratarse de fármacos con precios elevados y de tratamientos largos (estándar de 14 días). Podríamos decir que la identificación a nivel de especie de las levaduras causantes de candidemia en nuestro hospital mediante MALDI-TOF hubiera supuesto un ahorro para el centro de 12 303,24€ anuales en términos de prueba de identificación y tratamientos antifúngicos. Como se mencionará más adelante, entre las limitaciones de este trabajo se encuentra el no haber considerado los gastos derivados de más días de hospitalización tanto en unidades de cuidados intensivos como en planta, así como los derivados de las interacciones y efectos adversos o de la necesidad de más pruebas diagnósticas. Podemos estimar que incluyendo estos gastos la diferencia obtenida mediante el análisis de costes hubiera sido mayor.

Los resultados obtenidos mediante el estudio de coste-efectividad (17,20 €/AVAC) demuestran que el empleo del MALDI-TOF para la identificación de

levaduras a nivel de especie en el caso de las candidemias es una alternativa a valorar como inversión en tecnología de pruebas diagnósticas ya que se encuentra bastante por debajo del umbral de 30 000 €/AVAC, que habitualmente se emplea para comparar este tipo de estudios<sup>21</sup>. Estos resultados favorables en términos de coste beneficio son coincidentes con los aportados por otros estudios en esta misma línea de trabajo<sup>26,30</sup>.

Tomar decisiones sobre la inversión en tecnología de diagnóstico clínico novedosa suele ser difícil ya que las nuevas tecnologías no son baratas con respecto a las técnicas clásicas, especialmente en el contexto del diagnóstico en Microbiología Clínica. Sin embargo, poner en perspectiva esa inversión con respecto a la supervivencia y calidad de vida del paciente y con respecto a los costes asociados a los tratamientos de la patología a diagnosticar mediante estudios de coste-efectividad puede ayudarnos a tomar este tipo de decisiones.

## Conclusiones

- La identificación de *Candida spp.* al nivel de especie supone un cambio de tratamiento antifúngico en el 86,6% de los casos.
- La identificación a nivel de especie de las levaduras que causan candidemia mediante espectrometría de masas (estrategia M) reduce el tiempo de adecuación del tratamiento antifúngico de tres días a un día.
- Aunque la inversión inicial en la tecnología MALDI-TOF es elevada, mediante el análisis de costes se demuestra que en nuestro estudio supuso un ahorro de 12 303,24 € en la adecuación de tratamientos



antifúngicos a guías de recomendación.

- La inversión en la tecnología MALDI-TOF para la identificación de levaduras a nivel de especie en las candidemias en términos de coste-efectividad es de 17,20 €/AVAC, muy por debajo del umbral generalmente empleado de 30 000 €/AVAC.
- Son necesarios más estudios de coste-beneficio en este campo, estratificando por especies de *Candida spp.* y por grupos de pacientes (pacientes críticos, oncohematológicos, etc.).

### Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones de este trabajo se encuentra el hecho de no haber cuantificado dentro de los costes directos los asociados a hospitalización prolongada por el hecho de sufrir una candidemia, así como los derivados de más pruebas diagnósticas y de efectos adversos por la demora en la adecuación del tratamiento. Con respecto a los costes derivados de los tratamientos antifúngicos, se ha asumido una duración estándar del tratamiento de 14 días (conforme a las guías de recomendación), aunque en los pacientes que fallecieron por causas atribuibles a la adecuación del tratamiento la duración fue menor.

Tampoco ha sido posible cuantificar los costes indirectos (pérdida de productividad laboral, pérdida de ocio etc.), ni de los pacientes ni de los cuidadores.

Con respecto a los costes estructurales, no ha sido posible su cuantificación y por lo tanto no se han incluido en el trabajo.

Otra limitación es que para el cálculo de los años de vida ajustados por calidad se han empleado factores de corrección estudiados para la estimación de pérdida de años de esperanza de vida y de calidad de años de vida con respecto a la sepsis en general, pero no a la candidemia en particular. Además, estos índices se han elaborado mediante la realización de estudios en población diferente a la española.

Por último, no se ha estratificado el estudio por especie de *Candida spp.* identificada ni por grado de riesgo del paciente para sufrir una candidemia. Esto puede ser relevante en estudios futuros ya que no todas las especies de *Candida spp.* presentan el mismo perfil de sensibilidad a los antifúngicos y por tanto el impacto de la precocidad en la adecuación del tratamiento puede variar, y no todos los pacientes tienen la misma probabilidad de sobrevivir a una candidemia según su gravedad inicial (pacientes críticos, oncohematológicos etc.).

### Agradecimientos

Al doctor Rafael Cantón, Jefe de Servicio del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, a la doctora Rosario Pintor del Servicio de Farmacia del mismo centro y a todos los que han colaborado para la realización de este trabajo.

### Bibliografía

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003; 348:1546-54.
2. Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D. Incidence and impact of organ dysfunctions

- associated with sepsis. *Chest*. 2005; 127:942-51.
3. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarría-Santamera A. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Med Intensiva*. 2006;30:197-203.
  4. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299:2294-303.
  5. Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent JL. Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:550-5.
  6. Fortún J, Martín-Dávila P, Gómez-García de la Pedrosa E, Pintado V, Cobo J, Fresco G, et al. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect*. 2012; 65:64-70.
  7. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:25-31.
  8. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3640-5.
  9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:503-35.
  10. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:345-61.
  11. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCM\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:1-8.
  12. Seifert H. The clinical importance of microbiological findings in the diagnosis and management of bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2009;48:S238-45.
  13. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1742-8.
  14. Clerc O, Prod'homme G, Vogne C, Bizzini A, Calandra T, Greub G. Impact of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry on the clinical management of patients with Gram-negative bacteremia: a prospective observational study. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1101-7.
  15. Bizzini A, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identifica-

- tion. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1614-9.
16. Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G, Prod'homme G. Performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1549-54.
  17. Instituto Nacional de Estadística [en línea]. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es)
  18. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA.* 1997;277:1058-63.
  19. Brooks R, Rabin R, de Charro F, (eds). The measurement and valuation of health status using EQ-5D: a European perspective. Kluwer Academic Publishers; 2003.
  20. Suárez D, Ferrer R, Artigas A, Azkárate I, Garnacho-Montero J, Gómez G, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med.* 2011;37:444-52.
  21. National Institute for Health and Care Excellence [en línea]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
  22. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
  23. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
  24. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1172-7.
  25. Seng P, Drancourt M, Gouriet F, La Scola B, Fournier PE, Rolain JM, et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis.* 2009;49:543-51.
  26. Vlek AL, Bonten MJ, Boel CH. Direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry improves appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia. *PLoS One.* 2012;7:e32589.
  27. Lacroix C, Gicquel A, Sendid B, Meyer J, Accoceberry I, Françoise N, et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of *Candida* species. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:153-8.
  28. Quiles-Melero I, García-Rodríguez J, Gómez-López A, Mingorance J. Evaluation of matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry for identification of *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis* and *C. metapsilosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:67-71.
  29. Pulcrano G, Iula DV, Vollaro A, Tucci A, Cerullo M, Esposito M, et al. Rapid and reliable MALDI-TOF mass spectrometry identification of *Candida non-albicans* isolates from bloodstream infections. *J Microbiol Methods.* 2013;94:262-6.
  30. Tan KE, Ellis BC, Lee R, Stamper PD, Zhang SX, Carroll KC P. Prospective evaluation of a matrix-assis-

ted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system in a hospital clinical microbiology laboratory for identification of bacteria and yeasts: a bench-by-

bench study for assessing the impact on time to identification and cost-effectiveness. J Clin Microbiol. 2012;50:3301-8.