

**“Epidemiología, hallazgos clínicos,  
sensibilidad  
antifúngica y pronóstico de las  
candidemias. Estudio poblacional,  
multicéntrico y prospectivo en el  
área de Barcelona”**

Tesis presentada para optar al grado  
de Doctora en Medicina y Cirugía

**M. Dolores Rodríguez Pardo**

Barcelona, Mayo 2006

A Quique, Xavi y Óscar

“ La más hermosa de las obras  
humanas consiste en ser útil  
al prójimo ”

Sófocles

## **AGRADECIMIENTOS**

Escribir una tesis doctoral supone un largo y duro trabajo que requiere paciencia y la dedicación de un importante número de horas, muchas más de las que el doctorando espera a priori pese a conocer las experiencias previas de aquellos que lo precedieron en esta tarea. Pero para que un trabajo de esta envergadura llegue buen fin es imprescindible la dirección, ayuda, comprensión, soporte y paciencia de todas aquellas personas que han acompañado a la doctorando en este largo camino, sin las cuáles, este trabajo hubiese sido imposible.

Por ello quiero expresar a continuación mi más sincero agradecimiento a todos los que me han acompañado y animado durante estos años y que directa o indirectamente han participado en su elaboración, haciendo posible la materialización de este proyecto en una realidad.

De manera especial, aunque con la seguridad de que olvidaré a algunos a quienes pido disculpas, quiero manifestar a las siguientes personas mi reconocimiento más cordial.

- Al profesor Albert Pahissa, Cap de Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron y director de esta tesis. A él debo agradecerle muchas cosas, pero ante todo la oportunidad de trabajar en su servicio todos estos años, primero como residente y posteriormente como becaria, donde he crecido y madurado como persona y como profesional. Gracias por todas las enseñanzas recibidas e inculcadas, especialmente por esa pasión hacia el mundo de la infección, y gracias

por darme la oportunidad de realizar este trabajo e intentar materializar así todas las enseñanzas y buen hacer aprendido.

- Al doctor Benito Almirante, también director de la tesis, compañero y máximo guía del trabajo. Sin su dirección, dedicación y ayuda no hubiese sido posible llegar a finalizarlo.
- Al doctor Carlos Pigrau, compañero y amigo. Sin sus consejos y palabras de ánimo en los momentos difíciles posiblemente esta empresa hubiese sido pospuesta en ocasiones.
- A todos los compañeros que componen el Servei de Malalties Infeccioses del Hospital Vall d'Hebron, donde ejerzo mi labor profesional, que me han sufrido, ayudado, guiado y animado en este duro trabajo.
- A todos los facultativos integrantes del grupo Barcelona Candidemia Project (cuyos nombres aparecen reflejados en el anexo 1). Todos ellos han participado con entusiasmo, seriedad y profesionalidad en el trabajo haciendo posible avanzar y finalizar este proyecto. Mención especial merecen los doctores Juan Luis Rodríguez-Tudela y David W. Warnock, que hicieron posible la colaboración del Centro Nacional de Microbiología y de los CDC, dando a este proyecto la envergadura y repercusión que ha tenido; el doctor Manuel Cuenca-Estrella, responsable del análisis microbiológico y estudio de sensibilidad de

todos los aislados, y en el que siempre he encontrado palabras de ánimo y apoyo; y finalmente Ben J. Park, miembro del CDC, y máximo colaborador en los análisis estadísticos realizados.

- A mi esposo Quique y mis hijos Xavi y Óscar les dedico especialmente esta tesis con todo mi amor. Sin su paciencia, cariño, comprensión y sacrificio no hubiese sido posible superar con éxito el doctorado y escribir la tesis.
- De manera muy especial a mis padres y hermano, su sacrificio, cariño y apoyo incondicional me ha permitido llegar a ser todo lo que ahora soy. Esta tesis es la recompensa final a todos esos esfuerzos.

A todos ellos, pues, gracias.

**Esta tesis doctoral ha sido realizada gracias a la financiación de las  
siguientes becas de investigación**

Beca de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología  
Clínica (SEIMC) de ayuda para la estancia en instituciones extranjeras.

Beca para ayuda a la investigación proporcionada por Pfizer Inc.

Beca para ayuda a la investigación proporcionada por Gilead Sciences.

## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Parte de los resultados expuestos en esta tesis han sido publicados previamente en revistas científicas o comunicados en congresos.

### Publicaciones en revistas indexadas

- "Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infections: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003"

Benito Almirante, Dolors Rodríguez, Benjamin J. Park, Manuel Cuenca-Estrella, Ana M. Planes, Manuel Almela, José Mensa, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Montserrat Giménez, Pere Saballs, Scott K. Fridkin, Juliette Morgan, Juan L. Rodríguez-Tudela, David W. Warnock, Albert Pahissa, and the Barcelona Candidemia Project Study Group. *J Clin Microbiol* 2005;43:1829-1835.

- "In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003"

Manuel Cuenca-Estrella, Dolores Rodríguez, Benito Almirante, Juliette Morgan, Ana María Planes, Manel Almela, José Mensa, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Montserrat Giménez, Margarita Salvadó, David W. Warnock, Albert Pahissa and Juan L. Rodríguez-Tudela on behalf of the

Barcelona Candidemia Project Study Group. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:194-199.

- "Candidemia in Neonatal Intensive Care Units Barcelona, Spain"  
Dolors Rodríguez, Benito Almirante, Benjamín J. Park, Manuel Cuenca-Estrella, Ana M. Planes, Ferran Sánchez, Amadeu Gene, Mariona Xercavins, Dionisia Fontanals, Juan L. Rodríguez-Tudela, David W Warnock, Albert Pahissa, on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:224-229
  
- "Epidemiology, risk factors and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: a case-control study from population-based surveillance, Barcelona, Spain, 2002-2003"  
Benito Almirante, Dolors Rodriguez, Manuel Cuenca-Estrella, Manel Almela, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Carles Alonso-Tarrés, Juan L. Rodríguez-Tudela, Albert Pahissa, and Barcelona Candidemia Project Study Group. *J Clin Microbiol* (aceptado para su publicación).

### **Ponencias en congresos**

"Epidemiología de la candidemia. ¿Quién puede beneficiarse de la profilaxis antifúngica?" XI reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Reunión GEIPC, GEIH y GEMICOMED. Moderadores: Benito Almirante, Pedro M. Olaechea. Zaragoza, Abril 2005.

## **Comunicaciones en congresos**

- “Population-based surveillance for Candida Bloodstream infections in Barcelona”. B. Almirante, D. Rodríguez, Morgan J, Park B. J., Almela M, Ayats J, Giménez M, Sánchez F, Cuenca-Estrella M, Warnock D. W, Rodríguez-Tudela J L, Pahissa A for Barcelona Candidemia Project. 43st annual ICAAC ASM’s Annual Meeting on Infectious Diseases Chicago 2003 p 456/ M-1003.
- “Epidemiología, factores de riesgo y pronóstico de la candidemia. Estudio poblacional durante 2 años en el área de Barcelona”. D. Rodríguez, B. Almirante, J. Morgan, M. Cuenca-Estrella, B. Park, A. M. Planes, M. Almela, J. Mensa, F. Sanchez, J. Ayats, M. Giménez, P. Saballs, J. L. Rodríguez-Tudela, D. Warnock, A. Pahissa por el Barcelona Candidemia Project. X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2004, poster n° 343. Bilbao del 16 al 19 de mayo 2004.
- “Candidemia in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) Patients”. D. Rodríguez, B. Almirante, M. Cuenca-Estrella, B. J. Park, A. M. Planes, F. Sanchez, A. Gené, M. Xercavins, D. Fontanals, J. L. Rodríguez-Tudela, D. W. Warnock, A. Pahissa. Barcelona Candidemia Project, Barcelona, Spain. 44th annual ICAAC ASM’s Annual Meeting on Infectious Diseases Washington, DC 2004 p 420/ M-1045.

- “Susceptibility Testing (AST) Patterns of Candida Bloodstream Isolates in Barcelona, Spain, 2002-2003”. M. Cuenca-Estrella, D. Rodríguez-Pardo, B. Almirante, A. M. Planes, M. Almela, J. Mensa, F. Sanchez, J. Ayats, M. Giménez, M. Salvado, S. K. Fridkin, B. J. Park, D. W. Warnock, A. Pahissa, J. L. Rodriguez-Tudela. 44th annual ICAAC ASM’s Annual Meeting on Infectious Diseases Washington, DC 2004 p 436/ M-1800.
- “Factores de riesgo y pronóstico de las fungemias por *Candida parapsilosis*”. D. Rodríguez, B. Almirante, M. Cuenca-Estrella, M. Almela, F. Sánchez, J. Ayats, C. Alonso-Tarres, J. L. Rodríguez-Tudela, A. Pahissa por el Barcelona candidemia project. Epidemiología, XI Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. (SEIMC), Zaragoza, 27-29 abril de 2005. pag 23/ poster 012.
- “Influencia de la retirada del catéter como terapia adyuvante de la candidemia”. D. Rodríguez, B. Almirante, M. Cuenca-Estrella, A. M. Planes, J. Mensa, M. Giménez, P. Saballs, J. L. Rodríguez-Tudela, A. Pahissa por el Barcelona Candidemia Project. XI Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. (SEIMC), Zaragoza, 27-29 abril de 2005. pag 25/ poster 015.
- “Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* fungemia”. Benito Almirante, Dolors Rodríguez, Manuel Cuenca-Estrella, Manel Almela, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Carlos Alonso-Tarrés, Juan L. Rodríguez-Tudela, Albert Pahissa por el Barcelona Candidemia Project.

45th annual ICAAC ASM's Annual Meeting on Infectious Diseases  
Washington, DC 2005 p 426/ M-979.

- "Impact of Central Venous Catheter Removal in Patients with Candidemia".  
Dolors Rodríguez, Benito Almirante, Manuel Cuenca-Estrella, Benjamin J. Park, Ana M. Planes, José Mensa, Montserrat Giménez, Pere Saballs, Scott K. Fridkin, Juan L. Rodríguez-Tudela, Albert Pahissa on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group. 45th annual ICAAC ASM's Annual Meeting on Infectious Diseases Washington, DC 2005 p 426/ M-980.

## **Abreviaturas**

**APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score.

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA.

**CLSI (antes NCCLS):** Clinical Laboratory Standard Institute (antes National Committee for Clinical Laboratory Standards)

**CMI<sub>90</sub>:** Concentración Mínima Inhibitoria capaz de reducir el crecimiento de la levadura en un porcentaje igual o superior al 90%.

**CMI:** Concentración Mínima Inhibitoria

**CNM:** Centro Nacional de Microbiología

**CVC:** Catéter Venoso Central

**EPINE:** Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España

**EUCAST:** European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing

**NNISS:** National Nosocomial Infections Surveillance System

**S:** Sensible

**S-DD:** Sensibilidad Dependiente de la Dosis

**SENTRY:** First worldwide longitudinal surveillance programme to provide timely data on both community and hospital acquired infections with standardized reference methodology.

**USA:** United States of America

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana

# **Indice**

---

|  |    |
|--|----|
| 1. Introducción  |    |
| 1.1. Candidemia. Magnitud del problema   | 20 |
| 2. Epidemiología de la infección fúngica invasora por <i>Candida</i> spp.  |    |
| Descripción de la situación actual. Justificación del trabajo  |    |
| 2.1. Factores de riesgo y población diana  | 25 |
| 2.2. Distribución por especies   | 26 |
| 2.3. Resistencias a los antifúngicos. Impacto clínico  | 28 |
| 2.4. Pronóstico. Factores de riesgo asociados a la mortalidad  | 31 |
| 2.5. Justificación del estudio   | 33 |
| 3. Objetivos   | 35 |
| 4. Descripción del estudio   |    |
| 4.1. Población y ámbito del estudio  | 42 |
| 4.2. Diseño del estudio  | 42 |
| 4.3. Variables clínicas analizadas   | 44 |
| 4.4. Estudios microbiológicos  | 44 |
| 4.5. Análisis de los resultados  | 46 |
| 5. Resultados  |    |
| 5.1. Descripción de la epidemiología de las candidemias en nuestro medio. Factores de riesgo asociados a la mortalidad | 49 |

---

**"Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003"**

Benito Almirante, Dolors Rodríguez, Benjamin J. Park, Manuel Cuenca-Estrella, Ana M. Planes, Manuel Almela, José Mensa, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Montserrat Giménez, Pere Saballs, Scott K. Fridkin, Juliette Morgan, Juan L. Rodríguez-Tudela, David W. Warnock, Albert Pahissa, and the Barcelona Candidemia Project Study Group.

*J Clin Microbiol* 2005;43:1829-1835

|  |    |
|--|----|
| 5.2. Análisis microbiológico de las cepas recogidas. Patrones de susceptibilidad a los diferentes antifúngicos ----- | 56 |
|--|----|

**"*In vitro* susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: result from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003"**

Manuel Cuenca-Estrella, Dolores Rodríguez, Benito Almirante, Juliette Morgan, Ana María Planes, Manel Almela, José Mensa, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Montserrat Giménez, Margarita Salvadó, David W. Warnock, Albert Pahissa and Juan L. Rodríguez-Tudela on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study group.

*J Antimicrob Chemother* 2005;55:194-199.

|  |    |
|--|----|
| 5.3. Descripción de candidemia en un grupo de riesgo ----- | 62 |
|--|----|

**"Candidemia in Neonatal Intensive Care Units Barcelona, Spain"**

Dolors Rodríguez, Benito Almirante, Benjamín J. Park, Manuel Cuenca-Estrella, Ana M. Planes, Ferran Sánchez, Amadeu Gene, Mariona Xercavins, Dionisia Fontanals, Juan L. Rodríguez-Tudela, David W Warnock, Albert Pahissa, on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group.

*Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:224-229

|  |    |
|--|----|
| 5.4. Descripción de la epidemiología y pronóstico de las fungemias por <i>Candida parapsilosis</i> ----- | 68 |
|--|----|

**"Epidemiology, risk factors and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: a case-control study from population-based surveillance, Barcelona, Spain, 2002-2003"**

Benito Almirante, Dolors Rodriguez, Manuel Cuenca-Estrella, Manel Almela, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Carles Alonso-Tarrés, Juan L. Rodríguez-Tudela, Albert Pahissa, and Barcelona Candidemia Project Study Group

*J Clin Microbiol* (aceptado para su publicación)

---

|   |    |
|---|----|
| 5.5. Estrategias de manejo clínico de la candidemia relacionada con los catéteres venosos centrales. Implicación pronóstica ----- | 87 |
|---|----|

**"Impact of Central Venous Catheter Removal in Patients with Candidemia"**

Dolors Rodríguez, Benito Almirante, Manuel Cuenca-Estrella, Benjamin J. Park, Ana M. Planes, José Mensa, Montserrat Giménez, Pere Saballs, Scott K. Fridkin, Juan L. Rodríguez-Tudela, Albert Pahissa on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group.

Poster M-980. ICAAC 2005, Washington.

## 6. Discusión

|   |     |
|---|-----|
| 6.1 Incidencia y datos demográficos -----   | 101 |
| 6.2 Epidemiología y factores de riesgo asociados a candidemia --  | 103 |
| 6.3 Manifestaciones clínicas y evolución -----  | 106 |
| 6.4 Factores de riesgo asociados con la mortalidad -----  | 107 |
| 6.5 Distribución por especies y características diferenciales entre las mismas -----                                | 109 |
| 6.6 Análisis microbiológico de las cepas recogidas. Patrones de susceptibilidad a los diferentes antifúngicos ----- | 113 |
| 6.7 Descripción de la candidemia en un grupo de riesgo. Candidemia neonatal -----                                   | 117 |
| 6.8 Descripción de la epidemiología y pronóstico de las candidemias por <i>C. parapsilosis</i> -----                | 121 |

|  |     |
|--|-----|
| 6.9 Estrategias de manejo clínico de la candidemia relacionada con los catéteres venosos centrales. Implicación pronóstica ----- | 124 |
| 7. Conclusiones -----  | 130 |
| 8. Bibliografía -----  | 136 |
| 9. Anexo 1. (Integrantes del Barcelona Candidemia Project) -----   | 165 |
| 10. Anexo 2. (Hoja de recogida de datos) -----   | 167 |

# **1. Introducción**

## 1.1 Candidemia. Magnitud del problema

Las infecciones fúngicas invasoras son un problema de importancia creciente (1-6). Su aumento sustancial podría explicarse por diferentes factores, entre los que destaca el aumento de pacientes con alteraciones del sistema inmunitario, los avances médicos que han mejorado el pronóstico de determinadas enfermedades que precisan de un considerable número de procedimientos invasivos, diagnósticos o terapéuticos, y el uso generalizado de antibioticoterapia de amplio espectro en pacientes hospitalizados (2-4,7,8). *Candida* spp. constituye el tipo más frecuente de infección fúngica (2,3). Diferentes estudios europeos y estadounidenses demuestran que desde 1970 a nuestros días se ha multiplicado la incidencia de candidiasis invasiva por 40 (5). Actualmente, la tasa anual de candidemias en hospitales generales es de 5 a 10 episodios por cada 10.000 ingresos, lo que supone el 5-15% de todas las septicemias nosocomiales (5,6,9-16). Varios trabajos sitúan a *Candida* spp. en el cuarto lugar como patógeno causante de infección nosocomial en USA por detrás de *Staphylococcus* plasmocoagulasa negativo, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp. (1,11-13,16-21). En España el estudio EPINE sitúa *Candida* spp. en el quinto lugar como microorganismo causante de bacteriemia (22).

La gran mayoría de datos epidemiológicos referentes a *Candida* provienen de estudios realizados en USA y Canadá (1-3,5,6). Existe un primer trabajo realizado en Boston que incluye 7 años del periodo comprendido entre 1935-1972 (23). En él *Candida* spp. no se aisló en los años 1935, 1941 y 1947; en los tres años siguientes (1953,1961,1969) la tasa de candidemia osciló entre 3,5%-3,9%; y en el último año del estudio (1972) aumentó a un 9% (23). Diferentes centros comunicaron un incremento en la tasa de candidemia

---

durante la década de 1980. Horn et al (24) describen un aumento de la tasa de hasta el 31% en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Hospital entre los periodos 1974-1977 y 1978-1982; y un trabajo del Harper Hospital muestra un incremento del 4,6% del total de episodios de sepsis en 1983 a 6,2% en 1986 (25). Esta tendencia también es descrita en otros centros como la Mayo Clinic (26,27), University of Iowa Hospital and Clinics (28) y Barnes Hospital (St Louis) (9). Aproximadamente 180 hospitales de USA participaron en los años 80 y 90 en el programa NNISS (11). Gracias a los datos aportados por este sistema, se demostró un aumento de las infecciones nosocomiales causadas por hongos del 5,4% en 1980 al 9,9% en 1990. *Candida spp.* resultó el cuarto patógeno más frecuente causante de infección nosocomial (11-13,20). Los trabajos más recientes son estudios poblacionales, a destacar los realizados en la zona de Atlanta y de San Francisco (1,2); y en las áreas de Baltimore y Connecticut (6), donde se reporta una incidencia global de entre el 8 y 10 por 100.000 personas año. Estos datos quedaron corroborados por el estudio SENTRY de prevalencia de infecciones bacterianas y fúngicas realizado en áreas de USA, Canadá, América Latina y Europa. En él, *Candida spp* se aisló en un 3% de todos los hemocultivos positivos, quedando de nuevo situada como el cuarto agente causal de infección nosocomial, precedido sólo por *S. aureus*, especies coagulasa negativo de estafilococo y *Enterococcus spp.* (17-19).

Únicamente hay un gran estudio, realizado en Canadá, que cubre un periodo de 21 años (1976-96). En él también se demuestra un aumento progresivo de la incidencia de los aislamientos de *Candida spp* en hemocultivos

---

hasta constituir aproximadamente un 6% del total, de nuevo situada en el cuarto lugar como agente causal de infección nosocomial (29).

En Europa se han realizado estudios de incidencia centrados en hospitales o poblacionales. Entre los primeros se han de señalar uno realizado en Berlín entre 1979 y 1989, en el que *Candida* spp. es responsable del 3,3% de los hemocultivos positivos (30), y otro realizado en cinco hospitales holandeses, con una tasa del 0,72 por 100.000 pacientes-día (31). En los estudios poblacionales se han descrito tasas de incidencia muy variadas. Así en Eslovaquia, en el periodo comprendido entre 1989 y 1998 se comprobó una tasa menor de 10 episodios por año en los primeros 3 años, con un incremento posterior hasta alcanzar 65 episodios en el año 1998 (32); Islandia (aumento de la incidencia anual de 1,4 casos/100.000 habitantes por año entre 1980-84 a 4,9 casos /100.000 habitantes por año entre 1995-99) (33); En Noruega, en el periodo comprendido entre 1991-96 se describió una tasa de incidencia constante de 0,27 episodios de candidemia por 10.000 pacientes-día con un aumento posterior de la misma en el periodo comprendido entre 1997-2003 (34,35); Italia (0,44 por 10.000 pacientes-día o 0,38 episodios por 1.000 ingresos) (36); Finlandia (de 1,7 por 100.000 habitantes en 1995 a 2,2 por 100.000 en 1999) (37); Francia (0,38 episodios por 1.000 ingresos) (38); Inglaterra y Gales (3,0 por 100.000 estancias) (39); Suiza (incidencia anual de 0,49 por 10.000 pacientes-día) (40), y Dinamarca (11 por 100.000 habitantes o 0,49 episodios por 1.000 ingresos) (41).

Además de los estudios poblacionales, otros trabajos tienden a centrarse en grupos concretos de pacientes, como neonatos (14,42-74), afectos de neoplasias sólidas o hematológicas (7,75-88), de infección por el VIH (89-91) o

pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (92-109). También existen estudios retrospectivos basados en revisiones de historias clínicas o trabajos prospectivos que abarcan un único centro (110-112). En estos estudios existe frecuentemente un sesgo de selección, ya que se evalúan sólo los pacientes hospitalizados. La mayor tendencia actual a realizar tratamientos ambulatorios en los hospitales de día ha ocasionado un cambio en el espectro de infecciones consideradas comunitarias y por tanto algunos casos de candidemia podrían no ser detectados.

En España la epidemiología de la fungemia por *Candida* spp. ha sido estudiada hasta la actualidad a través de trabajos de revisión, trabajos prospectivos que abarcan un único centro o trabajos basados en grupos seleccionados de pacientes (92,112-116). Sólo existe un estudio epidemiológico realizado en 1997 durante 3 meses en 39 hospitales españoles, que mostraba un predominio de *C. albicans* (41%) seguida de *C. parapsilosis* (37%) (117).

Ante estos datos, nos propusimos llevar a cabo un estudio de vigilancia poblacional de los pacientes afectos de candidemia en el área de Barcelona. Los objetivos fueron identificar la población diana y las características epidemiológicas de la misma, las especies de *Candida* spp. responsables de candidemia en nuestro medio y la sensibilidad a los diferentes fármacos antifúngicos, y poder así determinar el impacto en la salud pública de esta enfermedad.

## **2. Epidemiología**

**de la infección**

**fúngica invasora**

**por *Candida* spp.**

## 2.1. Factores de riesgo y población diana.

En los últimos años se ha detectado un aumento de los casos de candidemia, debido en parte al incremento de pacientes susceptibles a padecer este tipo de infección. Podríamos definir una serie de factores de riesgo asociados a la infección por *Candida* y sus marcadores clínicos (1-3,6,9,10,15,36,76,94,97-99,102,108,114-122). Así, la colonización cutánea y mucosa por *Candida* spp. en al menos dos regiones anatómicas diferentes se considera factor de riesgo reconocido de candidiasis invasora en pacientes hematológicos y en los ingresados en unidades de vigilancia intensiva (36,76, ,94,97-101,118,123,124). Otros factores de riesgo reconocidos son el daño de las barreras mucosas en los casos de cirugía abdominal complicada, mucositis, diarrea y enfermedad del injerto contra huésped intestinal, que favorecen la translocación de las especies de *Candida* a través del tracto digestivo (36,76,99,118,124), los tratamientos antibióticos prolongados (99,115,116,120), tratamientos con antiácidos (99,125), el uso de la nutrición parenteral (43,48,99,116) y los estados de inmunodepresión asociados al uso de fármacos como citostáticos, esteroides o anticuerpos monoclonales (77,99,126). Se sabe que cuánto más profunda y prolongada es la neutropenia, mayor es la incidencia de infección fúngica invasora (75). Finalmente, los pacientes que son sometidos a múltiples procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y son portadores de catéteres vasculares, endotraqueales o urinarios de forma prolongada o son sometidos a hemodiálisis también presentan un alto riesgo de sufrir candidemia

---

(6,94,101,102,116). Frecuentemente coinciden varios de estos factores predisponentes en un mismo paciente.

Los pacientes con riesgo elevado de padecer una candidemia serían los inmunodeprimidos con neoplasias hematológicas o de órgano sólido, en especial durante los periodos en que reciben terapia con citostáticos que inducen neutropenia, o transplantados de órgano sólido o de médula ósea; los intervenidos de cirugía abdominal compleja o afectos de pancreatitis aguda necrotizante grave; los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y, por último, los portadores de accesos vasculares de forma prolongada, sobre todo si son utilizados para la administración de nutrición parenteral, y aquellos con tratamientos con antibióticos de amplio espectro. Muchos de estos enfermos presentarán la candidemia durante su estancia en las unidades de vigilancia intensiva, en donde se asocian de forma simultánea o consecutiva varios de los factores de riesgo descritos con anterioridad. Los recién nacidos con bajo peso o con prematuridad hospitalizados en las unidades específicas de neonatología tienen también un riesgo elevado de presentar una candidemia.

## **2.2. Distribución por especies.**

Aunque *C. albicans* es la especie predominante causante de candidemia en todos los estudios publicados (1,2,6,16,17-19,99,127), en los últimos años se ha observado un claro aumento de las candidemias causadas por otras especies (1,2,6,11-20,28,75,103,127-130). En un estudio multicéntrico en el que participaron 77 centros de 35 países, Hazen et al (131) comprueban una

---

disminución del número de aislados de *C. albicans* del 69,7% en el periodo 1997-1998 al 63% en el 2001 y un aumento concomitante de aislados de *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. rugosa*. *C. glabrata* es la segunda especie más frecuente en USA, con tasas que varían entre el 18 y el 24% de los aislados (6,16,17,103,127,132), mientras que en América Latina, Canadá y Europa este lugar lo ocupa *C. parapsilosis*, constituyendo un 25%, 16% y 19% de los aislados respectivamente (17,127). También se ha detectado un aumento de candidemia por *C. tropicalis*, mientras que otras especies como *C. krusei* continúan siendo menos frecuentes y afectan casi exclusivamente al subgrupo de pacientes inmunodeprimidos, afectos principalmente de neoplasias hematológicas (1-5,11-13,17-20).

La incidencia de candidemia varía según el sexo, la raza y los distintos grupos de edad. Así, la incidencia es mayor en el sexo masculino que en el femenino, aunque estas diferencias son menos acusadas en la población infantil (1,112,114,115). Existe una mayor incidencia de candidemia entre la población de raza negra (1,6), en niños menores de 1 año y en pacientes mayores de 65 años (1,6,39,112). Respecto a la distribución por especies, *C. parapsilosis* y *C. albicans* predominan en la población neonatal (42,44,45,133). Estudios epidemiológicos parecen corroborar la importancia de *C. parapsilosis* como causa de infección entre la población pediátrica, su relación con infecciones originadas en catéteres vasculares, frecuentemente utilizados para administrar nutrición parenteral, y una menor mortalidad asociada a la candidemia por dicha especie (1-3,6,17-19,42,45,119,127,128,132,134-138). *C. glabrata* afecta principalmente a la población adulta (1-3,6,11,127,128,132-134). En los pacientes hematológicos, la neutropenia y la profilaxis previa con

fluconazol se ha asociado con la candidemia producida por especies diferentes a *C. albicans*, destacando *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata* (1,6,75,112,119). *C. tropicalis* también se ha descrito con frecuencia en pacientes diabéticos (1,6) y *C. guillermondii* asociada a cirugía cardiotorácica o abdominal (1).

Los cambios observados en la distribución de las especies causantes de candidemia podrían ser consecuencia de diversos factores. El incremento de la incidencia de episodios causados por *C. krusei* o *C. glabrata* se ha relacionado con el uso sistemático de pautas profilácticas con azoles en pacientes con enfermedades hematológicas o sometidos a transplante de órgano sólido o de médula ósea (119,132). Otras variables como la edad de los pacientes, con aumento de la población susceptible en las edades extremas de la vida, la mayor esperanza de vida de determinadas enfermedades crónicas con inmunodepresión asociada y las diferencias locales entre las políticas de utilización de antimicrobianos pueden contribuir a los cambios observados en las especies causantes de candidemia, sobre todo, en la mayor prevalencia de especies diferentes a *C. albicans* (104,132,133).

### **2.3. Resistencias a los antifúngicos. Impacto clínico.**

Hasta hace unos años, la anfotericina B se consideraba el tratamiento de elección de las infecciones fúngicas invasivas (139). La introducción inicialmente de los azoles, en especial del fluconazol, y con posterioridad de las equinocandinas, nuevos azoles como voriconazol y las formulaciones lipídicas de la anfotericina B, han modificado de manera sustancial el tratamiento de las

---

candidemias, debido a la menor posibilidad de desarrollo de efectos secundarios relacionados con la administración de anfotericina B deoxicolato. La resistencia a la anfotericina B de las diferentes especies de *Cándida* es extraordinariamente rara, sin embargo, en los últimos años se ha observado un claro aumento de la frecuencia de las candidemias causadas por especies con sensibilidad disminuida a los azoles (129,140,141,142). Muchos de estos aislados son especies diferentes a *C. albicans*, sobre todo *C. krusei* y *C. glabrata*, que como se ha mencionado con anterioridad ocasionan un porcentaje sustancial de casos en muchas áreas geográficas. La implicación clínica de esta resistencia a los azoles es un hecho poco estudiado hasta el momento.

Los últimos datos epidemiológicos disponibles indican que la susceptibilidad de las especies de *Candida* a los antifúngicos es predecible (17,117,127,133,143,144). Por ejemplo *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, que constituyen aproximadamente el 78% de los aislados, suelen ser muy sensibles al fluconazol, con unas tasas de resistencia para estas tres especies inferior al 3% (17,99,127,132,133,138,145-147). En un estudio reciente de Hazen et al (131) se comunica que la sensibilidad de *C. albicans* a fluconazol no ha variado en los últimos años, siendo el 99,2% S o S-DD en 1997 y el 99% en el 2001; y que la sensibilidad a fluconazol en los casos de *C. tropicalis* (95,7% S o S-DD en 1997 y 96,9% en 2001) y *C. parapsilosis* (98% S o S-DD en 1997 y 96% en 2001) ha variado discretamente. Por el contrario, *C. glabrata* muestra unas tasas de resistencia para a los azoles superior al 10% de los aislados en hemocultivos (1,133,148,149). Aunque actualmente parece existir una tendencia a la estabilidad de estas tasas de resistencia en *C.*

---

*glabrata* (131) e incluso a ser inferiores según el estudio SENTRY (17-19). Caspofungina (CMI<sub>90</sub>, 0,12 mg/L; 100% S a CMI ≤ 1mg/L), micafungina (CMI<sub>90</sub>, 0,015 mg/L; 100% S a CMI ≤ 0.06mg/L) y flucitosina (CMI<sub>90</sub>, 0,12mg/L; 99,2% S) (149,150) son los agentes más activos frente a *C. glabrata*.

Entre los nuevos triazoles, voriconazol es el más activo (CMI<sub>90</sub> 1mg/L; 92,8% S si CMI ≤ 1mg/L) y posaconazol el que menor actividad muestra (CMI<sub>90</sub>, 2 mg/L; 85,4% S con CMI ≤ 1mg/L) (148,149). Aunque es cierto que los aislados de *C. glabrata* con CMI a fluconazol entre 16 y 32 mg/L (S-DD) son sensibles a voriconazol (del 87 al 97% tienen CMI ≤ 1mg/L), para las cepas resistentes a fluconazol las CMI son frecuentemente ≥ 4μg/ml (133,147,148,151).

*C. krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol (17,117), siendo muy sensible a voriconazol o posaconazol (98–99% S con CMI ≤ 1mg/L) (17,144,148,151,152). Otras especies menos frecuentes como *C. norvegensis* y *C. inconspicua* también son intrínsecamente resistentes al fluconazol pero más sensibles in vitro al voriconazol (132).

*C. lusitaniae* y *C. guillermondii* presentan la capacidad de desarrollar resistencia a anfotericina B (118,153).

La resistencia primaria a 5-flucitosina es muy infrecuente entre *Candida* spp. (95% S, 2% I y 3% R), a excepción de *C. krusei* (5% S, 67% I, y 28% R) (154) .

Caspofungina es el primer representante de una familia nueva de antifúngicos, las equinocandinas, que se caracterizan por su potente actividad fungicida *in vitro* e *in vivo* frente a *Candida* spp., incluidas *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. dublinensis* (155). Micafungina es muy activa frente *C. glabrata* (CMI<sub>90</sub>: ≤

---

0,015 mg/L), *C. albicans* (CMI<sub>90</sub>: 0,03 mg/L) y *C. krusei* (CMI<sub>90</sub>: ≤ 0,06 mg/L) (201). Anidulafungina es muy activa frente a aislados de *Candida* spp. (CMI<sub>90</sub> ≤ 0,5mg/L), a excepción de *C. parapsilosis* (CMI<sub>90</sub>: 2 mg/L), *C. lusitaniae* (CMI<sub>90</sub>: ≥ 0,5 mg/L) y *C. guillermondii* (CMI<sub>90</sub>: ≥ 2 mg/L) (144,156,157).

Sin embargo, las tasas de resistencia pueden ser diferentes en cada país y el riesgo de infección por cepas de *Candida* spp. resistentes al fluconazol puede aumentar en pacientes que han sido tratados previamente con este fármaco de forma profiláctica (131). Por este motivo, se ha intentado determinar mediante la realización de estudios multivariados la existencia de factores predictores de infección por *Candida* resistente al fluconazol. En este sentido Hajjeh et al (6) concluyen que el trasplante, la infección por el VIH y la hospitalización durante los tres meses previos a la candidemia son factores predictores de candidemia por cepas resistentes al fluconazol. A diferencia de lo que ocurre con las bacterias, el hecho de que la cepa de *Candida* proceda de un paciente ingresado en una unidad de cuidados intensivos no implica una mayor resistencia a los azoles, así como tampoco el hecho de tratarse de una infección nosocomial respecto a la adquisición comunitaria, sino que este hecho se asocia más a la especie de *Candida* causante de la candidemia (17).

Establecer el orden de frecuencia y determinar el perfil de resistencia de las diferentes especies de *Candida* es muy importante para poder establecer un protocolo de tratamiento empírico y valorar el papel de los nuevos agentes antifúngicos en la terapéutica de estas infecciones.

#### **2.4. Pronóstico. Factores de riesgo asociados a la mortalidad.**

La candidemia presenta una elevada mortalidad, situada entre el 20-50% según los estudios (1,6,39,40,75,78,92,99,112,113,116,132,138,158). Diferentes trabajos han intentado identificar factores pronósticos asociados a la mortalidad asociada a la candidemia, entre los que se destacan: la edad superior a los 65 años, la sepsis bacteriana concomitante, la enfermedad rápidamente fatal o índice APACHE elevado, la presencia de inestabilidad hemodinámica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la neoplasia como enfermedad de base, la cirugía previa, la presencia de un catéter venoso central, la candidemia por *C. albicans*, el tratamiento sistémico con esteroides y la ausencia o el retraso en instaurar un tratamiento antifúngico adecuado (39,75,78,79,92,102,112,113,116,138,158). Entre los pacientes afectos de enfermedad hematológica, los factores de riesgo asociados a mortalidad son: el trasplante alogénico de médula ósea, el shock séptico y la ausencia de profilaxis antifúngica (75,78,80,81,87,159). La retirada del catéter endovascular se ha asociado a una mayor supervivencia en algunos trabajos (36,39,73,112). En este sentido una revisión sistemática de la literatura realizada por Nucci et al (160) concluye que aunque esta práctica reduce posiblemente la tasa de complicaciones asociadas a la fungemia, incluyendo la mortalidad, no existe una evidencia suficiente que apoye esta recomendación de forma generalizada.

Basándonos en estos trabajos, decidimos realizar un análisis de los factores de riesgo asociados a la mortalidad precoz (antes del día 7) y tardía (del día 8 al 30) con el propósito de identificar aquellos factores modificables, poder incidir sobre ellos y por lo tanto mejorar el pronóstico de esta infección.

## 2.5. Justificación del estudio.

La incidencia poblacional de la candidemia ha sido bien estudiada en diferentes trabajos realizados en USA desde hace más de 10 años. Sin embargo, en nuestra área geográfica y en Europa en general, no se conoce con exactitud las tasas de candidemia con relación a la población asistida en una determinada área. El conocimiento de estas tasas ofrece la posibilidad de realizar estudios comparativos entre diferentes zonas geográficas, además de valorar la distribución porcentual de las especies causantes de candidemia y realizar estudios de sensibilidad antifúngica de las especies aisladas.

Las recomendaciones respecto a la resistencia a los azoles de *Candida* spp. Han sido recientemente publicadas por diferentes organizaciones, como el CLSI y el EUCAST. Aplicando cualquiera de las mismas se ha comprobado como la tasa de resistencia de los azoles en las especies aisladas de hemocultivos muestra una importante variabilidad en los distintos países del mundo en los que se ha estudiado esta circunstancia. En nuestro entorno geográfico se han descrito unas frecuencias de resistencias a los azoles inferiores a las publicadas en otras áreas. Por lo tanto, es necesario conocer la epidemiología de la resistencia de *Candida* spp. en cada zona para poder aplicar terapéuticas más adecuadas a cada paciente.

La mortalidad de los pacientes con candidemia puede superar el 40%, asociándose la misma a la existencia de determinados factores de riesgo. Es fundamental encontrar factores modificables relacionados con el pronóstico de la candidemia, para intentar reducir su elevada mortalidad.

Por último, determinados pacientes (como la población neonatal) o diferentes especies de *Cándida*, pueden presentar características clínicas,

epidemiológicas o evolutivas peculiares, que es conveniente definir en cada situación. Asimismo, el impacto de algunas actitudes terapéuticas de uso frecuente en estos pacientes, como la retirada sistemática y precoz de los catéteres venosos centrales, no está bien demostrada su utilidad. Es necesario por lo tanto estudiar la efectividad de dicha recomendación.

### **3. Objetivos**

Estudio 1: "Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003".

Benito Almirante, Dolors Rodríguez, Benjamin J. Park, Manuel Cuenca-Estrella, Ana M. Planes, Manel Almela, José Mensa, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Montserrat Giménez, Pere Saballs, Scott K. Fridkin, Juliette Morgan, Juan L. Rodríguez-Tudela, David W. Warnock, Albert Pahissa, and the Barcelona Candidemia Project Study Group.

*J Clin Microbiol* 2005;43:1829-1835.

#### Objetivos concretos del estudio 1

- Definir la incidencia poblacional de la infección por *Candida* spp en nuestro medio, comparando las tasas con las existentes en USA y en el resto de Europa.
- Describir los hallazgos epidemiológicos más relevantes de la candidemia en nuestro medio.
- Realizar una correlación clínica diferencial entre las diferentes especies de *Candida* aisladas de hemocultivos.
- Evaluar los factores de riesgo de la aparición de candidemia por especies diferentes a *C. albicans* y *C. parapsilosis*.

- Conocer la tasa de resistencias de *Candida* spp. a los diferentes fármacos antifúngicos en aislados procedentes de hemocultivos.
- Determinar los factores relacionados con la mortalidad precoz y tardía de la candidemia.

Estudio 2: “***In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of Candida species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003***”.

Manuel Cuenca-Estrella, Dolores Rodríguez, Benito Almirante, Juliette Morgan, Ana María Planes, Manel Almela, José Mensa, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Montserrat Giménez, Margarita Salvadó, David W. Warnock, Albert Pahissa and Juan L. Rodríguez-Tudela on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study group.

*J Antimicrob Chemother* 2005;55:194-199.

#### Objetivos concretos del estudio 2

- Describir la distribución por especies de los aislados de *Candida* productores de candidemia en Barcelona durante el periodo del estudio (2002-2003).

- Determinar el perfil de sensibilidad a los diferentes fármacos con actividad antifúngica.

Estudio 3: "**Candidemia in Neonatal Intensive Care Units Barcelona, Spain**"

Dolors Rodríguez, Benito Almirante, Benjamín J. Park, Manuel Cuenca-Estrella, Ana M. Planes, Ferran Sánchez, Amadeu Gene, Mariona Xercavins, Dionisia Fontanals, Juan L. Rodríguez-Tudela, David W Warnock, Albert Pahissa, on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group.

*Pediatr Infect Dis J* 2006;25:224-229

Objetivos concretos del estudio 3

- Describir los hallazgos epidemiológicos, los factores de riesgo, la distribución por especies y el pronóstico de la candidemia en la población neonatal.

Estudio 4: "**Epidemiology, risk factors and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: a case-control study from population-based surveillance, Barcelona, Spain, 2002-2003**"

Benito Almirante, Dolors Rodriguez, Manuel Cuenca-Estrella, Manel Almela, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Carles Alonso-Tarrés, Juan L. Rodríguez-Tudela, Albert Pahissa, and Barcelona Candidemia Project Study Group.

*J Clin Microbiol* (aceptado para su publicación)

#### Objetivos concretos del estudio 4

- Definir la prevalencia y la incidencia poblacional de la infección por *C. parapsilosis* en nuestro medio.
- Describir los hallazgos epidemiológicos más relevantes de la fungemia por *C. parapsilosis*.
- Identificar los factores de riesgo y las características clínicas diferenciales de la candidemia por *C. parapsilosis* respecto a la fungemia por *C. albicans*.

#### Estudio 5: “**Impact of Central Venous Catheter Removal in Patients with Candidemia**”

Dolors Rodríguez, Benito Almirante, Manuel Cuenca-Estrella, Benjamin J. Park, Ana M. Planes, José Mensa, Montserrat Giménez, Pere Saballs, Scott K. Fridkin, Juan L. Rodríguez-Tudela, Albert Pahissa on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group.

Poster M-980. ICAAC 2005, Washington.

#### Objetivos concretos del estudio 5

- Describir el manejo del CVC, en relación con su retirada, en los pacientes afectos de candidemia.
- Analizar el impacto de la retirada precoz del CVC sobre la mortalidad.

## **4. Descripción**

### **del estudio**

#### 4.1 Población y ámbito del estudio

El estudio fue realizado en Barcelona y su zona metropolitana (incluyendo las comarcas del Barcelonés, Vallés Occidental y Baix Llobregat), englobando a un área de influencia de unos 3,9 millones de habitantes. Un total de 14 centros hospitalarios públicos y privados del área descrita participaron en el estudio. Estos centros fueron: Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic - IDIBAPS de Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital del Mar, Hospital Creu Roja de Barcelona, Hospital de Barcelona, Hospital Creu Roja d'Hospitalet, Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital de Terrassa, Hospital Mútua de Terrassa, Corporació Sanitària Parc Taulí y Hospital General de Catalunya. El grupo de centros participantes; con todos los profesionales implicados, se denominó Barcelona Candidemia Project (anexo 1). Estos hospitales varían en tamaño, de 214 a 1.295 camas. Así mismo, se trata de los centros más relevantes de la zona, por lo que la probabilidad de ocurrir un episodio de candidemia en algún centro no incluido puede considerarse irrelevante.

#### 4.2 Diseño del estudio

El diseño del presente estudio se realizó en colaboración con miembros de la Mycotic Diseases Branch de los CDC, Atlanta, USA y del Laboratorio de Referencia de Micología del CNM (Majadahonda, Madrid). Se trata de un estudio poblacional, multicéntrico y prospectivo de seguimiento de todas las

candidemias, detectadas entre pacientes residentes en el área de influencia descrita, entre el 1 de enero del 2002 y el 31 de diciembre del 2003.

Definimos caso como el primer aislamiento de *Candida* spp. obtenido durante el periodo del estudio en un hemocultivo practicado a un paciente residente en el área de influencia descrita. Los episodios de candidemia detectados en un mismo paciente pasados 30 días tras el último hemocultivo positivo fueron considerados como casos nuevos. Cada aislamiento de *Candida* spp. era comunicado al centro coordinador mediante contacto semanal telefónico o por correo electrónico. Durante todo el periodo de vigilancia, uno de los coordinadores del estudio (la doctorando) se desplazaba de forma periódica a cada uno de los centros con el objetivo de confirmar los casos nuevos de candidemia, de revisar los datos clínicos de los pacientes durante su hospitalización y hasta el final del seguimiento y de recoger una muestra de las cepas de *Candida* spp. aisladas en los hemocultivos, para su posterior estudio microbiológico en el Laboratorio de Referencia de Micología (CNM, Majadahonda, Madrid). En esta visita se complementaba un formulario de recogida de datos diseñado para este estudio (anexo 2).

Se realizaron auditorias periódicas de los laboratorios de los distintos centros para asegurar la inclusión de todas las candidemias incidentes. Los casos detectados tras las mismas fueron incorporados al estudio. Miembros de la Sección de Micología de los CDC realizaron una auditoria inicial, que sirvió para establecer y definir conjuntamente las bases del estudio y determinar los centros participantes. Realizaron una nueva auditoria del 10% de los casos incluidos a mitad del estudio (julio 2003) para la validación de los datos obtenidos.

#### **4.3 Variables clínicas analizadas (hoja de recogida de datos)**

Un formulario de recogida de datos fue diseñado, utilizando el programa Access (Office 2000), y completado para cada paciente (anexo 2). Este formulario incluye datos de filiación, antecedentes patológicos y farmacológicos destacables, tratamientos previos administrados, tratamiento del episodio actual y duración del mismo, así como la evolución del paciente con un seguimiento de al menos 30 días.

#### **4.4 Estudios microbiológicos**

De cada paciente se recogió la cepa perteneciente no sólo al primer hemocultivo sino también los aislados sucesivos, separados entre sí por un periodo de al menos cinco días. Ello se hizo con el objetivo de estudiar si la candidemia persistente se asociaba al desarrollo de resistencias al tratamiento antifúngico administrado o si se trataba de hechos independientes y la misma dependía de otros factores, como la actividad infecciosa en el foco de la infección.

La detección de *Candida* spp., así como la identificación por especies se realizó en los laboratorios de Microbiología de cada uno de los centros participantes y fue confirmada en el Laboratorio de Referencia de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Madrid, donde fueron remitidas las cepas regularmente. Para ello se utilizaron métodos morfológicos y fisiológicos estándar, que incluyen fermentación y crecimiento en carbón, crecimiento en

---

nitrógeno y crecimientos a diferentes temperaturas (100). Se utilizó *C. parapsilosis* ATCC 22019 y *C. krusei* ATCC 6258 como controles de calidad para los test de sensibilidad a los antifúngicos. En los casos de falta de concordancia de los resultados microbiológicos con relación a la especie microbiana se consideró como válido el proporcionado por el Laboratorio de Referencia de Micología. Asimismo, todos los datos de sensibilidad de los diferentes antifúngicos proceden de los estudios realizados en dicho Laboratorio de Referencia,

Los discos de amfotericina B, 5-flucitosina, fluconazol, itraconazol, voriconazol y caspofungina fueron suministrados por Sigma Aldrich Quimica S.A. (Madrid, Spain), Pfizer S.A. (Madrid, Spain), Janssen S.A. (Madrid, Spain), and Merck & Co., Inc. (Rahway NJ). Las concentraciones finales variaron de 16 a 0,03 mg/L para amfotericina B y caspofungina, de 64 a 0,12 mg/L para 5-flucitosina y fluconazol, y de 8 a 0,015 mg/L para itraconazol y voriconazol.

Las CMIs para amfotericina B, 5-flucitosina, fluconazol, itraconazol, voriconazol y caspofungina fueron determinadas mediante el procedimiento de microdilución propuesto por el Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (AFST-EUCAST, discussion document 7.1) (161). Estas recomendaciones se basan en el procedimiento de referencia del CLSI descrito en el documento M27-A2 (162), pero incluye algunas modificaciones para permitir la automatización del mismo y reducir el tiempo de incubación de 48 a 24 horas (163). Brevemente, los test se realizaron con el medio RPMI 1640 suplementado con glucosa al 2% y utilizando un inóculo de tamaño  $10^5$  unidades formadoras de colonias (ufc)/mL. Los puntos finales de valoración para las CMIs fueron determinados

---

por espectrofotometría a las 24 y 48 horas. Para la amfotericina B, la CMI se definió como la concentración más baja del fármaco capaz de reducir el crecimiento de la levadura en un porcentaje igual o superior al 90%. Para 5-flucitosina, fluconazol y voriconazol, la CMI se definió como la concentración del fármaco capaz de reducir el 50% del crecimiento medido en densidad óptica. Para caspofungina, la CMI se definió como la concentración que conseguía un 50% o más de inhibición respecto al control (164,165). Se utilizó los puntos de corte propuestos por el CLSI para 5-flucitosina, fluconazol e itraconazol (162). Los aislados se clasificaron como sensibles o con sensibilidad disminuida a los antifúngicos. En esta última categoría se incluyeron los aislados con S-DD y aquellos con sensibilidad intermedia o resistentes. Los resultados se expresaron como CMI y CMI<sub>90</sub>.

#### **4.5 Análisis de los resultados.**

Los datos de incidencia poblacional fueron calculados utilizando como fuentes de información los censos locales y nacionales del año 2001 (Institut d'Estadística de Catalunya y página web del Ministerio de Sanidad y Consumo, [www.msc.es](http://www.msc.es)). Las tasas de incidencia de cada centro, ajustadas por altas o estancias hospitalarias, se realizaron con la información suministrada por los correspondientes servicios de admisión de cada centro, en función del registro institucional SIAH.

Los datos recogidos fueron introducidos de forma sucesiva en una base de datos creada en Microsoft Access (Office® 2000) para tal efecto. El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó conjuntamente con

epidemiólogos de los CDC, mediante el uso de SAS versión 8,2 (SAS Institute, Cary, NC) y el paquete informático de SPSS versión 12.0 (SPSS S.L., Madrid, España). Las variables cualitativas fueron descritas con el porcentaje de distribución para cada una de las categorías. Las variables cuantitativas se describen mediante la media y la desviación estándar, cuando seguían una distribución normal; y con la mediana, con los correspondientes valores mínimo y máximo en caso contrario. Los estudios de asociación entre variables cualitativas se realizaron mediante la prueba de la Chi al cuadrado ( $\chi^2$ ) o el test exacto de Fisher y los estudios entre variables cuantitativas mediante la prueba de t de Student o el test de Wilcoxon según procedía. Para los análisis multivariados se utilizó el procedimiento de regresión logística múltiple. Para el análisis del impacto de la retirada precoz del CVC en la supervivencia se realizaron curvas de Kaplan-Meier que se compararon entre si mediante el test de long-rank. El valor de significación estadística aceptado fue del 5% ( $p < 0.05$ ).

## **5. Resultados**

## Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of *Candida* Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003

Benito Almirante,<sup>1\*</sup> Dolors Rodríguez,<sup>1</sup> Benjamin J. Park,<sup>2</sup> Manuel Cuenca-Estrella,<sup>3</sup> Ana M. Planes,<sup>4</sup> Manuel Almela,<sup>5</sup> Jose Mensa,<sup>6</sup> Ferran Sanchez,<sup>7</sup> Josefina Ayats,<sup>8</sup> Montserrat Giménez,<sup>9</sup> Pere Saballs,<sup>10</sup> Scott K. Fridkin,<sup>2</sup> Juliette Morgan,<sup>2</sup> Juan L. Rodriguez-Tudela,<sup>3</sup> David W. Warnock,<sup>2</sup> Albert Pahissa,<sup>1</sup> and the Barcelona Candidemia Project Study Group<sup>†</sup>

*Infectious Diseases Division*<sup>1</sup> and *Microbiology Department*,<sup>4</sup> Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, *Microbiology Department*<sup>5</sup> and *Infectious Diseases Division*,<sup>6</sup> Hospital Clinic-IDIBAPS, *Microbiology Department*, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,<sup>7</sup> *Microbiology Department*, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital de Llobregat,<sup>8</sup> *Microbiology Department*, Hospital Universitari Germans Trias i Puig, Badalona,<sup>9</sup> and *Infectious Diseases Division*, Hospital del Mar,<sup>10</sup> Barcelona, and *Mycology Department*, Instituto de Salud Carlos III, Madrid,<sup>3</sup> Spain, and *Mycotic Diseases Branch, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, Georgia*<sup>2</sup>

Received 20 October 2004/Returned for modification 7 December 2004/Accepted 16 December 2004

We conducted population-based surveillance for *Candida* bloodstream infections in Spain to determine its incidence, the extent of antifungal resistance, and risk factors for mortality. A case was defined as the first positive blood culture for any *Candida* spp. in a resident of Barcelona, from 1 January 2002 to 31 December 2003. We defined early mortality as occurring between days 3 to 7 after candidemia and late mortality as occurring between days 8 to 30. We detected 345 cases of candidemia, for an average annual incidence of 4.3 cases/100,000 population, 0.53 cases/1,000 hospital discharges, and 0.73 cases/10,000 patient-days. Outpatients comprised 11% of the cases, and 89% had a central venous catheter (CVC) at diagnosis. Overall mortality was 44%. *Candida albicans* was the most frequent species (51% of cases), followed by *Candida parapsilosis* (23%), *Candida tropicalis* (10%), *Candida glabrata* (8%), *Candida krusei* (4%), and other species (3%). Twenty-four isolates (7%) had decreased susceptibility to fluconazole ( $\text{MIC} \geq 16 \mu\text{g/ml}$ ). On multivariable analysis, early death was independently associated with hematological malignancy (odds ratio [OR], 3.5; 95% confidence interval [CI], 1.1 to 10.4). Treatment with antifungals (OR, 0.05; 95% CI, 0.01 to 0.2) and removal of CVCs (OR, 0.3; 95% CI, 0.1 to 0.9) were protective factors for early death. Receiving adequate treatment, defined as having CVCs removed and administration of an antifungal medication (OR, 0.2; 95% CI, 0.08 to 0.8), was associated with lower odds of late mortality; intubation (OR, 7.5; 95% CI, 2.6 to 21.1) was associated with higher odds. The incidence of candidemia and prevalence of fluconazole resistance are similar to other European countries, indicating that routine antifungal susceptibility testing is not warranted. Antifungal medication and catheter removal are critical in preventing mortality.

*Candida* species accounted for 8 to 10% of all nosocomial bloodstream infections (BSI) in the United States during the 1990s (8). The incidence of *Candida* BSI increased two- to fivefold in teaching hospitals and one- to fourfold in non-teaching hospitals in the United States during the 1980s (4, 5), and although there was a significant decrease in its annual incidence among intensive care unit (ICU) patients in the 1990s (41), the overall incidence did not decrease (7, 11, 13). In Europe, the incidence of *Candida* BSI in The Netherlands doubled between 1987 and 1995, but in Norway and Switzer-

land, it remained unchanged between 1991 and 1996 and 1991 and 2000, respectively (17, 36, 44).

Several population-based surveillance studies of *Candida* BSI have been reported in the United States (7, 11, 13). In contrast, most European studies have been conducted in selected hospitals (14, 17, 34, 40, 44) or have focused on specific groups of patients (16, 23, 42). Few population-based studies of *Candida* BSI have been conducted in Europe. Exceptions to this are a study from Iceland which reported a rise in annual incidence from 1.4 cases per 100,000 population between 1980 and 1984 to 4.9 cases per 100,000 population between 1995 and 1999 (3) and a study from Finland between 1995 and 1999 that detected an increase in annual incidence from 1.7 to 2.2 cases per 100,000 population (32).

Although *Candida albicans* continues to be the most common cause of *Candida* BSI, longitudinal studies have detected

\* Corresponding author. Mailing address: Infectious Diseases Division, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Avda. Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Phone: 34 93 2746090. Fax: 34 93 4282762. E-mail: balmirante@vhebron.net.

† Contributing members of the Barcelona Candidemia Project Study Group are listed in Acknowledgments.

an increase in the incidence of BSI caused by other *Candida* species (28, 41). Compared with incidences from the 1980s, a larger proportion of *Candida* BSI are now caused by *Candida glabrata* in the United States (41) and by *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* in European, Canadian, and Latin American hospitals (17, 27). The changing epidemiology of *Candida* BSI has generated concern about the emergence of azole drug resistance and its clinical relevance. The extent of fluconazole resistance in Europe has been analyzed in previous sentinel surveillance programs (12, 29, 31, 34, 39).

For the most part, the epidemiology of *Candida* BSI in Spain has only been studied in selected hospitals (2, 26, 38, 43). Population-based surveillance identifies all cases of disease regardless of the health care settings in which they occur. It minimizes bias resulting from the selection of only a subset of hospitals, and it permits newly affected patient groups to be identified. We conducted population-based active, prospective surveillance for *Candida* BSI in Barcelona, Spain, to describe the epidemiology of *Candida* BSI, to determine the distribution of the species involved and the prevalence of antifungal drug resistance, and to evaluate risk factors for mortality.

#### MATERIALS AND METHODS

**Surveillance and data collection.** The study was conducted in the greater Barcelona area (population, 3.9 million) between 1 January 2002 and 31 December 2003. Fourteen major institutions participated, ranging in size from 214 to 1,295 beds. All blood cultures from which a *Candida* species was isolated were reported to the study coordinator (Dolors Rodríguez). The coordinator visited the hospital during the first week after the BSI was diagnosed to confirm the infection and again 3 weeks later to complete the case report form and record the outcome. A standardized case report form was used to abstract the medical records. Audits of clinical laboratories were periodically performed to ensure that all cases of candidemia were reported; cases found after the audits were added to the analysis. An audit of case patients' medical records was performed in July 2003 on 10% of the cases to verify data accuracy and completeness. To measure severity of illness, we used the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score (6) for adult patients admitted to ICUs and the Karnofsky performance status scale for adults outside of an ICU (20). No standardized pediatric severity of illness score was measured during the study.

A case was defined as the incident isolation of any *Candida* species from the blood of a surveillance area resident. Candidemias that occurred >30 days after the initial case were considered new cases. Cases occurring either prior to or within 2 days of hospital admission were considered outpatient acquired. A case was defined as likely to be catheter related when (i) semiquantitative culture of the catheter tip yielded more than 15 CFU of a *Candida* species or (ii) simultaneous quantitative cultures of blood samples showed a ratio of  $\geq 5:1$  in CFU of blood samples obtained through the catheter and a peripheral vein (19).

To determine factors associated with BSI due to species other than *C. albicans*, we compared data for *C. albicans* with those from cases due to other *Candida* species by using univariate and multivariable analyses. Because of significant differences in demographics and crude mortality among *C. parapsilosis* cases, we excluded these cases from the multivariable analysis.

We also determined predictors of early and late mortality. We defined early mortality as death occurring 3 to 7 days after diagnosis and late mortality as death occurring between days 8 to 30. Patients that died on days 1 and 2 were excluded, as deaths occurring this early were unlikely to be related to treatment modality. Additionally, because of the significantly lower mortality observed with *C. parapsilosis* BSI, we excluded these cases from the analyses. For the late mortality study, we defined adequate treatment as the receiving  $\geq 5$  days of any antifungal medication in addition to catheter removal. Because a severity of illness score was not available for some cases, for mortality analyses we created an additional model that used other markers to adjust for severity of illness (location in the ICU, cardiac disease, renal failure, liver disease, and neurological disease).

**Microbiological methods.** Detection of candidemia and species identification of isolates were performed at the participating laboratories according to their standard protocols (45). Isolates were sent to the Mycology Reference Labora-

TABLE 1. Incidence of candidemia and characteristics of hospitals included in surveillance for *Candida* bloodstream infections, Barcelona, Spain, 2002 to 2003

| Hospital       | Number of: |            |              |       | Incidence per:   |                     |
|----------------|------------|------------|--------------|-------|------------------|---------------------|
|                | Beds       | Discharges | Patient-days | Cases | 1,000 discharges | 10,000 patient-days |
| A              | 1,295      | 95,567     | 836,909      | 75    | 0.78             | 0.90                |
| B              | 697        | 74,125     | 473,627      | 71    | 0.96             | 1.50                |
| C              | 635        | 68,734     | 415,860      | 42    | 0.61             | 1.01                |
| D              | 385        | 31,028     | 275,272      | 24    | 0.77             | 0.87                |
| E <sup>a</sup> | 346        | 43,044     | 207,826      | 14    | 0.33             | 0.67                |
| F              | 622        | 51,106     | 528,948      | 36    | 0.70             | 0.68                |
| G              | 830        | 53,452     | 545,210      | 41    | 0.77             | 0.75                |
| H              | 320        | 31,670     | 219,728      | 3     | 0.09             | 0.14                |
| I              | 470        | 50,035     | 280,195      | 8     | 0.16             | 0.29                |
| J              | 535        | 50,025     | 336,583      | 13    | 0.26             | 0.39                |
| K              | 337        | 37,916     | 188,822      | 4     | 0.11             | 0.21                |
| L              | 224        | 22,534     | 127,542      | 6     | 0.27             | 0.47                |
| M              | 214        | 16,624     | 118,860      | 2     | 0.12             | 0.17                |
| N              | 218        | 21,638     | 150,177      | 6     | 0.28             | 0.40                |
| Total          |            | 647,498    | 4,705,558    | 345   | 0.53             | 0.73                |

<sup>a</sup> Pediatrics and obstetrics hospital.

tory (MRL), National Center for Microbiology, Madrid, Spain, for species confirmation and antifungal susceptibility testing. When MRL and submitting laboratory identifications differed, the MRL final identification was used for the purpose of this analysis. MICs of amphotericin B, fluconazole, and flucytosine were determined by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing broth microdilution method. These recommendations are based on National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) reference procedure described in document M27-A2 but include some modifications to allow for automation of the method and to permit the incubation period to be shortened from 48 to 24 h (35). Isolates were classified as susceptible or as showing decreased susceptibility, by using interpretive breakpoints proposed by the NCCLS for flucytosine and fluconazole (21). The latter category included the susceptible dose-dependent (SDD), intermediate, and resistant categories of the NCCLS.

**Statistical analysis.** Incidence and age-specific rates were calculated using denominator data obtained from the 2001 local census. Hospital-specific incidence was calculated using denominators from individual hospitals' data for the total number of patients discharged and patient-days for 2002 to 2003. Overall incidence was calculated using denominators of summed discharges and patient-days to calculate pooled mean rates.

Data were entered into Microsoft Access 2000. Statistical analysis was performed using SAS, version 8.2 (SAS Institute, Cary, N.C.). Chi-square or Fisher's exact test was used to compare categorical variables. Univariate and multivariable analyses were performed using the LOGISTIC procedure. For the multivariable analysis, candidate variables were identified as those (i) having a univariate significance at the *P* of 0.10 level, (ii) identified in an earlier published study, or (iii) believed to be clinically significant. By using this candidate list, multivariable analysis was conducted using forward, backward, and stepwise procedures, as well as by using various subsets of the data. Variables were assessed for correlation and for significant interactions. Final models were estimated using variables (risk or protective factors) whose coefficients were stable across the range of possible models.

#### RESULTS

We detected 341 patients with *Candida* BSI. Four patients had a recurrent episode, resulting in 345 total cases. In six cases (2%), two different species of *Candida* were identified in the incident culture, and in 67 cases (20%), the patient had a concurrent bacteremia. The average annual incidence of candidemia was 4.3 cases per 100,000 population. Overall, the surveillance period included 4.7 million patient-days and 647,498 hospital discharges; the pooled mean rate of candidemia for the 14 hospitals was 0.53 episodes per 1,000 dis-

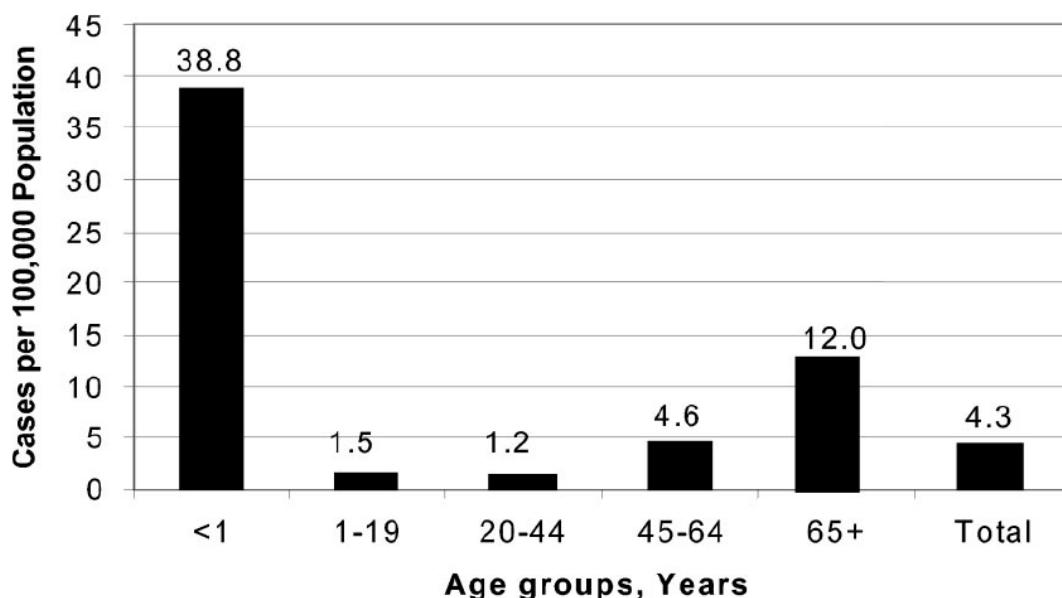


FIG. 1. Annual age-specific incidence of candidemia, Barcelona, Spain, 2002 to 2003.

charges and 0.73 episodes per 10,000 patient-days (Table 1). The age-specific incidence rate was highest in infants (38.8 cases per 100,000 population) and in those aged >65 years (12 cases per 100,000 population) (Fig. 1).

Demographics, clinical characteristics, underlying patient comorbidities, and outcomes are summarized by species in

Table 2. Thirty-seven cases (11%) were outpatient acquired, but only 115 patients (33%) were in an ICU when candidemia was diagnosed. Among inpatient candidemias and excluding those transferred from other institutions, the median time between admission to the current hospital and date of positive blood culture was 22 days (range, 3 to 234).

TABLE 2. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of candidemia cases by select species, Barcelona, Spain, 2002 to 2003

| Characteristic                                   | All cases <sup>a</sup> | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> | <i>C. tropicalis</i> | <i>C. krusei</i> | <i>C. parapsilosis</i> |
|--|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------|
| Median age (range)                               | 63 (0–90)              | 66 (0–90)          | 68 (0–90)          | 66 (22–86)           | 60 (29–79)       | 36 (0–80)              |
| Male   | 203 (59)               | 101 (58)           | 21 (72)            | 22 (67)              | 7 (58)           | 43 (55)                |
| Age <1 yr  | 32 (9)                 | 11 (6)             | 1 (4)              | 1 (3)                | 0                | 19 (24)                |
| Outpatient <sup>b</sup>                          | 37 (11)                | 23 (13)            | 4 (14)             | 2 (7)                | 0                | 6 (8)                  |
| Median days in hospital until candidemia (range) | 20 (0–288)             | 20 (1–268)         | 14 (0–64)          | 16 (3–58)            | 18.5 (4–34)      | 28 (0–288)             |
| Malignancy                                       | 123 (36)               | 61 (35)            | 6 (20)             | 18 (58)              | 9 (75)           | 21 (27)                |
| Immunosuppressive therapy                        | 130 (39)               | 64 (37)            | 6 (21)             | 16 (53)              | 9 (75)           | 29 (38)                |
| Neutropenia <sup>c</sup>                         | 38 (11)                | 10 (6)             | 0                  | 8 (26)               | 8 (67)           | 9 (12)                 |
| Renal failure                                    | 117 (34)               | 72 (41)            | 11 (38)            | 11 (36)              | 3 (25)           | 16 (21)                |
| Transplant patient                               | 26 (8)                 | 3 (2)              | 0                  | 5 (15)               | 2 (17)           | 12 (15)                |
| HIV infection                                    | 15 (4)                 | 12 (7)             | 1 (4)              | 0                    | 0                | 2 (3)                  |
| In ICU at diagnosis                              | 115 (33)               | 59 (37)            | 7 (28)             | 10 (33)              | 4 (33)           | 31 (42)                |
| Previous <i>Candida</i> colonization             | 111 (33)               | 75 (43)            | 11 (38)            | 11 (34)              | 1 (10)           | 9 (12)                 |
| Previous surgery                                 | 157 (46)               | 84 (49)            | 14 (48)            | 13 (42)              | 4 (33)           | 36 (46)                |
| Vascular catheter at diagnosis                   | 302 (89)               | 146 (86)           | 24 (83)            | 28 (88)              | 12 (100)         | 76 (97)                |
| TPN <sup>d</sup>                                 | 125 (40)               | 57 (38)            | 7 (27)             | 7 (23)               | 3 (25)           | 43 (57)                |
| Catheter related                                 | 108 (31)               | 53 (31)            | 3 (10)             | 7 (22)               | 2 (17)           | 42 (54)                |
| Prior antibiotic therapy                         | 298 (88)               | 156 (91)           | 21 (72)            | 26 (84)              | 10 (91)          | 70 (91)                |
| Prior antifungal therapy                         | 57 (17)                | 12 (7)             | 7 (21)             | 4 (13)               | 9 (75)           | 20 (26)                |
| Death by day 3–7                                 | 74 (22)                | 42 (24)            | 9 (31)             | 11 (33)              | 2 (17)           | 5 (6)                  |
| Overall mortality                                | 150 (44)               | 83 (47)            | 14 (50)            | 19 (59)              | 5 (46)           | 22 (28)                |
| Total cases                                      | 345 (100)              | 176 (51)           | 29 (8)             | 34 (10)              | 12 (4)           | 78 (23)                |

<sup>a</sup> All data are given as no. (%), except where a range is indicated.

<sup>b</sup> Outpatient, cases with positive blood culture either prior to or at  $\leq 2$  days of hospitalization.

<sup>c</sup> Absolute neutrophil count less than  $0.5 \times 10^9/\text{liter}$ .

<sup>d</sup> TPN, total parenteral nutrition.

TABLE 3. In vitro susceptibilities of 351 *Candida* bloodstream isolates to amphotericin B, flucytosine, and fluconazole<sup>a</sup>

| Species                | No. of isolates (%) | Amphotericin B |      |                   | Flucytosine |      |                   | Fluconazole |      |                   |
|------------------------|---------------------|----------------|------|-------------------|-------------|------|-------------------|-------------|------|-------------------|
|                        |                     | Range          | GM   | MIC <sub>90</sub> | Range       | GM   | MIC <sub>90</sub> | Range       | GM   | MIC <sub>90</sub> |
| <i>C. albicans</i>     | 178 (51)            | 0.03–0.25      | 0.06 | 0.12              | 0.125–4     | 0.17 | 0.25              | 0.125–8     | 0.16 | 0.25              |
| <i>C. parapsilosis</i> | 81 (23)             | 0.03–0.25      | 0.19 | 0.25              | 0.125–1     | 0.15 | 0.25              | 0.125–>64   | 0.41 | 1                 |
| <i>C. tropicalis</i>   | 36 (10)             | 0.06–0.5       | 0.09 | 0.12              | 0.125–0.5   | 0.15 | 0.25              | 0.125–>64   | 0.28 | 0.5               |
| <i>C. glabrata</i>     | 31 (9)              | 0.03–0.5       | 0.19 | 0.25              | 0.125–0.25  | 0.14 | 0.25              | 2–>64       | 6.3  | 16                |
| <i>C. krusei</i>       | 14 (4)              | 0.25–0.5       | 0.3  | 0.5               | 2–4         | 2.43 | 4                 | 32–>64      | 52   | 64                |
| Others                 | 11 (3)              | 0.03–0.25      | 0.08 | 0.25              | 0.125–4     | 0.41 | 2                 | 0.125–16    | 1.06 | 16                |
| Total                  | 351 (100)           | 0.03–0.5       | 0.08 | 0.25              | 0.125–4     | 0.18 | 0.5               | 0.125–>64   | 0.39 | 8                 |

<sup>a</sup> Susceptibility data in micrograms per milliliter. Data are from 345 cases with 351 isolates (6 polyfungal candidemias). Results are reported as MIC ranges, geometric mean (GM) MIC values, and MIC<sub>90</sub>s.

Among conditions known to be associated with candidemia, receiving immunosuppressive therapy was the most common (39%), followed by presence of a malignancy (36%), neutropenia (11%), and receiving a transplant (8%); central venous catheters (CVC) were in place in 302 cases (89%). Catheters were studied for the source of infection in 188 cases (54%); 108 of these cases (57.4%) were likely catheter associated.

Over 80% of patients received some antifungal treatment for candidemia, but 55 cases were never treated. Twenty-nine untreated patients (52.7%) died within the first 48 h, likely before the result of the first positive blood culture became available.

**Species distribution.** *C. albicans* was the most common isolate (51%), followed by *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (9%), and *Candida krusei* (4%). Other *Candida* species were isolated in 11 cases (3%) (Table 3). The local laboratories correctly identified the *Candida* species in 332 cases (96%).

Compared to non-*C. albicans* species, cases with *C. albicans* were more frequently associated with prior colonization by the same *Candida* species (43 versus 22%,  $P < 0.01$ ). Cases with *C. parapsilosis* were more likely to be infants (24 versus 5%,  $P < 0.01$ ), more likely to have indwelling CVC (97 versus 88%,  $P = 0.02$ ), and less likely to die within 30 days (28 versus 48%,  $P < 0.01$ ) compared to other cases. *C. krusei* cases were more frequently neutropenic (67 versus 9%,  $P < 0.01$ ) or more frequently had a malignancy (75 versus 35%,  $P < 0.01$ ) when compared to non-*C. krusei* cases. *C. tropicalis* cases were also likely to be neutropenic (26 versus 10%,  $P = 0.01$ ), have a malignancy (58 versus 4%,  $P < 0.01$ ), or die within 30 days (59 versus 42%) compared to non-*C. tropicalis* cases, although this latter difference did not reach statistical significance ( $P = 0.06$ ).

On multivariable analysis excluding *C. parapsilosis* cases, the only exposure significantly associated with non-*C. albicans* candidemia, compared to that with *C. albicans*, was previous treat-

TABLE 4. Severity of illness categories and correlation to overall mortality among adult candidemic cases ( $n = 217$ )<sup>a</sup>

| Category ( $n$ )    | Deaths (%) |
|---------------------|------------|
| Severe (51).....    | 41 (80)    |
| Moderate (159)..... | 62 (39)    |
| Mild (7).....       | 2 (29)     |

<sup>a</sup> Categories are divided in order of decreasing severity of illness.

ment with fluconazole (odds ratio [OR], 3.3; 95% confidence interval [CI], 1.8 to 6.1;  $P < 0.01$ ); previous antibiotic use was a protective factor for non-*C. albicans* candidemia compared to that with *C. albicans* (OR, 0.4; 95% CI, 0.2 to 0.8;  $P < 0.01$ ).

**Outcomes.** Overall, 150 patients (44%) died with 30 days; 74 (22%) died within 7 days of incident culture. Two hundred (58%) cases were evaluated for metastatic candidiasis; 21 (10%) had evidence of dissemination to the heart (29%), the kidney (19%), liver (19%), or eyes (14%). Autopsy was performed on 15 cases; disseminated candidiasis was documented in two (13%).

To investigate the correlation between severity of illness and mortality, we divided adult cases into three categories: ICU patients with an APACHE II score of  $>20$ , other hospitalized adults with APACHE II scores of  $<20$  or any Karnofsky score, and adult outpatients (Table 4). A severity of illness category was available for 217 of 289 adults (75.1%).

On univariate analysis, numerous factors were found to be significantly associated with early mortality (Table 5). Upon multivariable analysis and controlling for the high and moderate severity of illness categories, treatment with an antifungal and having the catheter removed as a part of treatment were

TABLE 5. Univariate and multivariable predictors of mortality at days 3 to 7 after candidemia, Barcelona, Spain, 2002 to 2003<sup>a</sup>

| Characteristic                    | Deaths (%) | Non-deaths (%) | Relative Risk (95% CI) | P value |
|-----------------------------------|------------|----------------|------------------------|---------|
| Shock                             | 22 (61)    | 29 (15)        | 5.5 (3.0–10.0)         | <0.01   |
| Renal failure                     | 17 (46)    | 25 (13)        | 3.9 (2.2–6.7)          | <0.01   |
| Treatment with antifungal         | 25 (68)    | 188 (96)       | 0.2 (0.1–0.3)          | <0.01   |
| Catheter removal                  | 20 (61)    | 142 (85)       | 0.4 (0.2–0.7)          | <0.01   |
| High severity of illness category | 12 (41)    | 25 (19)        | 2.3 (1.2–4.4)          | 0.01    |
| Catheter-related candidemia       | 5 (14)     | 62 (32)        | 0.4 (0.2–1.0)          | 0.03    |
| Intubated                         | 15 (43)    | 49 (25)        | 2.0 (1.1–3.6)          | 0.03    |
| Age $>65$ yr                      | 26 (68)    | 100 (50)       | 1.9 (1.0–3.7)          | 0.03    |
| Neutropenia                       | 8 (22)     | 19 (10)        | 2.1 (1.1–4.2)          | 0.04    |
| Bacteria in incident culture      | 13 (34)    | 38 (19)        | 1.9 (1.0–3.4)          | 0.04    |
| Hematologic malignancy            | 9 (24)     | 27 (13)        | 1.8 (0.9–3.4)          | 0.1     |

<sup>a</sup> Excluding *C. parapsilosis* cases and deaths occurring at days 1 to 2. The multivariable analysis is as follows: for treatment with antifungal, the OR was 0.05, the 95% CI was 0.01 to 0.2, and  $P$  was  $>0.01$ ; for hematologic malignancy, the OR was 3.5, the 95% CI was 1.1 to 10.4, and  $P$  was 0.03; and for catheter removal, the OR was 0.3, the 95% CI was 0.1 to 0.9, and  $P$  was 0.04. Multivariable analysis results are adjusted for severity of illness category.

TABLE 6. Univariate and multivariable predictors of mortality at days 8 to 30 after candidemia, Barcelona, Spain, 2002 to 2003<sup>a</sup>

| Characteristic                    | Deaths (%) | Non-deaths (%) | Relative risk (95% CI) | P value |
|-----------------------------------|------------|----------------|------------------------|---------|
| High severity of illness category | 14 (38)    | 11 (12)        | 2.6 (1.6–4.3)          | <0.01   |
| Intubation                        | 22 (45)    | 27 (18)        | 2.4 (1.5–3.9)          | <0.01   |
| Developed renal failure           | 13 (27)    | 12 (8)         | 2.5 (1.6–4.1)          | <0.01   |
| Septic shock                      | 13 (27)    | 16 (11)        | 2.1 (1.3–3.4)          | <0.01   |
| Recurrent candidemia              | 10 (20)    | 12 (8)         | 2.0 (1.2–3.4)          | 0.02    |
| Neurologic disease                | 13 (26)    | 18 (12)        | 1.8 (1.1–3.0)          | 0.03    |
| Likely catheter related           | 10 (20)    | 52 (35)        | 0.5 (0.3–1.0)          | 0.04    |
| Adequate treatment <sup>b</sup>   | 30 (59)    | 104 (69)       | 0.7 (0.4–1.2)          | 0.17    |

<sup>a</sup> Excluding *C. parapsilosis* cases and deaths that occurred at days 0 to 7 and adjusting for severity of illness category. The multivariable analysis is as follows for intubation, the OR was 7.5, the 95% CI was 2.6 to 21.1, and P was <0.01; and for adequate treatment, the OR was 0.2, the 95% CI was 0.08 to 0.8, and P was 0.01.

<sup>b</sup> Removal of catheter(s) in addition to having received ≥5 days of antifungal treatment.

independently associated with lower odds of early death; having a hematological malignancy was associated with greater odds (Table 5).

Table 6 shows the univariate and multivariable predictors associated with late mortality. After controlling for severity of illness category, receiving adequate treatment was independently associated with lower odds of death at days 8 to 30; intubation was associated with higher odds. Similar associations were seen after creating multivariable models using other markers to adjust for severity of illness (data not shown).

**Antifungal susceptibility testing.** All 351 isolates recovered were tested for susceptibility to amphotericin B, flucytosine, and fluconazole as summarized in Table 3. Amphotericin B MICs ranged from 0.03 to 0.5 µg/ml and flucytosine MICs ranged from 0.125 to 4 µg/ml. Isolates of *C. krusei* demonstrated the highest geometric mean MIC for amphotericin B and flucytosine with geometric mean values of 0.30 and 2.43 µg/ml, respectively. A total of 24 isolates (7%; 1 *C. parapsilosis*, 1 *C. tropicalis*, 6 *C. glabrata*, 14 *C. krusei*, 1 *C. inconspicua*, and 1 *C. norvegensis*) showed decreased susceptibility to fluconazole (MIC ≥ 16 µg/ml). Six isolates were classified as resistant to this compound (MIC, ≥64 µg/ml) and 18 as SDD (MIC, 16 to 32 µg/ml).

## DISCUSSION

This is the first population-based description of *Candida* BSI in Spain. It provides more representative information on species distribution, clinical characteristics, antifungal resistance rates, and outcomes than previous reports that were based on selected hospitals (2, 26, 38, 43). The overall incidence of *Candida* BSI in Barcelona is lower than in the United States (4.3 cases per 100,000 population versus 6 to 10 cases per 100,000 population) (11, 13, 18) but is consistent with recent reports from Northern European countries (1.7 to 4.9 cases per 100,000 population) (3, 32).

In comparison with data from the United States, the lower population-based incidence rate reported here might be a result of demographic or medical practice differences between the two countries. For example, the proportion of outpatient candidemia was lower than in the United States (10.8 versus

28% within 24 h of admission), possibly due to a difference in frequency of outpatient CVC use (11). Although the rate of outpatient candidemia reported here was higher than in other European studies, our study, being population-based, is likely a better estimate of the true outpatient burden (14, 40).

*Candida* BSI rates among hospitalized patients in this study (0.73 episodes per 10,000 patient-days) were lower than reported incidence rates from the United States (1.5 episodes per 10,000 patient-days) (11) but similar to previously reported *Candida* BSI rates for other European countries. These have ranged from 0.27 episodes per 10,000 patient-days in Norwegian hospitals in 1996 to 0.35 episodes per 10,000 patient-days in France in 1995, 0.54 episodes per 10,000 patient-days in Switzerland in 2000, and 0.71 episodes per 10,000 patient-days in The Netherlands in 1995 (17, 34, 36, 44).

The high incidence of *Candida* BSI among infants observed here (38.8 cases per 100,000 population) is consistent with previous studies in the United States (11, 13). Mortality among this population was significantly lower than among adults, similar to other reports (15, 16). However, in contrast to those studies where *C. albicans* was the most common species isolated, the most frequent isolate that we recovered from neonates was *C. parapsilosis* (16 of 24 cases, 67%). This proportion is higher than that reported in the United States, where *C. parapsilosis* accounts for 27 to 45% of BSI in neonates and decreases sharply with age thereafter (11, 13).

Although candidemia is often associated with an ICU stay, only 115 patients (33%) were in an ICU when candidemia was diagnosed. This rate is similar to those reported recently in the United States (11) and supports the thinking that candidemia is not exclusively associated with critical care. A significant decrease in the incidence of *C. albicans* BSI and a significant increase in the incidence of *C. glabrata* BSI in ICU patients have also been reported in the United States (41).

In general, the underlying conditions and risk factors identified in this study were similar to those documented in other European studies (14, 26, 38, 40). The proportion of persons with human immunodeficiency virus (HIV) infection (4.4%) is similar to the rate of 6% reported in Northern Italy (40) but lower than proportions reported from the United States (8 to 10% of candidemic patients) (11, 13). This probably reflects the changing care of HIV infection, as fewer such patients now require admission to Spanish hospitals.

We found that 57% of catheters evaluated were likely the source of *Candida* BSI, highlighting the relevance of catheter-related sources in candidemia. Removal of an indwelling CVC is recommended whenever possible (16, 25), with some studies showing a clear benefit in terms of a reduction in duration of candidemia and a lower attributable mortality rate (9, 14). Other studies, however, do not support this consensus (24). In our study, removal of catheters in addition to receiving antifungal treatment was independently associated with a decreased risk for both early and late mortality. Our data, therefore, support current recommendations to remove CVC when *Candida* BSI is detected and to treat any candidemia with systemic antifungals (16, 25).

The distribution of *Candida* species was generally similar to reports from other European countries (29, 34, 40). An exception is the frequency of *C. glabrata*, which in our study was the fourth most-common species, compared to being the second

most-common species in Switzerland (17), the United Kingdom (14), and the United States (7, 11, 13).

Our findings confirm the reports of negligible fluconazole resistance among *C. albicans* bloodstream isolates (11, 27). Additionally, susceptibility results for non-*C. albicans* species were consistent with other studies (11, 27). A low level of fluconazole resistance was found among *C. tropicalis* and *C. parapsilosis* isolates, and a high level of resistance was detected among *C. krusei* isolates. Although only 3% of our *C. glabrata* isolates were resistant to fluconazole, the MICs for 16% fell within the SDD range (16 to 32 µg/ml), consistent with reports from sentinel surveillance (28) and results recently reported from 19 European centers where 5% of *C. glabrata* isolates were fluconazole resistant (31). These low rates of fluconazole resistance overall suggest that routine antifungal susceptibility testing for *Candida* species is not necessarily indicated in our population, particularly if *C. albicans* is isolated.

Amphotericin B MICs were consistent with reports from other European countries (3, 14). The decreased susceptibility of *C. krusei* to amphotericin B (MIC at which 90% of isolates were inhibited [MIC<sub>90</sub>], 0.5 µg/ml) is also consistent with previous reports (11, 13, 30).

The role of widespread azole use in the emergence of species other than *C. albicans* as causes of *Candida* BSI remains controversial. An increase in the proportion of *C. glabrata* BSI was first reported from the United States during the 1990s (1, 22, 33, 41). A similar trend was reported from The Netherlands (44), but two studies from Switzerland reported no shift to species other than *C. albicans*, despite a significant increase in fluconazole use (10, 17). In our multivariable analysis, we found that the risk of non-*C. albicans*, non-*C. parapsilosis* BSI was higher in cases previously treated with fluconazole, similar to several previous reports (1, 18, 23, 40). Taken as a whole, these results suggest that increases in the proportion of *C. glabrata* BSI in some countries might be related to increasing fluconazole usage, although other host and health care factors could also have an effect on this trend (37, 46, 47).

Our study was subject to limitations. First, severity of illness scores were not obtained on all cases. APACHE II and Karnofsky scores could not be calculated at times because the difficulty in obtaining these data or they were inappropriate. However, when we created models using other markers for severity of illness, our results were highly reproducible, thereby underlining the stability of our results. Second, the study relied on routine clinical care to document disseminated and metastatic candidiasis, making it difficult to determine the real number of cases of disseminated *Candida* infection.

This article is the first population-based surveillance for *Candida* BSI conducted in Spain and highlights the significant morbidity and mortality associated with this infection. Our results demonstrate that the incidence of candidemia in Spain is slightly higher than in other European countries but lower than in the United States and that the rate of fluconazole resistance is very low. Additionally, our findings indicate that adequate treatment of candidemia, with catheter removal and antifungal medication, is associated with improved outcomes, thereby supporting current treatment guidelines.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by research grants from Pfizer, Inc., and Gilead Sciences and by the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

Other members of the Barcelona Candidemia Project Study Group are Rana Hajjeh, Thomas Taylor (Centers for Disease Control and Prevention), Francesc Marco Reverter, C. Melcion Soler (Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona, Spain), Margarita Salvado (Hospital del Mar, Barcelona, Spain), Amadeu Gene (Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues, Barcelona, Spain), Dionisia Fontanals (Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain), Mariona Xercavins (Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain), Lluís Falgueras (Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain), Marta de Ramon (Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain), Maria Teresa Torroella (Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain), Carles Alonso (Hospital Creu Roja, Hôpital de Llobregat, Barcelona, Spain), Montserrat Sierra (Hospital de Barcelona, Barcelona, Spain), Joaquín Martínez-Montauti (Hospital de Barcelona, Barcelona, Spain), María Antonia Morera (Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain), and Jordi de Otero (Hospital Creu Roja, Barcelona, Spain).

#### REFERENCES

- Abi-Said, D., E. Anaissie, O. Uzun, I. Raad, H. Pinzcowski, and S. Vartanian. 1997. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin. Infect. Dis. 24:1122–1128.
- Alonso-Valle, H., O. Acha, J. D. Garcia-Palomino, C. Farinas-Alvarez, C. Fernandez-Mazarrasa, and M. C. Farinas. 2003. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 22:254–257.
- Asmundsdóttir, L. R., H. Erlendsdóttir, and M. Gottfredsson. 2002. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. J. Clin. Microbiol. 40:3489–3492.
- Banerjee, S. N., T. G. Emori, D. H. Culver, R. P. Gaynes, W. R. Jarvis, T. Horan, J. R. Edwards, J. Tolson, T. Henderson, and W. J. Martone. 1991. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States. Am. J. Med. 91:86–89.
- Beck-Sague, C. M., and W. Jarvis. 1993. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. J. Infect. Dis. 167:1247–1251.
- Chang, R. W., S. Jacobs, and B. Lee. 1988. Predicting outcome among intensive care unit patients using computerized trend analysis of daily APACHE II scores corrected for organ system failure. Intensive Care Med. 10:435–449.
- Diekema, D. J., S. A. Messer, A. B. Brueggemann, S. L. Coffman, G. V. Doern, L. A. Herwalt, and M. A. Pfaller. 2002. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms study. J. Clin. Microbiol. 40:1298–1302.
- Edmond, M. B., S. E. Wallace, D. K. McClish, M. A. Pfaller, R. N. Jones, and R. P. Wenzel. 1999. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin. Infect. Dis. 29:239–244.
- Eggimann, P., J. Garbino, and D. Pittet. 2003. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. Lancet Infect. Dis. 3:772–785.
- Garbino, J., L. Kolarova, P. Rohner, D. Lew, P. Pichna, and D. Pittet. 2002. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. Medicine (Baltimore) 81:425–433.
- Hajjeh, R. A., A. N. Sofair, L. H. Harrison, G. M. Lyon, B. A. Arthington-Skaggs, S. A. Mirza, M. Phelan, J. Morgan, W. Lee-Yang, M. A. Ciblak, L. E. Benjamin, L. T. Sanza, S. Huie, S. F. Yeo, M. E. Brandt, and D. W. Warnock. 2004. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. J. Clin. Microbiol. 42:1519–1527.
- Hazen, K. C., E. J. Baron, A. L. Colombo, C. Girmenia, A. Sanchez-Sousa, A. Palacio, C. Bedout, D. L. Gibbs, and The Global Antifungal Surveillance Group. 2003. Comparison of the susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole and voriconazole in a 4-year global evaluation using disk diffusion. J. Clin. Microbiol. 41:5623–5632.
- Kao, A. S., M. E. Brandt, W. R. Pruitt, L. A. Conn, B. A. Perkins, D. S. Stephens, W. S. Baughman, A. L. Reingold, G. A. Rothrock, M. A. Pfaller, R. W. Pinner, and R. A. Hajjeh. 1999. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. Clin. Infect. Dis. 29:1164–1170.
- Kibbler, C. C., S. Seaton, R. A. Barnes, W. R. Gransden, R. E. Holliman, E. M. Johnson, J. D. Perry, D. J. Sullivan, and J. A. Wilson. 2003. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. J. Hosp. Infect. 54:18–24.
- Kossoff, E. H., E. S. Buescher, and M. G. Karlowicz. 1998. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. Pediatr. Infect. Dis. J. 17:504–508.

16. Lopez-Sastre, J. B., D. Gil, C. Coto, B. Fernandez, and Grupo de Hospitales Castrillo. 2003. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. Am. J. Perinatol. 20:153–164.
17. Marchetti, O., J. Bille, U. Fluckiger, P. Eggimann, 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.
18. Marr, K. A., K. Seidel, T. C. White, and R. A. Bowden. 2000. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the administration of prophylactic fluconazole. J. Infect. Dis. 181:309–316.
19. Mermel, L. A., B. M. B. Farr, R. J. Sherertz, I. I. Raad, N. O'Grady, J. S. Harris, and D. E. Craven. 2001. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin. Infect. Dis. 32:1249–1272.
20. Motzer, R. J., M. Mazumdar, J. Bacik, W. Berk, A. Amsterdam, and J. Ferrara. 1999. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 17:2530–2540.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2002. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard, 2nd ed. Document M27-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
22. Nguyen, M. H., J. E. Peacock, A. J. Morris, D. C. Tanner, M. L. Nguyen, D. R. Snyderman, M. M. Wagener, M. G. Rinaldi, and V. C. Yu. 1996. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am. J. Med. 100:617–623.
23. Nolla-Salas, J., A. Sitges-Serra, C. Leon-Gil, J. Martinez-Gonzalez, M. A. Leon-Regidor, P. Ibanez-Lucia, and J. M. Torres-Rodriguez. 1997. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Intensive Care Med. 23:23–30.
24. Nucci, M., and E. Anaissie. 2001. Revising the source of candidemia: skin or gut? Clin. Infect. Dis. 33:1959–1967.
25. Pappas, P. G., J. H. Rex, J. D. Sobel, S. G. Filler, W. E. Dismukes, T. J. Walsh, and J. E. Edwards. 2004. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin. Infect. Dis. 38:161–189.
26. Peman, J., E. Canton, A. Orero, A. Viudes, J. Frasquet, and M. Gobernado. 2002. Epidemiology of candidemia in Spain: multicenter study. Rev. Iberoam. Microl. 19:30–35. (In Spanish.)
27. Pfaller, M. A., D. J. Diekema, R. N. Jones, H. S. Sader, A. C. Fluit, R. J. Hollis, S. A. Messer, and SENTRY Participant Group. 2001. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. J. Clin. Microbiol. 39:3254–3259.
28. Pfaller, M. A., and D. J. Diekema. 2002. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. J. Clin. Microbiol. 40:3551–3557.
29. Pfaller, M. A., and D. J. Diekema. 2004. Twelve-years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. Clin. Microbiol. Infect. 10 (Suppl. 1):11–23.
30. Pfaller, M. A., R. N. Jones, S. A. Messer, M. B. Edmond, and R. P. Wenzel. 1998. National surveillance of nosocomial bloodstream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 30:121–129.
31. Pfaller, M. A., S. A. Messer, L. Boyken, S. Tendolkar, R. J. Hollis, and D. J. Diekema. 2004. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. J. Clin. Microbiol. 42:3142–3146.
32. Poikonen, E., O. Lytykainen, V. J. Anttila, and P. Ruutu. 2003. Candidemia in Finland, 1995–1999. Emerg. Infect. Dis. 9:985–990.
33. Price, M. F., M. T. La Rocco, and L. O. Gentry. 1994. Fluconazole susceptibilities of *Candida* species and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period. Antimicrob. Agents Chemother. 38:1422–1424.
34. 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.
35. Rodriguez-Tudela, J. L., F. Barchiesi, J. Bille, E. Chryssanthou, M. Cuena-Estrella, D. Denning, J. P. Donnelly, B. Dupont, W. Fegeler, C. Moore, M. Richardson, and P. E. Verweij. 2003. Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. Clin. Microbiol. Infect. 9:1–8.
36. Sandven, P., L. Bevanger, A. Digranes, P. Gaustad, H. H. Haukland, and M. Steinbak. 1998. Constant low rate of fungemia in Norway, 1991 to 1996. J. Clin. Microbiol. 36:3455–3459.
37. Sanglard, D., and F. C. Odds. 2002. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect. Dis. 2:73–85.
38. Sota, M., C. Ezpeleta, and R. Cisterna. 1999. Description of 165 episodes of fungemia: a multicenter study. Rev. Iberoam. Microl. 16:30–35.
39. Tortorano, A. M., A. L. Rigoni, E. Biraghi, A. Prigitano, M. A. Viviani, and FIMUA-ECMM Candidemia Study Group. 2003. The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 non-*albicans* *Candida* isolates from blood. J. Antimicrob. Chemother. 52:679–682.
40. Tortorano, A. M., E. Biraghi, A. Astolfi, C. Ossi, M. Tejada, C. Farina, S. Perin, C. Bonacorso, C. Cavanna, A. Ravallo, A. Grossi, and FIMUA Candidemia Study Group. 2002. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidemia: report from one Italian region. J. Hosp. Infect. 51:297–304.
41. Trick, W. E., S. K. Fridkin, J. R. Edwards, R. A. Hajjeh, R. P. Gaynes, and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. 2002. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999. Clin. Infect. Dis. 35:627–630.
42. Viscoli, C., C. Girmenia, A. Marinus, L. Collette, P. Martino, B. Vandercam, C. Doyen, B. Lebeu, D. Spence, V. Kremery, B. De Pauw, and F. Menier. 1999. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin. Infect. Dis. 28:1071–1079.
43. Viudes, A., J. Peman, E. Canton, P. Ubeda, J. L. Lopez-Ribot, and M. Gobernado. 2002. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 21:767–774.
44. Voss, A., J. A. Kluytmans, J. G. Koeleman, L. Spanjaard, C. M. Vandenberghe-Gruijls, H. A. Verbrugh, M. C. Vos, A. Y. Weersink, J. A. Hoogkamp-Korstanje, and J. F. Meis. 1996. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 15:909–912.
45. Warren, N. G., and K. C. Hazen. 1999. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance, p. 1184–1199. In R. P. Murray, E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover, and R. H. Yolken (ed.), Manual of clinical microbiology, 7th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
46. White, M. H. 1997. Editorial response: the contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections. Clin. Infect. Dis. 24:1129–1130.
47. Wingard, J. R. 1995. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. Clin. Infect. Dis. 20:115–125.

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) **55**, 194–199  
doi:10.1093/jac/dkh548  
Advance Access publication 23 December 2004

## ***In vitro* susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002–2003**

**Manuel Cuenca-Estrella<sup>1</sup>\*,†, Dolores Rodriguez<sup>2</sup>†, Benito Almirante<sup>2</sup>, Juliette Morgan<sup>3</sup>, Ana Maria Planes<sup>4</sup>, Manel Almela<sup>5</sup>, José Mensa<sup>6</sup>, Ferran Sanchez<sup>7</sup>, Josefina Ayats<sup>8</sup>, Montserrat Gimenez<sup>9</sup>, Margarita Salvado<sup>10</sup>, David W. Warnock<sup>3</sup>, Albert Pahissa<sup>2</sup> and Juan L. Rodriguez-Tudela<sup>1</sup> on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group**

<sup>1</sup>Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Ctra Majadahonda-Pozuelo Km 2, 28220 Majadahonda, Madrid; <sup>2</sup>Infectious Diseases Division, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autonoma de Barcelona, Barcelona; <sup>3</sup>Microbiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; <sup>4</sup>Microbiology Department, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona; <sup>5</sup>Infectious Diseases Division, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona; <sup>6</sup>Microbiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; <sup>7</sup>Microbiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona; <sup>8</sup>Microbiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; <sup>9</sup>Hospital del Mar, Barcelona, Spain; <sup>10</sup>Mycotic Diseases Branch, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Received 25 August 2004; returned 20 October 2004; revised 22 November 2004; accepted 23 November 2004

**Objectives:** The antifungal drug susceptibilities of 351 isolates of *Candida* species, obtained through active laboratory-based surveillance in the period January 2002–December 2003, were determined (*Candida albicans* 51%, *Candida parapsilosis* 23%, *Candida tropicalis* 10%, *Candida glabrata* 9%, *Candida krusei* 4%).

**Methods:** The MICs of amphotericin B, flucytosine, fluconazole, itraconazole, voriconazole and caspofungin were established by means of the broth microdilution reference procedure of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing.

**Results and conclusions:** Amphotericin B and flucytosine were active *in vitro* against all strains. A total of 24 isolates (6.8%) showed decreased susceptibility to fluconazole ( $\text{MIC} \geq 16 \text{ mg/L}$ ) and 43 (12.3%) showed decreased susceptibility to itraconazole ( $\text{MIC} \geq 0.25 \text{ mg/L}$ ). Voriconazole and caspofungin were active *in vitro* against the majority of isolates, even those that were resistant to fluconazole.

Keywords: fluconazole resistance, caspofungin, voriconazole, EUCAST

### **Introduction**

*Candida* species now rank as one of the most common causes of hospital-acquired bloodstream infections (BSI).<sup>1</sup> Although *Candida albicans* remains the most frequent cause of *Candida* BSI, longitudinal surveillance programmes in the USA and Europe have detected an increase in the prevalence of BSI

caused by *Candida* species other than *Candida albicans*, such as *Candida glabrata*, *Candida krusei* and *Candida parapsilosis*.<sup>2–6</sup> Moreover, it appears that marked differences exist in species distributions and antifungal drug susceptibilities between different countries, underscoring the need for continued surveillance, to monitor trends in pathogen distribution and drug susceptibilities.<sup>3,7,8</sup>

\*Corresponding author. Tel: +34-91-5097961; Fax: +34-91-5097966; E-mail: mcuenca-estrella@isciii.es

†Contributed equally to this work.

Susceptibilities of Spanish bloodstream *Candida* isolates

| Species                | n/% <sup>a</sup> | Amphotericin B |                 |                                | Flucytosine |      |                   | Fluconazole |      |                   | Itraconazole |      |                   | Voriconazole |      |                   | Caspofungin |      |                   |
|------------------------|------------------|----------------|-----------------|--------------------------------|-------------|------|-------------------|-------------|------|-------------------|--------------|------|-------------------|--------------|------|-------------------|-------------|------|-------------------|
|                        |                  | range          | GM <sup>b</sup> | MIC <sub>90</sub> <sup>c</sup> | range       | GM   | MIC <sub>90</sub> | range       | GM   | MIC <sub>90</sub> | range        | GM   | MIC <sub>90</sub> | range        | GM   | MIC <sub>90</sub> | range       | GM   | MIC <sub>90</sub> |
| <i>C. albicans</i>     | 178/51           | 0.03–0.25      | 0.06            | 0.12                           | 0.125–4     | 0.17 | 0.25              | 0.125–8     | 0.16 | 0.25              | 0.01–1       | 0.01 | 0.03              | 0.01–0.5     | 0.01 | 0.01–1            | 0.06        | 0.25 | 0.25              |
| <i>C. parapsilosis</i> | 81/23            | 0.03–0.25      | 0.19            | 0.25                           | 0.125–1     | 0.15 | 0.25              | 0.125–>64   | 0.41 | 1                 | 0.01–0.25    | 0.02 | 0.06              | 0.01–0.5     | 0.02 | 0.03              | 0.125–2     | 0.48 | 1                 |
| <i>C. tropicalis</i>   | 36/10            | 0.06–0.5       | 0.09            | 0.12                           | 0.125–0.5   | 0.15 | 0.25              | 0.125–>64   | 0.28 | 0.5               | 0.01–8       | 0.03 | 0.06              | 0.01–8       | 0.03 | 0.06              | 0.01–2      | 0.12 | 0.25              |
| <i>C. glabrata</i>     | 31/9             | 0.03–0.5       | 0.19            | 0.25                           | 0.125–0.25  | 0.14 | 0.25              | 2–>64       | 6.3  | 16                | 0.06–2       | 0.40 | 1                 | 0.06–2       | 0.25 | 0.5               | 0.06–0.5    | 0.15 | 0.5               |
| <i>C. krusei</i>       | 14/4             | 0.25–0.5       | 0.3             | 0.5                            | 2–4         | 2.43 | 4                 | 32–>64      | 52   | 64                | 0.12–0.25    | 0.18 | 0.25              | 0.25–1       | 0.32 | 0.5               | 0.50–2      | 0.51 | 1                 |
| Others <sup>d</sup>    | 11/3             | 0.03–0.25      | 0.08            | 0.25                           | 0.125–4     | 0.41 | 2                 | 0.125–16    | 1.06 | 16                | 0.01–0.25    | 0.05 | 0.125             | 0.01–0.25    | 0.03 | 0.25              | 0.03–16     | 0.57 | 2                 |
| Total                  | 351/100          | 0.03–0.5       | 0.08            | 0.25                           | 0.125–4     | 0.18 | 0.5               | 0.125–>64   | 0.39 | 8                 | 0.01–8       | 0.03 | 0.25              | 0.01–8       | 0.02 | 0.25              | 0.01–16     | 0.11 | 0.50              |

Susceptibility data in mg/L.

<sup>a</sup>Number of isolates and percentage.<sup>b</sup>Geometric mean.<sup>c</sup>MIC including 90% of isolates tested.<sup>d</sup>Others are three *Candida kefyr*, two *Candida guilliermondii*, two *Candida inconspicua*, one *Candida norvegensis* and one *Candida dubliniensis*.

Over the last decade, treatment of *Candida* BSI has been enhanced by the introduction of fluconazole. Because of its extensive usage in many countries, concern has arisen about the possible development of fluconazole resistance. This has been documented among *Candida* species isolated from human immunodeficiency virus-infected persons with recurrent oropharyngeal candidiasis,<sup>9</sup> but it appears to be uncommon among North American and European bloodstream isolates.<sup>3,8,10–13</sup> Of several new triazole and echinocandin agents, voriconazole and caspofungin appear to be highly active against all *Candida* species, including those that are less susceptible or resistant to fluconazole and/or itraconazole.<sup>8,14–16</sup> To date, however, few prospective surveillance studies of the activity of these agents against *Candida* bloodstream isolates have been reported.

During 2002–2003, we conducted prospective population-based surveillance for *Candida* BSI in Barcelona, Spain, to determine the distribution of species involved in these infections and the proportion of antifungal drug resistance among the isolates. This report describes the antifungal drug susceptibility profiles of these isolates to various antifungal agents including voriconazole and caspofungin.

## Materials and methods

## Isolates

A total of 351 incident bloodstream isolates of *Candida* species were obtained as part of a population-based active surveillance programme conducted in Barcelona and the greater Barcelona area in the period 1 January 2002–31 December 2003. These organisms had been recovered from 345 cases; in six cases, two different *Candida* species were identified. In 16 cases, a second isolate was recovered after antifungal therapy was started and in four cases, a third consecutive isolate was obtained. In each case, the time interval between the serial isolates was at least 5 days.

Species identification was performed at the participating laboratories and confirmed by the Mycology Reference Laboratory, National Center for Microbiology, Madrid, Spain, using standard morphological and physiological methods, including fermentation of and growth on carbon sources, growth on nitrogen sources and growth at various temperatures.<sup>17</sup> *C. parapsilosis* ATCC 22019 and *C. krusei* ATCC 6258 were used as quality control organisms for antifungal drug susceptibility testing.

## Antifungal drugs

Standard powders of amphotericin B (Sigma Aldrich Quimica S.A., Madrid, Spain), flucytosine (Sigma Aldrich Quimica S.A.), fluconazole (Pfizer S.A., Madrid, Spain), itraconazole (Janssen S.A., Madrid, Spain), voriconazole (Pfizer S.A.) and caspofungin (Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA) were used. The final concentrations were in the range 16–0.03 mg/L for amphotericin B and caspofungin, 64–0.12 mg/L for flucytosine and fluconazole and 8–0.015 mg/L for itraconazole and voriconazole.

## Broth microdilution susceptibility testing method

The MICs of amphotericin B, flucytosine, fluconazole, itraconazole, voriconazole and caspofungin were determined by the reference procedure proposed by the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing for testing fermentative yeasts (AFST-EUCAST, discussion document 7.1).<sup>18</sup> These recommendations are based on the National

## M. Cuenca-Estrella et al.

Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) reference procedure described in document M27-A2,<sup>19</sup> but include some modifications to allow for automation of the method and to permit the incubation period to be shortened from 48 to 24 h.<sup>20</sup> Briefly, testing was performed with RPMI 1640 medium supplemented with 2% glucose; an inoculum size of  $10^5$  cfu/mL was used, as were flat-bottom microdilution plates. MIC endpoints were determined spectrophotometrically at 24 and 48 h. For amphotericin B, the MIC endpoint was defined as the lowest drug concentration that resulted in a reduction in growth of 90% or more, compared with that of a drug-free growth control well. For flucytosine and azoles, the MIC endpoint was defined as a 50% reduction in optical density. For caspofungin, the endpoint was defined according to reports recently published (50% or greater inhibition relative to the control), which analysed influences of methodological variables on susceptibility testing of caspofungin against *Candida* species.<sup>21,22</sup>

## Analysis of results

Interpretive breakpoints proposed by the NCCLS for flucytosine, fluconazole and itraconazole were used.<sup>19</sup> Isolates were classified as susceptible or as showing decreased susceptibility. The latter category included the susceptible dose-dependent (SDD), intermediate and resistant categories of the NCCLS. An analysis of the SDD or intermediate and resistant isolates conducted separately showed no statistically significant differences.

The significance of the differences in MICs was determined by Student's *t*-test (unpaired, unequal variance). In order to approximate a normal distribution, the MICs were transformed to  $\log_2$  values to establish susceptibility differences between species. A *P* value of <0.01 was considered significant. Both on-scale and off-scale results were included in the analysis. The off-scale MIC values were converted to the next concentration up. Statistical analysis was performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 12.0) (SPSS S.L., Madrid, Spain).

## Results

Table 1 summarizes the species distribution and *in vitro* susceptibilities of the 351 incident bloodstream isolates of *Candida* species to amphotericin B, flucytosine, fluconazole, itraconazole, voriconazole and caspofungin. The results are reported as MIC ranges, geometric mean (GM) MIC values and the MICs at which 90% of the isolates were inhibited (MIC<sub>90</sub>s). *C. albicans* was the most common isolate (51%), followed by *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (9%) and *C. krusei* (4%).

Amphotericin B MICs were in the range 0.03–0.5 mg/L, with isolates of *C. krusei* demonstrating the highest GM MIC and MIC<sub>90</sub> values (0.3 and 0.5 mg/L, respectively). Flucytosine MICs were in the range 0.125–4 mg/L, with isolates of *C. krusei* again showing the highest GM and MIC<sub>90</sub> values (2.43 and 4 mg/L, respectively). With regard to the three azole agents, fluconazole, itraconazole and voriconazole showed good activity against the majority of isolates, with GM MICs of 0.39, 0.03 and 0.02 mg/L, respectively. Caspofungin MICs were in the range 0.015–16 mg/L. Overall, a caspofungin MIC of  $\geq 1$  mg/L was demonstrated for 19 isolates (5.4%).

A total of 24 isolates (6.8%) showed decreased susceptibility to fluconazole (MIC  $\geq 16$  mg/L) (Table 2). Six isolates were classified as resistant to this compound (MIC  $\geq 64$  mg/L) and 18 were SDD (MIC, 16–32 mg/L). Although 25 of 31 incident *C. glabrata* isolates were classified as fluconazole-susceptible, MICs of 4–8 mg/L were demonstrated for these isolates. Overall, itraconazole MICs of  $\geq 0.25$  mg/L were demonstrated for 43 of 351 isolates (12.3%); 34 were classified as SDD (MIC 0.25–0.5 mg/L) and nine as resistant (MIC  $\geq 1$  mg/L). Notably, most of the isolates for which fluconazole MICs were  $\geq 16$  mg/L showed decreased susceptibility to itraconazole (*P* < 0.01). Interpretive breakpoints for susceptibility testing of voriconazole have not been established, but voriconazole MICs of  $\geq 1$  mg/L were demonstrated for only three isolates (0.85%) (one each of *Candida tropicalis*, *C. glabrata* and *C. krusei*).

A total of 20 serial isolates were obtained from 16 cases of *Candida* BSI: seven cases were due to *C. albicans*, six to *C. parapsilosis*, two to *C. tropicalis* and one to *C. krusei*. Most of these patients were treated with fluconazole for several weeks, but the MICs of fluconazole for the first and successive isolates were comparable. No significant differences in susceptibility were demonstrated for any of the antifungal agents tested between the initial and subsequent isolates (*P* > 0.01).

## Discussion

This report provides the first population-based description of the species distribution and *in vitro* drug susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species from Spain. It provides more representative information than previous reports, which were based only on selected hospitals or particular groups of hospitalized patients. Our findings indicate that the distribution of *Candida* species causing BSI in Spain is similar to that documented in recent reports from several other European countries.

**Table 2.** *In vitro* susceptibilities to other antifungal agents of *Candida* bloodstream isolates with decreased susceptibility to fluconazole (MIC  $\geq 16$  mg/L)

| Species                | n/% <sup>a</sup> | Amphotericin B | Flucytosine | Itraconazole | Voriconazole | Caspofungin |
|------------------------|------------------|----------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| <i>C. parapsilosis</i> | 1/1.2%           | 0.25           | 1           | 0.06         | 0.5          | 0.5         |
| <i>C. tropicalis</i>   | 1/2.8%           | 0.5            | 0.25        | 8            | 8            | 0.03        |
| <i>C. glabrata</i>     | 6/19.4%          | 0.06–0.125     | 0.12–0.25   | 0.5–2        | 0.5–2        | 0.06–0.25   |
| <i>C. krusei</i>       | 14/100%          | 0.25–0.5       | 2–4         | 0.125–0.25   | 0.25–1       | 0.5–2       |
| Others                 | 2/18.2%          | 0.06–0.25      | 1           | 0.125–0.25   | 0.01–0.25    | 0.125       |
| Total                  | 24/6.8%          | 0.06–0.5       | 0.125–4     | 0.06–8       | 0.01–8       | 0.03–2      |

Table displays ranges of MICs in mg/L.

<sup>a</sup>Number of isolates and percentage of cases per species.

### Susceptibilities of Spanish bloodstream *Candida* isolates

*C. albicans* was the predominant organism, accounting for 51% of isolates, followed by *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (9%) and *C. krusei* (4%). Although several previous reports from Spain have indicated that almost 40% of cases of *Candida* BSI were due to *C. parapsilosis*,<sup>23–27</sup> the lower proportion reported here (23%) is more consistent with recently reported rates of 15%–16% from France and Italy.<sup>28,29</sup> It is, however, higher than the rates of 1%–10% reported for *C. parapsilosis* from England and Wales, Finland, Iceland and Switzerland.<sup>12,30–32</sup> These differences in rates might be attributable to differences in the representativeness of the populations studied, but variations in healthcare practices could also be an important factor. It has been suggested that the higher prevalence of *C. parapsilosis* in some institutions might be related to poor catheter care or infection control practices, but ecological and climatological factors could also be involved.<sup>26,33</sup>

In this study, *C. glabrata* and *C. krusei* accounted for 9% and 4%, respectively, of bloodstream isolates. *C. glabrata*, a species that easily acquires azole drug resistance, is represented in European surveillance data of the 1990s at proportions in the range 9%–16%, depending on the geographic location.<sup>12,28–32</sup> The low proportion of *Candida* BSI due to *C. krusei*, a species that is intrinsically resistant to fluconazole, is also consistent with reports from other European countries<sup>12,28–31</sup> and the USA.<sup>10,11,34,35</sup>

Our findings confirm the negligible proportions of fluconazole resistance among *C. albicans* bloodstream isolates that have been reported elsewhere.<sup>8,10–13,30,36</sup> Our susceptibility results for *Candida* species other than *C. albicans* are also consistent with those of other studies<sup>8,10–13,30,36</sup> in showing a low level of fluconazole resistance among *C. tropicalis* and *C. parapsilosis*, and the expected high level of resistance in *C. krusei*. A total of 43 isolates (12.3%) demonstrated decreased susceptibility to itraconazole ( $\text{MIC} > 0.25 \text{ mg/L}$ ), a similar proportion to that reported elsewhere.<sup>8,23,36</sup> Of these less-susceptible strains, 28 were identified as *C. glabrata*, eight as *C. krusei* and two as *C. tropicalis*.

In a population-based surveillance programme in the USA, conducted during 1998–2000, Hajjeh *et al.*<sup>11</sup> documented amphotericin B Etest MICs in the range 0.002–12 mg/L, with MICs of  $\geq 0.38 \text{ mg/L}$  for 10% of isolates,  $\geq 1 \text{ mg/L}$  for 1.7% and  $\geq 2 \text{ mg/L}$  for 0.4%. In this study, we documented amphotericin B MICs in the range 0.03–0.5 mg/L, with MICs of  $> 0.25 \text{ mg/L}$  for 10% of isolates. These results are consistent with those of reports from other European countries.<sup>12,30</sup> The decreased susceptibility of *C. krusei* to amphotericin B ( $\text{MIC}_{90} = 0.5 \text{ mg/L}$ ) is consistent with previous reports for this organism.<sup>11,34,35</sup>

Pfaller *et al.*<sup>37</sup> reported the *in vitro* activities of flucytosine against >8000 incident isolates of *Candida* spp. obtained from blood and other deep sites at more than 200 hospitals worldwide. Only 3% of *C. albicans* and 1% of *C. glabrata* were resistant to this agent *in vitro* ( $\text{MIC} \geq 32 \text{ mg/L}$ ). More recently, Hajjeh *et al.*<sup>11</sup> reported that 4.3% of North American *C. albicans* bloodstream isolates were resistant to flucytosine, compared with <1% of *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* isolates and no *C. glabrata* isolates. In this study, we documented flucytosine MICs in the range 0.125–4 mg/L, with MICs of  $> 0.5 \text{ mg/L}$  for 10% of isolates. Again, our results are consistent with those of reports from other European countries.<sup>12,30,38</sup>

Although no established interpretative breakpoints are available for the new triazole agents and echinocandins, both voriconazole and caspofungin were active *in vitro* against the majority

of bloodstream isolates of *Candida* species tested in this study, even those strains resistant to other agents. However, as has been noted elsewhere,<sup>14</sup> the activity of voriconazole was reduced among isolates that showed decreased susceptibility to fluconazole and/or itraconazole. Our findings confirm those of Pfaller *et al.*<sup>15</sup> who tested 351 clinical isolates of *Candida* species resistant to fluconazole against caspofungin and observed that 99% were inhibited by caspofungin at an MIC of  $\leq 2 \text{ mg/L}$ .

In conclusion, the results of this population-based surveillance study indicate that the majority of strains causing *Candida* BSI are still susceptible to fluconazole (93%) and itraconazole (88%). Our results indicate that fluconazole is a reasonable alternative for empirical treatment of candidaemia. However, 13% of cases were due to organisms that were either intrinsically resistant to fluconazole (*C. krusei*) or possessed the ability to develop fluconazole resistance rapidly (*C. glabrata*). Prompt identification of isolates causing *Candida* BSI is important in selecting the most appropriate antifungal therapy.

### Acknowledgements

This study was supported by research grants from Pfizer S.A. and Gilead S.A., and by a medical grant from the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology.

Other members of the Barcelona Candidemia Project Study Group are: Scott Fridkin, Rana Hajjeh, Benjamin Park, (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA), Francesc Marco Reverter and C. Melcion Soler (Microbiology Department, Hospital-Clinic-IDIBAPS, Barcelona, Spain), P. Saballs (Internal Medicine Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain), Amadeu Gener (Microbiology Department, Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain), Dionisia Fontanals (Microbiology Department, Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain), Mariona Xercavins (Microbiology Department, Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain), Lluís Falgueras (Internal Medicine Department, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain), Marta de Ramon (Microbiology Department, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain) Maria Teresa Torroella (Microbiology Department, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain), Carles Alonso (Microbiology Department, Hospital Creu Roja, Hospital de Llobregat, Barcelona, Spain), Montserrat Sierra (Microbiology Department, Hospital de Barcelona, Barcelona, Spain), Joaquín Martínez-Montauti (Internal Medicine Department, Hospital de Barcelona, Barcelona, Spain), María Antonia Morera (Microbiology Department, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain), and Jordi de Otero (Internal Medicine Department, Hospital Creu Roja, Barcelona, Spain).

### References

- Edmond, M. B., Wallace, S. E., McClish, D. K. *et al.* (1999). Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clinical Infectious Diseases* **29**, 239–44.
- Pfaller, M. A., Messer, S. A., Hollis, R. J. *et al.* (1999). Trends in species distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of *Candida* species in the United States. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* **33**, 217–22.

M. Cuenca-Estrella *et al.*

3. Pfaller, M. A. & Diekema, D. J. (2004). Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clinical Microbiology and Infection* **10**, Suppl. 1, 11–23.
4. Sandven, P., Bevanger, L., Digranes, A. *et al.* (1998). Constant low rate of fungemia in Norway, 1991 to 1996. The Norwegian Yeast Study Group. *Journal of Clinical Microbiology* **36**, 3455–9.
5. Trick, W. E., Fridkin, S. K., Edwards, J. R. *et al.* (2002). Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999. *Clinical Infectious Diseases* **35**, 627–30.
6. Voss, A., Kluytmans, J. A., Kooleman, J. G. *et al.* (1996). Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **15**, 909–12.
7. Pfaller, M. A., Jones, R. N., Doern, G. V. *et al.* (2000). Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997–1998. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **44**, 747–51.
8. Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Jones, R. N. *et al.* (2001). International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and *in vitro* susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology* **39**, 3254–9.
9. Sanglard, D. & Odds, F. C. (2002). Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infectious Diseases* **2**, 73–85.
10. Diekema, D. J., Messer, S. A., Brueggemann, A. B. *et al.* (2002). Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *Journal of Clinical Microbiology* **40**, 1298–302.
11. Hajjeh, R. A., Sofair, A. N., Harrison, L. H. *et al.* (2004). Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and *in vitro* susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology* **42**, 1519–27.
12. Kibbler, C. C., Seaton, S., Barnes, R. A. *et al.* (2003). Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *Clinical Microbiology and Infection* **54**, 18–24.
13. Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Jones, R. N. *et al.* (2002). Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from paediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *Journal of Clinical Microbiology* **40**, 852–6.
14. Pfaller, M. A., Messer, S. A., Hollis, R. J. *et al.* (2002). *In vitro* activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **46**, 1723–7.
15. Pfaller, M. A., Messer, S. A., Boyken, L. *et al.* (2003). Caspofungin activity against clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida*. *Journal of Clinical Microbiology* **41**, 5729–31.
16. Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Messer, S. A. *et al.* (2003). *In vitro* activities of caspofungin compared with those of fluconazole and itraconazole against 3,959 clinical isolates of *Candida* spp., including 157 fluconazole-resistant isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **47**, 1068–71.
17. Kurtzman, C. P. & Fell, J. W. (1998). *The Yeasts. A taxonomic study*, 4th edn. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands.
18. Rodriguez-Tudela, J. L., Barchiesi, F., Bille, J. *et al.* (2003). Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. *Clinical Microbiology and Infection* **9**, I–VIII.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. (2002). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast—Second Edition: Approved Standard M27-A2*. NCCLS, Wayne, PA, USA.
20. Cuenca-Estrella, M., Lee-Yang, W., Ciblak, M. A. *et al.* (2002). Comparative evaluation of NCCLS M27-A and EUCAST broth microdilution procedures for antifungal susceptibility testing of *Candida* species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **46**, 3644–7.
21. Odds, F. C., Motyl, M., Andrade, R. *et al.* (2004). Interlaboratory comparison of results of susceptibility testing with caspofungin against *Candida* and *Aspergillus* species. *Journal of Clinical Microbiology* **42**, 3475–82.
22. Bartizal, C. & Odds, F. C. (2003). Influences of methodological variables on susceptibility testing of caspofungin against *Candida* species and *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **47**, 2100–7.
23. Cuenca-Estrella, M., Rodero, L., Garcia-Effron, G. *et al.* (2002). Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolated from blood in Spain and Argentina, 1996–1999. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **49**, 981–7.
24. Duran, M. T., Velasco, D., Canle, D. *et al.* (2003). Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolates from blood cultures in a five-year period (1997–2001). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* **21**, 488–92.
25. Peman, J., Canton, E., Orero, A. *et al.* (2002). Epidemiology of candidemia in Spain—Multicenter study. *Revista Iberoamericana de Micología* **19**, 30–5.
26. Rodriguez-Tudela, J. L. & Cuenca-Estrella, M. (1999). A multicenter study on fungemia caused by yeasts in Spain (April–June, 1997). A Work Group to Study Fungemia. *Revista Clínica Española* **199**, 356–61.
27. Marco, F., Danes, C., Almela, M. *et al.* (2003). Trends in frequency and *in vitro* susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996–2001). *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* **46**, 259–64.
28. Richet, H., Roux, P., Des, C. C. *et al.* (2002). Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clinical Microbiology and Infection* **8**, 405–12.
29. Tortorano, A. M., Biraghi, E., Astolfi, A. *et al.* (2002). European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *Clinical Microbiology and Infection* **51**, 297–304.
30. Asmundsdottir, L. R., Erlendsdottir, H. & Gottfredsson, M. (2002). Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *Journal of Clinical Microbiology* **40**, 3489–92.
31. Marchetti, O., Bille, J., Fluckiger, U. *et al.* (2004). Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clinical Infectious Diseases* **38**, 311–20.
32. Poikonen, E., Lyytikainen, O., Anttila, V. J. *et al.* (2003). Candidemia in Finland, 1995–1999. *Emerging Infectious Diseases* **9**, 985–90.
33. Colombo, A. L., Nucci, M., Salomao, R. *et al.* (1999). High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* **34**, 281–6.
34. Kao, A. S., Brandt, M. E., Pruitt, W. R. *et al.* (1999). The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clinical Infectious Diseases* **29**, 1164–70.
35. Pfaller, M. A., Jones, R. N., Messer, S. A. *et al.* (1998). National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* **30**, 121–9.
36. Ostrosky-Zeichner, L., Rex, J. H., Pappas, P. G. *et al.* (2003). Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates

### Susceptibilities of Spanish bloodstream *Candida* isolates

- in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **47**, 3149–54.
37. Pfaller, M. A., Messer, S. A., Boyken, L. et al. (2002). In vitro activities of 5-fluorocytosine against 8,803 clinical isolates of *Candida* spp.: global assessment of primary resistance using National Committee for Clinical Laboratory Standards susceptibility testing methods. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **46**, 3518–21.
38. Cuenca-Estrella, M., Diaz-Guerra, T. M., Mellado, E. et al. (2001). Flucytosine primary resistance in *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **20**, 276–9.

## ORIGINAL STUDIES

## Candidemia in Neonatal Intensive Care Units Barcelona, Spain

Dolors Rodriguez, MD,\* Benito Almirante, MD,\* Benjamin J. Park, MD,†  
 Manuel Cuenca-Estrella, MD,‡ Ana M. Planes, MD,§ Ferran Sanchez, MD,||  
 Amadeu Gene, MD,¶ Mariona Xercavins, MD,# Dionisia Fontanals, MD,\*\*

Juan L. Rodriguez-Tudela, MD,‡ David W. Warnock, PhD,†

and Albert Pahissa, MD,\* on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group

**Background:** *Candida* spp. are increasingly important hospital-acquired pathogens in neonatal intensive care units (NICU) and cause considerable mortality in preterm infants. Most studies have been limited to a single institution. The aim of this study was to determine the epidemiology of candidemia in all Barcelona NICUs. **Methods:** We conducted prospective population-based surveillance for candidemia in Barcelona, Spain, during 2002–2003. This report focuses on the results from 5 participating hospitals with NICUs. **Results:** We detected 24 cases, resulting in an annual incidence of 32.6 cases per 100,000 live births and 1.1 cases per 100 NICU discharges. Median gestational age was 27.5 weeks (range, 24–40.5), and there were 21 cases among very low birth weight infants. Among the 20 (83%) cases evaluated for the presence of end organ infection, endophthalmitis occurred in 2 cases, and endocarditis, meningitis and peritonitis occurred in 1 case each. *Candida parapsilosis* was the most frequent species isolated (67%). All isolates were fluconazole-susceptible. Crude mortality was 21%. **Conclusions:** The preponderance of *C. parapsilosis* candidemias observed in Barcelona NICUs is similar to reports from the literature. Morbidity and mortality associated with neonatal candidemia remain high.

**Key Words:** candidemia, neonatal intensive care unit, epidemiology, risk factors for candidemia, azole resistance

(*Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 224–229)

*Candida* spp. are increasingly important hospital-acquired pathogens in neonatal intensive care unit (NICU) patients and cause considerable morbidity and mortality in preterm infants.<sup>1–5</sup> Crude mortality for candidemia in these patients varies between 15 and 59%, and *Candida* spp. are considered the third most-common cause of late onset sepsis in NICUs.<sup>3–15</sup>

Numerous risk factors for candidemia have been identified in NICU patients such as immature skin structure, prolonged use of antimicrobials, indwelling central venous catheters, hyperalimentation, mechanical ventilation, steroids or preexisting fungal colonization.<sup>3,7,16,17</sup> Nosocomial outbreaks of candidemia also have been documented.<sup>6,10,18,19</sup>

Most studies of NICU candidemia have been limited to single institutions, involved small numbers of infants or have been retrospective. Few prospective multicenter studies about candidemia in NICUs have been conducted.

We conducted the first active, population-based surveillance for candidemia in Barcelona, Spain, to describe the trends of *Candida* bloodstream isolate. in our area. This report focuses on the results from 5 participating hospitals with NICUs.

### METHODS

**Study Design and Study Sites.** Prospective population-based surveillance for candidemia was conducted in greater Barcelona (population, 3.9 million) between January 1, 2002 and December 31, 2003 and has been described elsewhere.<sup>20</sup> We report here all cases originating from a NICU detected among 5 institutions with NICUs.

**Study Subjects and Case Definitions.** Cases were defined as the first isolation of *Candida* spp. from the bloodstream of an infant admitted to the NICU of a participating hospital for ≥3 days. Candidemias that occurred >30 days after the initial case were considered new cases. Reporting of cases was laboratory-based. Each episode of candidemia was reported to the study coordinator (D.R.) who visited the centers to

Accepted for publication September 23, 2005.

From the \*Infectious Diseases Department, Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; the †Mycotic Diseases Branch, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA; the ‡Mycology Reference Laboratory, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; the §Microbiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; the ||Microbiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; the ¶Microbiology Department, Hospital St Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain; #Microbiology Department, Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain; and the \*\*Microbiology Department, Hospital Parc Taulí Sabadell, Barcelona, Spain.

Supported by research grants from Pfizer, Inc. and Gilead Sciences.

Presented in part at the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, October 30–November 2, 2004.<sup>44</sup>

E-mail dolorodriguez@vhebron.net. Reprints not available.

Copyright © 2006 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/06/2503-0224

DOI: 10.1097/01.inf.0000202127.43695.06

complete a standardized data collection form. Clinical data collected included gestational age, birth weight, sex, mode of delivery, age at diagnosis, previous surgery, length of parenteral nutrition, presence of vascular lines, endotracheal intubations and previous antibiotic, antifungal or steroid treatment. Audits of clinical laboratories were periodically performed to ensure that all cases of candidemia were reported.

Extremely low birth weight (ELBW) infants were defined as those with birth weight  $\leq 1000$  g, very low birth weight (VLBW) infants were defined as those between 1000 and 1500 g and low birth weight were those 1501–2500 g.

Candidemia was considered as probably catheter-related when semiquantitative culture of the catheter tip yielded  $> 15$  colony-forming units of *Candida*.<sup>21</sup>

Overall mortality included all deaths occurring within 30 days of the last positive culture. Deaths occurring within 7 days after a positive blood culture were attributed to *Candida* if no other pathogen was isolated from blood or from other clinical specimens and if clinicians documented that the infection or sepsis caused the outcome.

**Statistical Analysis.** Incidence was calculated with data obtained by the 2001 local census for live births. Hospital-specific incidence was calculated with the use of denominators from data from the individual hospital for total number of patients discharged from NICUs and patient-days for 2002–2003.

Data were entered into Microsoft Access 2000. Statistical analysis was performed with the SPSS software package (version 11.0). Categorical variables are expressed as proportions (percentages), and numerical data are expressed as the median and range.

**Laboratory Procedures.** Detection and species determination of isolates were performed in the submitting laboratories according to their standard protocols. Isolates were sent to the Mycology Reference Laboratory (MRL), National Centre for Microbiology, Madrid, Spain for species confirmation and antifungal susceptibility testing. When MRL and submitting laboratory identifications differed, the MRL final identification was used. Minimum inhibitory concentrations (MICs) to antifungal agents were determined by the EUCAST broth microdilution reference method.<sup>22</sup> These recommendations are based on Clinical and Laboratory Standards Institute reference procedure described in document M27-A2 but include some modifications to allow for automation of the method and to permit the incubation period to be shortened from 48 to 24 hours.<sup>23</sup> Isolates were classified as susceptible

or as showing decreased susceptibility. The latter category included the susceptible dose-dependent, -intermediate and -resistant categories of the Clinical and Laboratory Standards Institute.

## RESULTS

**Incidence of Candidemia and Description of NICUs in Surveillance.** During the study period, 24 cases of candidemia in 23 infants were detected, for a yearly incidence of 32.6 cases per 100,000 live births, 1.1 per 100 NICU discharges and 1.08 per 1000 patient-days (Table 1). The size of NICUs varied from 4 to 25 beds, and the proportion of VLBW or ELBW varied from 17 to 39%. Proportion of neonates surviving  $> 7$  days are specified in Table 1.

**Characteristics of Case Patients.** Select demographics, clinical characteristics and outcome of 24 cases of candidemia are shown in Table 2. Eight cases (33%) were male, and the median age at the time of candidemia was 16 days (range, 9–116). There were 15 (63%) cases among ELBW, 6 (25%) among VLBW infants, 1 (4%) among low birth weight infants and 2 (8%) among infants weighing  $> 2500$  g.

Median Apgar scores at 1 and 5 minutes after birth were 5 (range, 2–9) and 8 (range, 5–10), respectively. Concomitant illnesses included patent ductus arteriosus (12 cases), hyaline membrane disease (9 cases), necrotizing enterocolitis (6 cases), bronchopulmonary dysplasia (1 case), respiratory distress syndrome (1 case) and congenital bullous epidermolysis (1 case). Six cases (25%) had undergone previous surgery (4 abdominal and 2 cardiac surgery) and 2 cases had previous renal failure requiring peritoneal dialysis.

Four cases (16.7%) had received antifungal treatment (amphotericin B) before candidemia because of previous *Candida* colonization. Nine (38%) received previous corticosteroid treatment. All cases received previous antibiotic treatment of  $> 5$  days in different combinations of ampicillin (17 cases), amikacin (18 cases), vancomycin (15 cases) and broad spectrum cephalosporins (16 cases). Seven (29%) cases received 1–2 different antibiotics, and 17 (71%) received 3 or more. Previous colonization by the same species of *Candida* as the incident infection occurred in 8 (33%) cases and by other *Candida* spp. in 4 (17%).

At the time of candidemia, all patients had at least one central venous catheter, with a median length of catheterization of 12.5 (range, 5–136) days. Additionally all patients

**TABLE 1.** Characteristics of Hospitals Included in Surveillance for Candidemia in NICUs

| Hospital | Characteristics     |                   |                     |                |                       | Incidence Per |                |                   |
|----------|---------------------|-------------------|---------------------|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------------------|
|          | No. of Beds in NICU | No. of Discharges | No. of Patient-Days | % VLBW or ELBW | % Survival Beyond 7 d | Cases         | 100 Discharges | 1000 Patient-Days |
| A        | 25                  | 770               | 4081                | 39             | 87                    | 13 (54.2)*    | 1.7            | 3.2               |
| B        | 15                  | 582               | 8032                | 17             | 90                    | 4 (16.7)      | 0.69           | 0.49              |
| C        | 20                  | 592               | 8051                | 33             | 92                    | 4 (16.7)      | 0.67           | 0.49              |
| D        | 3                   | 150               | 945                 | Unknown        | Unknown               | 2 (8.3)       | 1.3            | 0.21              |
| E        | 4                   | Not available     | Not available       | Unknown        | Unknown               | 1 (4.2)       | Unknown        | Unknown           |
| Total    | 67                  | 2094              | 21209               | 30             | 89                    | 24 (100)      | 1.1†           | 1.08†             |

\*Numbers in parentheses, percent.

†Rates are calculated over 23 cases (1 case from hospital E was excluded for rate calculation because denominators were not available).

**TABLE 2.** Select Demographic, Clinical Characteristics and Outcome of 24 Cases of Candidemia in Neonatal Intensive Care Units, by Species, From Population-Based Surveillance, Barcelona 2002–2003

| Characteristic                        | All <i>Candida</i> Spp.<br>(n = 24) | <i>Candida albicans</i><br>(n = 7) | <i>Candida Non-albicans</i><br>(n = 17) | No. of Cases |
|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|--------------|
| Male                                  | 8 (33.3)*                           | 4 (57.1)                           | 4 (23.5)                                |              |
| Delivery method†                      |                                     |                                    |   |              |
| Vaginal                               | 13 (56.6)                           | 6 (85.7)                           | 8 (43.7)                                |              |
| Cesarean                              | 10 (43.4)                           | 1 (14.1)                           | 9 (56.3)                                |              |
| Age (days)‡                           | 16; 9–116                           | 7; 11–34                           | 22; 9–116                               |              |
| Gestational age‡                      | 27.5; 24–40.5                       | 27.1; 24.2–38                      | 27.2; 25–40.5                           |              |
| Birth weight (g)‡                     | 760; 500–3180                       | 760; 600–1800                      | 500; 500–2850                           |              |
| Length of stay before candidemia (d)‡ | 14; 9–114                           | 14; 11–34                          | 14; 9–114                               |              |
| Prior surgery                         | 6 (25)                              | 1 (14.3)                           | 5 (29.4)                                |              |
| Renal failure                         | 2 (8.3)                             | 0                                  | 2 (11.8)                                |              |
| Previous antifungal therapy           | 4 (16.7)                            | 0                                  | 4 (23.5)                                |              |
| Previous steroid therapy              | 9 (37.5)                            | 4 (57.1)                           | 5 (29.4)                                |              |
| Previous antibiotic therapy           | 24 (100)                            | 7 (100)                            | 17 (100)                                |              |
| Previous <i>Candida</i> colonization§ | 8 (33.3)                            | 4 (57.1)                           | 4 (23.5)                                |              |
| Presence of CVC                       | 24 (100)                            | 7 (100)                            | 17 (100)                                |              |
| Length of catheterization (days)‡     | 12.5; 5–136                         | 10; 5–17                           | 12; 6–136                               |              |
| TPN                                   | 24 (100)                            | 7 (100)                            | 17 (100)                                |              |
| Length of TPN (days)‡                 | 21; 5–94                            | 20; 5–32                           | 25.5; 10–94                             |              |
| Mechanical ventilation                | 16 (66.7)                           | 4 (57.1)                           | 12 (70.6)                               |              |
| Length of ventilation (d)‡            | 10; 1–42                            | 15; 1–19                           | 7.5; 1–42                               |              |
| Antifungal treatment                  | 23 (95.8)                           | 6 (85.7)                           | 17 (100)                                |              |
| Overall death†                        | 5 (21.7)                            | 0                                  | 5 (31.2)                                |              |
| Time to death‡                        | 17; 2–26                            | —                                  | 17; 2–26                                |              |

\*Numbers in parentheses, percent.

†One patient had 2 different episodes of candidemia.

‡Median; range.

§Previous colonization by the same species as the incident candidemia.

CVC indicates central venous catheter; TPN, total parenteral nutrition.

were receiving total parenteral nutrition (median length of administration, 21 days), and 16 patients (67%) were receiving mechanical ventilation (median duration, 10 days; range 1–42). Candidemia was defined as probably catheter-related in 9 (38%) cases.

One infant presented with 2 different episodes of catheter-related *C. parapsilosis* candidemia. The first episode was treated with catheter removal and 4 weeks of systemic antifungal administration. Initial blood cultures after completion of antifungal treatment were negative, but the patient presented with a second episode of candidemia 35 days after finishing the first antifungal course. Neither endocarditis nor endophthalmitis were demonstrated, and she was again treated with 4 weeks of systemic antifungal administration and catheter removal. Blood cultures and catheter tip cultures were positive for *C. parapsilosis*.

**Species Distribution and Antifungal Susceptibility.** *C. parapsilosis* (16 cases, 67% of total) was the most frequent species isolated, followed by *Candida albicans* (7 cases, 29%) and *Candida glabrata* (1 case, 4%) (Table 3). All isolates, including the *C. glabrata*, were highly susceptible to fluconazole ( $\text{MIC}_{90}$  0.50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; range, 0.125–2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) and flucytosine ( $\text{MIC}_{90}$  0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; range, 0.125–0.50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) and had low MICs to amphotericin B ( $\text{MIC}_{90}$  0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; range, 0.03–0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

**Treatment.** Twenty-two (92%) cases were treated with an amphotericin B formulation (conventional amphotericin B in 1 and lipid formulations in 21). One case was treated only with catheter removal without systemic antifungal therapy, and 1 case was not treated. Flucytosine was added to liposomal amphotericin B in 6 cases because of persistently positive cultures; 1 case received caspofungin in addition to liposomal

**TABLE 3.** In Vitro Susceptibilities\* of 24 *Candida* Bloodstream Isolates to Amphotericin B, Flucytosine and Fluconazole

| Species                     | No.       | Amphotericin B |                   | 5-Flucytosine |                   | Fluconazole |                   |
|-----------------------------|-----------|----------------|-------------------|---------------|-------------------|-------------|-------------------|
|                             |           | Range          | $\text{MIC}_{90}$ | Range         | $\text{MIC}_{90}$ | Range       | $\text{MIC}_{90}$ |
| <i>Candida albicans</i>     | 7 (29.2)  | 0.03–0.12      | 0.12              | 0.125–0.50    | 0.50              | 0.125–0.25  | 0.25              |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 16 (66.7) | 0.03–0.25      | 0.25              | 0.125–0.25    | 0.25              | 0.125–1     | 0.50              |
| <i>Candida glabrata</i>     | 1 (4.2)   | 0.25           | 0.25              | 0.25          | 0.25              | 2           | 2                 |
| Total                       | 24 (100)  | 0.03–0.25      | 0.25              | 0.125–0.50    | 0.25              | 0.125–2     | 0.50              |

\*Susceptibility data in micrograms/mL. Results are reported as MIC ranges and the MIC at which 90% of the isolates were inhibited ( $\text{MIC}_{90}$ ).

amphotericin B to treat fungal endocarditis. No cases were treated with fluconazole, although 1 case was later switched to oral fluconazole after 2 weeks of amphotericin B. Catheter removal was performed as a part of treatment in 20 (95%) of 21 cases for which catheter management data was available. In 18 cases, catheter tip culture was performed; and in 9 (50%), it was positive for the same *Candida* species as the incident bloodstream isolate. Median length of treatment was 23 (range, 15–43) days.

**Outcome.** Overall mortality was 21% (5 cases), all among VLBW infants. Median length between candidemia and death was 17 (range, 2–26) days. Death occurred within 7 days after the incident blood culture in 4 cases (2 patients with multiorgan failure, 1 with *Candida* endocarditis and 1 with *Candida* peritonitis). Autopsy was performed in 3 of the 5 patients who died, and disseminated candidiasis was demonstrated in 1 case.

Of the 20 (83%) cases that were evaluated for presence of end organ infection, endophthalmitis occurred in 2 cases, and endocarditis, meningitis and peritonitis each occurred in 1 case each. Changes consistent with fungal involvement of the kidney and liver were detected by ultrasound in 1 case each.

## DISCUSSION

Our series demonstrates a high burden of candidemia among neonates in Barcelona and supports other reports of a shift in the epidemiology towards species other than *C. albicans*.<sup>5,10,24</sup>

*Candida* species distributions reported in the literature may be describing a shift in the proportion of infections due to non-*albicans* species, particularly *C. parapsilosis*. *C. parapsilosis* comprised <10% in small series in the 1980s and early 1990s,<sup>17,25–27</sup> but more recent studies have reported proportions of ~50–60% (Fig. 1).<sup>5,10,24</sup> In our series, *C. parapsilosis* was the most frequent species (67%), similar to the percentages reported by Levy et al<sup>10</sup> (68%). Although

species distributions are likely related to geographic considerations, differences in health care delivery and reporting methodologies, our finding of high *C. parapsilosis* prevalence nevertheless supports others who have noted this trend.<sup>5,24,28</sup>

All isolates from our series were susceptible in vitro to the antifungals tested. Although there are few published data on antifungal susceptibility patterns from NICU isolates, our study supports others that suggest that routine susceptibility testing is likely unnecessary.<sup>20,29</sup> However, periodic surveillance studies may prove to be useful to reestablish this observation.

The rate of candidemia in our study was slightly lower than in published reports,<sup>3,5,17</sup> although it still represents a substantial disease burden among our population. One reason our rate may be lower than other reports is that our study includes hospitals with small and community NICUs as it is population-based. Candidemias at such NICUs may have a lower rate than at highly specialized NICUs that are included in many of the existing published reports.<sup>25,30,31</sup>

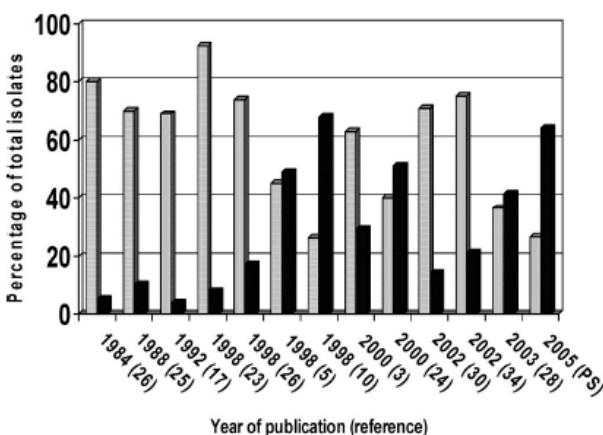
We found that known risk factors in our series were similarly prevalent compared with those described in previous studies. Greater than 80% of our cases had a gestational age at birth of 30 weeks or earlier, and nearly 90% had a birth weight of ≤1500 g, highlighting the significant burden of this disease among premature infants and those with very low birth weight.<sup>3,4,8,16,24,27,32–38</sup>

Among our cohort, 33% of candidemic patients had evidence of prior colonization. Prior colonization with *Candida* spp. through either vertical transmission or horizontal transmission from the hands of health care workers or contaminated sources may be an important risk factor for invasive disease.<sup>3,7,18,19,39</sup> Fungal colonization is very common among NICU patients, with preterm infants generally being more frequently colonized than full term infants.<sup>7,37</sup>

Prophylactic oral therapy with nystatin or ketoconazole to prevent candidemia has not been successful for systemic candidiasis prevention.<sup>17,27</sup> Systemic antifungal prophylaxis with fluconazole may be effective in preventing neonatal candidemia in high risk preterm infants,<sup>40,41</sup> and early initiation of empiric antifungal therapy may also be useful.<sup>36,42</sup> None of our patients had received prophylactic fluconazole, and only in 4 cases was empiric antifungal treatment with amphotericin B initiated because of prior *Candida* colonization. Because we do not have data on uninfected controls, our data do not permit the evaluation of the effectiveness of prophylactic and/or empiric antifungal use.

Wide variations in crude mortality associated with neonatal candidiasis, which ranges from 5%<sup>30</sup> to 54%,<sup>34</sup> have often been attributed to variations in species distribution. *C. albicans* has been reported to be more virulent than other *Candida* species, and *C. parapsilosis* has been associated with lower mortality.<sup>5,16,38,40,43</sup> Our low mortality rates of 21% may be caused in part by a high prevalence of *C. parapsilosis* fungemia, although other factors likely contribute.

Our study was subject to limitations. We were not able to obtain data on specific characteristics of noninfected patients in all of our NICUs, such as third generation cephalosporin use, empiric or prophylactic antifungals or birth weight. Therefore we were not able to risk-adjust our rates to



**FIGURE 1.** Percentages of *C. albicans* and *C. parapsilosis* by study year. Although the surveillance methodologies differ, a large variation in species is demonstrated, with many recent studies reporting high proportions of *C. parapsilosis*. PS indicates personal series. □ indicates *C. albicans*; ■, *C. parapsilosis*.

compare with incidences from other reports. Additionally the number of candidemia episodes observed was small and prevented stratified analysis.

Despite these limitations, these data help improve the understanding of the epidemiology of a major cause of neonatal sepsis in Spain. Further candidemia studies in the neonatal population should focus on efforts to prevent or early empiric treatment of this infection.

## REFERENCES

- Beck-Sague CM, Jarvis WR and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. *J Infect Dis.* 1993; 167:1247–1251.
- Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1526–1530.
- Saiman L, Ludington E, Pfaffer M, et al. Risk factors for candidemia in NICU patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:319–324.
- Faix RG, Kovaarik SM, Shaw TR, Johnson RV. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (1,500 gr) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics.* 1989;83:101–107.
- Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:504–508.
- Saxen H, Virtanen M, Carlson P, et al. Neonatal *Candida parapsilosis* outbreak with a high case fatality rate. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14: 776–781.
- Saiman L, Ludington E, Dawson J, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1119–1124.
- Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics.* 1984;73:144–152.
- Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:88–93.
- Levy I, Rubin LG, Vasishta S, et al. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1086–1088.
- Pacheco-Rios A, Avila-Figueroa C, Nobigrot-Kleinman D, Santos JL. Mortality associated with systemic candidiasis in children. *Arch Med Res.* 1997;28:229–232.
- Stamos JK, Rowley AH. Candidemia in a pediatric population. *Clin Infect Dis.* 1995;20:571–575.
- Nucci M, Colombo AL, Silveira S, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19:846–850.
- Weems JJ Jr. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 1992;14:756–766.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very-low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110:285–291.
- Lopez-Sastre JB, Gil D, Coto-Coballo MD, Fernandez B and Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol.* 2003;20:153–163.
- Leibovitz E, Ister-Reicher A, Amitai M, Mogilner B. Systemic candidal infections associated with use of peripheral venous catheters in neonates: a 9-year experience. *Clin Infect Dis.* 1992;14:485–491.
- Webel SF, McNeil MM, Kuykendall RJ, et al. *Candida parapsilosis* bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: epidemiologic and laboratory confirmation of common source outbreak. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:998–1002.
- Chowdhary A, Becker K, Fegeler W, et al. An outbreak of candidemia due to *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit. *Mycoses.* 2003;46:269–274.
- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in *Candida* bloodstream infections: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, 2002–2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1829–1835.
- Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1119–1127.
- Rodriguez-Tudela JL, Barchiesi F, Bille J, et al. Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:L-VIII.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast: Approved Standard. 2nd ed. Document M27-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2002.
- Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteria. *Pediatrics.* 2000;106: 712–718.
- Baley JE, Silverman RA. Systemic candidiasis: cutaneous manifestations in low birth weight infants. *Pediatrics.* 1988;82:211–215.
- Faix RG. Systemic *Candida* infections in infant in intensive care nurseries: high incidence of central venous system involvement. *J Pediatr.* 1984;105:616–622.
- Huttova M, Hartmanova I, Kralinsky K, et al. *Candida* fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:1012–1015.
- Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitai M, et al. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:603–607.
- Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002–2003. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:194–199.
- Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp E, Mena F. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:39–43.
- Lee BE, Cheung PY, Robinson JL, et al. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight <1250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1998;27:559–565.
- Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P. Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants (<1,500 grams). *Pediatrics.* 1984;73: 138–143.
- Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillet RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6:190–196.
- El-Masry F, Neal TJ, Subhadar NV. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr.* 2002;91:198–202.
- Makhol IR, Sujoy P, Smolkin T, et al. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a nation survey. *Pediatrics.* 2002;109:34–39.
- Makhol IR, Kassis I, Smolkin T, et al. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics.* 2001;107: 61–66.
- Warris A, Semmekrot A, Voss A. Candidal and bacterial bloodstream infections in premature neonates: a case control study. *Med Mycol.* 2001;39:75–79.
- Benjamin DK, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infections in neonates. *Semin Perinatol.* 2003;27:375–383.
- Levin AS, Costa SF, Mussi NS, et al. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998;30:243–249.
- Kaufman D. Fungal infection in the very low birth weight infant. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:253–259.
- Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med.* 2001;345:1660–1666.
- Benjamin DK, DeLong E, Steinbach WJ, et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003; 112:543–547.
- Makhol IR, Sujoy P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B, in collaboration with the Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis.* 2005;40:218–224.

44. Rodriguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, et al. Candidemia in neonatal intensive care unit (NICU) patients. In: *44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 30–November 2, 2004, Washington, DC*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2004. Abstract M-1045.

## APPENDIX

Other members of the The Barcelona Candidemia Project Study Group are: Juliette Morgan, Scott K. Fridkin, Rana Hajjeh, Thomas Taylor (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA); Manel Almela, Francesc Marco Reverter, C. Melcion Soler (Microbiology Department, Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona, Spain); Josep Mensa (Internal Medicine Department, Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona, Spain); Josefina Ayats (Microbiology Department, Hospital Princeps d'Espanya, Bellvitge, Barcelona, Spain); Montserrat Gimenez (Microbiology Department, Hospital Germans Tries I Pujol, Badalona, Barcelona, Spain); Pere Saballs (Internal Medicine Department, Hospital del Mar,

Barcelona, Spain); Margarita Salvadó (Microbiology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain); Lluís Falgueras (Internal Medicine Department, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain); Marta de Ramon (Microbiology Department, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain); Maria Teresa Torroella (Microbiology Department, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain); Carles Alonso (Microbiology Department, Hospital Creu Roja, Hôpital de Llobregat, Barcelona, Spain); Montserrat Sierra (Microbiology Department, Hospital de Barcelona, Barcelona, Spain); Joaquín Martínez-Montauti (Internal Medicine Department, Hospital de Barcelona, Barcelona, Spain); María Antonia Morera (Microbiology Department, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain); Jordi de Otero (Internal Medicine Department, Hospital Creu Roja, Barcelona, Spain).

**Erratum to "A Modified Vaccine Reduces the Rate of Large Injection Site Reactions to the Preschool Booster Dose of Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis Vaccine."**

D. W. Scheifele et al.

*Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1059–1066.

On page 1061, the penultimate column of Table 1 was omitted. The corrected Table 1 reads:

**TABLE 1.** Demographic Features of Study Participants, by Center and Group

| Variable                | Total Enrollment | Vancouver   | Halifax     | DTaP       | Tdap       |
|-------------------------|------------------|-------------|-------------|------------|------------|
| Participants            | 290              | 155         | 135         | 145        | 145        |
| Mean age (yr)           | 4.3 ± 0.4*       | 4.5 ± 0.5†  | 4.0 ± 0.2†  | 4.3 ± 0.5  | 4.2 ± 0.4  |
| M:F ratio (%)           | 53:47            | 52:48       | 53:47       | 54:46      | 51:49      |
| Caucasian               | 224 (77.2)‡      | 99 (63.9)†  | 125 (92.6)† | 115 (79.3) | 109 (75.2) |
| Minor medical condition | 160 (55.2)       | 65 (41.9)†  | 95 (70.4)†  | 81 (55.9)  | 79 (54.5)  |
| Weight (kg)             | 19.5 ± 3.1       | 19.6 ± 3.3  | 19.5 ± 3.0  | 19.6 ± 3.1 | 19.5 ± 3.2 |
| Body mass index         | 16.1 ± 1.7       | 15.9 ± 1.6§ | 16.4 ± 1.7§ | 16.1 ± 1.7 | 16.1 ± 1.7 |

\*Mean ± SD.

†P < 0.01.

‡Numbers in parentheses, percent.

§P < 0.02.

**Running title:** *Candida parapsilosis* Bloodstream Infections

**Epidemiology, Risk Factors and Prognosis of *Candida parapsilosis* Bloodstream Infections: a Case-Control Study from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, 2002-2003**

Benito Almirante<sup>1\*</sup>, Dolors Rodríguez<sup>1</sup>, Manuel Cuenca-Estrella<sup>2</sup>, Manel Almela<sup>3</sup>, Ferran Sanchez<sup>4</sup>, Josefina Ayats<sup>5</sup>, Carles Alonso-Tarres<sup>6</sup>, Juan L. Rodriguez-Tudela<sup>2</sup>, Albert Pahissa<sup>1</sup>, and Barcelona Candidemia Project Study Group.

<sup>1</sup> Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Mycology Department, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>3</sup> Microbiology Department, Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Microbiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

<sup>5</sup> Microbiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>6</sup> Microbiology Department, Hospital General de L'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

**Key words:** candidemia, *Candida parapsilosis*, epidemiology, risk factors for candidemia, fluconazole resistance

\* Corresponding author:

Benito Almirante

Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron

Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

Phone: +34-93-2746090

Fax Number: +34-93-4282762

e-mail: balmirante@vhebron.net

---

## Abstract

*Candida parapsilosis* has emerged as an important yeast species causing fungaemia. We describe the incidence and epidemiology of *C. parapsilosis* fungaemia. Data from active population-based surveillance in Barcelona, Spain, during 1/02–12/03 were analyzed. We focused on 78 episodes of *C. parapsilosis* fungaemia and we compared them with 175 *C. albicans* controls. *C. parapsilosis* accounted for 23% of all fungaemias. Annual incidence was  $1/10^5$  population,  $1.2/10^4$  discharges and  $1.7/10^5$  patient-days. All the isolates (99%) but one was fluconazole-susceptible. Seventy-two (92%) were inpatient candidemias. Forty-two episodes (51%) were considered catheter-related fungaemia, 35 (45%) primary and 3 (4%) secondary. Risk factors for candidemia were vascular catheterization (97%), prior antibiotic (91%), parenteral nutrition (54%), prior surgery (46%), prior immunosuppressive therapy (38%), malignancy (27%), prior antifungal (26%), transplant recipient (16%), neutropenia (12%) and prior colonization (11%). Multivariate analysis of the differential characteristics showed that the factors which independently predicted the presence of *C. parapsilosis* fungaemia were neonate patients (odd ratio [OR], 7.5; 95% confidence interval [CI], 2.1 to 26.8;  $P=0.002$ ), transplant recipients (OR, 9.2; 95% CI, 1.9 to 43.3;  $P=0.005$ ), prior antifungal therapy (OR, 5.4; 95% CI, 1.8 to 15.9;  $P=0.002$ ), and received parenteral nutrition (OR, 2.2; 95% CI 1.09 to 4.6;  $P=0.028$ ). Overall mortality was lower than mortality associated with *C. albicans* candidemia (23% vs. 43%,  $P<0.01$ ).

In summary, *C. parapsilosis* was responsible of 23% of all candidemias, and was more frequent in neonates, in transplant recipients, and in patients who received parenteral nutrition or previous antifungal therapy mainly with fluconazole. Mortality was lower than mortality associated with *C. albicans* fungaemia.

The incidence of bloodstream infections caused by *Candida* progressively increased over the past two decades accounting for 8-10% of all nosocomial bloodstream infections (BSI) in the USA during the 1990s (10). Although *C. albicans* remains the most common fungal isolate from blood, longitudinal studies have detected a trend toward an increased prevalence of other *Candida* spp (24,35). Compared with the 1980s, a larger proportion of *Candida* BSI is now caused by *C. glabrata* in the USA (35), and by *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* in European, Canadian and Latin American hospitals (11,20,23).

This change in the most frequent cause of candidemia has been explained in part by the high affinity of *C. parapsilosis* for intravascular devices and parenteral nutrition (11,16,17,32,38) and their widespread use. The increasing use of antifungal agents to prevent infections caused by *Candida* in high-risk patients might also have favoured changes in the species causing infections (11). Nosocomial outbreaks of *C. parapsilosis* have also been described, and the hands of healthcare workers may be the predominant environmental source (4,6,7,9,16,19,27,38,39).

Because of this change and the importance of *C. parapsilosis* in our area we have focused on *C. parapsilosis* fungaemia by analyzing data from active population-based surveillance in Barcelona, Spain (2,8) to describe its prevalence. We compared all our *C. parapsilosis* patients with *C. albicans* fungaemia patients (controls) in order to identify the risk factors and the clinical characteristics of *C. parapsilosis* fungaemia.

---

## PATIENTS AND METHODS

**Data sources.** Prospective population-based surveillance for candidemia was conducted in 14 hospitals in Barcelona (Spain) during 2002-2003. Fourteen major institutions participated, ranging in size from 214 to 1,295 beds. Reporting of cases was laboratory based. Each episode of candidemia was reported to the study coordinator (DR) who visited the institutions to complete a standardized data collection form. Cases were defined as isolation of *Candida* spp. from the blood of a Barcelona resident. Candidemias that occurred more than 30 days after the initial case were considered new cases. Cases detected either prior to or within 2 days of hospital admission were considered outpatient acquired. We report here all cases of *C. parapsilosis* fungaemia. Cases of candidemia caused simultaneously by different species of *Candida* were excluded from the analysis, as we understand they constitute a different subgroup of patients.

**Definitions.** Cases occurring in the absence of an apparent portal of entry were classified as primary. A case was considered likely to be catheter-related when: (1) semi-quantitative culture of the catheter tip yielded more than 15 colony-forming units (cfu) of a *Candida* species; or, (2) simultaneous quantitative cultures of blood samples showed a ratio of  $\geq 5:1$  in cfu between blood samples obtained through the catheter and a peripheral vein (31). Secondary candidemias were defined as cases that occurred after a potential source of infection was identified. Such sources could be identified by a positive abdominal or urinary culture. We defined early mortality as death at 3-7 days after diagnosis and late mortality as death between days 8-30.

**Microbiological methods.** Detection of candidemia and species identification of isolates was performed at the participating laboratories according to their standard protocols. Isolates were sent to the Mycology Reference Laboratory (MRL), National Centre for Microbiology, Madrid, Spain for species confirmation and antifungal susceptibility testing. When MRL and submitting laboratory identifications differed, the MRL final identification was used for the purpose of this analysis. MICs of amphotericin B, itraconazole, voriconazole, caspofungine, fluconazole and 5-flucytosine were determined by the EUCAST broth microdilution method (30). Isolates were classified as susceptible or as showing decreased susceptibility. The latter category included the susceptible dose-dependent (SDD),

intermediate (relevant to 5-flucytosine) and resistant categories of the Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) (21).

**Statistical analysis.** Incidence rates were calculated using denominator data obtained from the 2001 local census. Hospital-specific incidence was calculated using denominators from individual hospital's data for total number of patients discharged and patient-days for 2002-2003. Overall incidence was calculated using denominators of summed discharges and patient-days to calculate pooled mean rates.

Statistical analysis was performed with the SPSS software package (version 12.0). Categorical variables are expressed as proportions (percentages) and numerical data as the mean ( $\pm$  SD), median and range. Chi-square test or Fisher's exact test (two-tailed) were used to compare categorical variables and the unpaired Student's t-test was used for continuous variables. Stepwise logistic multivariable analysis to identify differential characteristics of *C. parapsilosis* fungaemia was carried out. Variables with p value  $<0.1$  in the univariate analysis were included in the multivariate model. Statistical significance was set at  $p<0.05$ .

---

## RESULTS

**Prevalence of *C. parapsilosis* fungaemia.** Between 2002 and 2003 we detected 341 patients with *Candida* BSI in our prospective population-based surveillance. Four patients had a recurrent episode resulting in 345 total cases (175 corresponded to *C. albicans*, 78 to *C. parapsilosis*, 29 to *C. glabrata*, 34 to *C. tropicalis*, 12 to *C. krusei*, 6 polymicrobial candidemia and 11 other *Candida* spp.). Seventy-eight episodes of *C. parapsilosis* fungaemia in 76 patients were identified, resulting in 23% (78/345) of all candidemia episodes. The average annual incidence of *C. parapsilosis* fungaemia was one case per 100,000 inhabitants. Overall, the surveillance period included 647,498 hospital discharges and 4.7 million patient-days; the pooled mean rate of *C. parapsilosis* fungaemia for the 14 hospitals was 1.2 episodes per 10,000 discharges and 1.7 per 100,000 patients-days.

**Antifungal susceptibility in vitro.** The results of antifungal susceptibility testing are shown in Table 1. All isolates exhibited amphotericin B MICs under 0.5 µg/ml. All clinical strains were susceptible in vitro to itraconazole, voriconazole and 5-flucytosine. One out 78 *C. parapsilosis* isolates exhibited decreased susceptibility to fluconazole (MIC>16 µg/ml). MICs of caspofungin ranged between 0.12 and 2 µg/ml.

**Epidemiology and outcome.** Clinical characteristics of the patients with *C. parapsilosis* fungaemia are shown in Table 2. Fifty-five percent of the patients were male and median age was 36 years (range <1-80), with 28% of them with less than 1 year old. Among neonatal population (<3 months) *C. parapsilosis* was the most frequent isolate, accounting for 67% of the cases.

Seventy-three (92%) were inpatient candidemias (16 patients admitted in neonatal intensive care units, 15 in intensive care units, 11 in haematology-oncology departments, 9 in paediatrics wards, 9 in general surgery, and 13 in other medical wards), and five (8%) were considered outpatient acquired. With regard to the source of the fungaemia, 40 episodes (51%) were considered catheter-related candidemias, 35 (45%) primary candidemias and 3 (4%) secondary candidemias.

The more frequent risk factors associated with *C. parapsilosis* fungaemia were: iv lines at diagnosis (97% of episodes), prior antibiotic (91%), parenteral nutrition (54%), prior surgery (46%), prior immunosuppressive therapy (38%),

malignancy (27%), prior fluconazole (17%), prior amphotericin B (9%) (conventional amphotericin B in 3%, and amphotericin B lipid formulations in 6%), transplant recipient (16%), neutropenia (12%), and diabetes mellitus (9%). Prior colonization with *C. parapsilosis* was found in only 8 (10%) episodes with prior positive urine cultures in 5, positive skin cultures in 3, gastrointestinal colonization in 2 and positive tracheal aspirations in 2 (in 4 episodes colonization occurred at multiple sites).

Clinically, fever was present in all episodes, 8 (10%) patients developed renal failure and 17 (22%) presented with septic shock. Three patients had echocardiographically documented infective endocarditis, and endophthalmitis was diagnosed in two of them. One case of *C. parapsilosis* meningitis was diagnosed in a preterm neonate treated with parenteral hyperalimentation.

Seventy-one patients (91%) received systemic antifungal therapy for a median length of 17 days (range: 2-54 days). Seven patients were not treated with systemic antifungal, four of them died before blood culture results were available. Therapy consisted of fluconazole in 30 (38%) episodes, amphotericin B (conventional or lipidic formulations) in 24 (31%); and itraconazole, voriconazole and caspofungine in one case each. A combination of two antifungal drugs was used in 8 (10%) episodes and two antifungal drugs sequentially in 6 (8%).

Catheter removal was part of treatment in 67 (86%) of the candidemia episodes. Reasons for not removing were early death in 3 cases and effective antifungal therapy without catheter management in 3 cases. We do not know catheter management in 3 patients. Overall mortality was 18 patients (23%), with early mortality 5 (6%) and late mortality 13 (17%).

In order to identify risk factors and differential clinical characteristics for *C. parapsilosis* candidemia, we used cases of *C. albicans* as controls and compare the 78 *C. parapsilosis* episodes with the 175 *C. albicans* episodes, from the same population-based surveillance. The differences found in the univariate analysis are shown in Table 2. *C. parapsilosis* was more frequent among neonates (20% versus 4%, p<0.001) and in patients with intravenous lines (97% versus 86%, p=0.004). Vascular catheters were the most common source for *C. parapsilosis* fungaemias (51% versus 31%, p=0.003). Patients with *C. parapsilosis* had more commonly received antifungal agents before the fungaemia (26% versus 7%, p<0.001), were on parenteral nutrition (54% versus 33%, p=0.002), and had more commonly

undergone transplantation (16% versus 2%,  $p<0.01$ ). Early and overall mortality of *C. parapsilosis* fungaemia was lower than mortality associated with *C. albicans* fungaemia (6% versus 25% at day 7, and 23% versus 43% of overall mortality,  $p<0.01$  for both comparisons).

On the other hand, *C. albicans* was more frequent in the elderly population (54% versus 27%,  $p<0.001$ ), in diabetic patients (25% versus 9%,  $P=0.002$ ) and in patients previously colonized by the same *Candida* spp. (42% versus 10%,  $p<0.001$ ).

On multivariate analysis, the risk factors significantly associated with *C. parapsilosis* fungaemia, compared to that *C. albicans*, were neonate patients (odds ratio [OR], 7.5; 95% confidence interval [CI], 2.1 to 26.8;  $p=0.002$ ), transplant recipients (OR, 9.2; 95% CI, 1.9 to 43.3;  $p=0.005$ ), prior antifungal therapy (OR, 5.4; 95% CI, 1.8 to 15.9;  $p=0.002$ ), and received parenteral nutrition (OR, 2.2; 95% CI 1.09 to 4.6;  $p=0.028$ ). Previous colonization for the same specie of *Candida* (OR, 0.09; 95% CI, 0.03 to 0.26;  $p<0.001$ ) and early mortality (OR, 0.23; 95% CI, 0.07 to 0.72;  $p=0.012$ ), were significantly less frequent in *C. parapsilosis* fungaemia, compared with *C. albicans* fungaemia.

## DISCUSSION

The overall incidence of *C. parapsilosis* fungaemia in Barcelona is lower than in the United States (1 case per 100,000 population versus 1.3 cases per 100,000 population) (12) but is higher than in a recent report from Finland (0.3 cases per 100,000 population) (26). *C. parapsilosis* rates among hospitalized patients in this study (1.7 episodes per 100,000 patient-days) were lower than reported incidence rates from the United States (2 episodes per 100,000 patient-days) (12) but higher or similar to previously reported *C. parapsilosis* fungaemia rates for other European countries. These have ranged from 0.05 episodes per 100,000 patient-days in Swiss hospitals in 2000 (20), to 0.2 episodes per 100,000 patient-days in Norway in 1996 (34), 0.7 episodes per 100,000 patient-days in The Netherlands in 1995 (36), and 0.8 episodes per 100,000 patient-days in France in 1995 (28).

The prevalence of *C. parapsilosis* fungaemia has changed over the years and now, in some areas, *C. parapsilosis* is the second most common species found in patients with candidemia (2,8,23,32). The reasons for the rising incidence of *C. parapsilosis* candidemia are not completely known, although indwelling venous catheters and parenteral nutrition have been recognised as specific risk factors (1,7,11,16,17,18,37,38). Most experimental studies have indicated that the adherence of *C. parapsilosis* to acrylic is greater than that of *C. albicans* (11,38). The affinity of *C. parapsilosis* for foreign material is proved by infections related to peritoneal dialysis catheters (14) and prosthetic heart valves (9), possibly linked to the fact that adhesion (16,38) and biofilm formation (6,15) is especially important for *C. parapsilosis*. *C. parapsilosis* has shown to have a selective growth advantage in total parenteral nutrition solutions that promote the adhesion and growth of the yeast (11,16,37,38). Our findings agree with previous epidemiological studies showing that *C. parapsilosis* infections are more frequent in patients with intravenous lines, most of them on parenteral nutrition (54% vs. 33%,  $P<0.01$ ) and frequently the catheter is the portal of entry (54% vs. 31%,  $P<0.01$ ).

Our findings confirm the worldwide reports of low or negligible levels of fluconazole resistance in *C. parapsilosis* isolated from blood cultures (23,24,25). Nothing suggests that antifungal susceptibility should be routinely performed but

---

correct identification at species level of *Candida* isolates causing bloodstream infection is therapeutically significant in view of their distinct susceptibility profile.

The clinical conditions of our patients probably represent the overall spectrum of *C. parapsilosis* candidemia better than series from a single centre or an outbreak. When we compare patients with *C. parapsilosis* and *C. albicans*, the former ones are younger (20% vs. 4% among neonates while incidence among elderly people is 27% vs. 54%, p<0.001), had more commonly received previous antifungal (26% vs. 7%, p<0.001) and had received a transplant (16% vs. 2%, p<0.001). Other authors have described the predominance of *C. parapsilosis* in children (1,2,10,18,22). Although these observations remain unexplained, some investigations have suggested that the prevalence of *C. parapsilosis* in children may reflect the aggressive use of intravascular devices to treat neonates (22). Prevalence of *C. parapsilosis* fungaemia in neonates varied greatly, from less than 10% in small series in the 1980s and early 90s to rates around 50-60% in more recent series (5,29).

Whereas infections caused by *C. albicans* frequently arise from endogenous sources (frequently colonizes the gastrointestinal and genital mucosae), BSIs caused by *C. parapsilosis* are not generally associated with prior colonization. *C. parapsilosis* is often linked to an exogenous source (hands of healthcare providers) or can be part of the normal flora of the human skin, appearing to be directly introduced into the bloodstream (4,6,7,11,27,38). Exceptions to this are infants of very-low-birth weight in a neonatal intensive care unit where 5% could be colonized with *C. parapsilosis*, representing 18% of all colonizing strains of *Candida*. In neonatal population the prevalence of *C. parapsilosis* colonization has been described to be inversely proportional to birth weight (3,33). In our series 2 out of 16 (12%) neonates were previously colonized by *C. parapsilosis*. It represents a higher proportion of *C. parapsilosis* colonization than it has been previously described although we have not enough patients to get any conclusion.

A lower mortality associated with *C. parapsilosis* fungaemia than with bloodstream infection due to other *Candida* species has been confirmed in several studies (2,13,18,22,38). According to this, our data show a lower overall and early mortality in *C. parapsilosis* candidemia compared to *C. albicans* (23% vs. 43% overall and 6% vs. 25% at day 7, p<0.01). Late mortality did not significantly differ (17% versus 24% p=0.29), perhaps meaning the role of underlying diseases.

In conclusion, the results of this population-based surveillance study indicate that *C. parapsilosis* constitute 23% of all fungaemias in Barcelona, Spain. Risk factors associated with *C. parapsilosis* fungaemia, compared to that *C. albicans*, were neonate patients, transplant recipients, prior antifungal therapy and received parenteral nutrition. The majority of isolates were fluconazole susceptible, therefore this antifungal drug is a reasonable alternative for treatment of *C. parapsilosis* fungaemia. Early mortality related with *C. parapsilosis* fungaemia remains low.

### **The Barcelona Candidemia Project Study Group**

Other members of the group are: Anna M. Planes (Microbiology Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Jose Mensa (Infectious Diseases Department, Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona), Montserrat Gimenez (Microbiology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Pere Saballs (Infectious Diseases Department, Hospital del Mar, Barcelona), Margarita Salvado (Microbiology Department, Hospital del Mar, Barcelona), Amadeu Gene (Microbiology Department, Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat), Dionisia Fontanals (Microbiology Department, Hospital Parc Tauli, Sabadell), Mariona Xercavins (Microbiology Department, Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa), Lluis Falgueras (Internal Medicine Department, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Valles), Marta de Ramon (Microbiology Department, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Valles), Maria Teresa Torroella (Microbiology Department, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Valles), Montserrat Sierra (Microbiology Department, Hospital de Barcelona, Barcelona), Joaquin Martinez-Montauti (Internal Medicine Department, Hospital de Barcelona, Barcelona), Maria Antonia Morera (Microbiology Department, Hospital de Terrassa, Terrassa), Jordi de Otero (Internal Medicine Department, Hospital Dos de Maig, Barcelona).

### **ACKNOWLEDGMENTS**

This work was supported in part for research grants from Pfizer, Inc. and Gilead Sciences.

### **CONFLICT OF INTEREST STATEMENT**

There are no conflicts of interest for any authors. We have received support from research grants (Pfizer, Inc. and Gilead Sciences).

## REFERENCES

1. **Abi-Said, D., E. Anaissie, O. Uzum, I. Raad, H. Pinzcowski, and S. Vartivarian.** 1997. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin. Infect. Dis.* **24**:1122-1128.
2. **Almirante, B., D. Rodríguez, B.J. Park, M. Cuenca-Estrella, A.M. Planes, M. Almela, J. Mensa, F. Sanchez, J. Ayats, M. Gimenez, P. Saballs, S.K. Fridkin, J. Morgan, J.L. Rodriguez-Tudela, D.W. Warnock, A. Pahissa, and Barcelona Candidemia Project Study Group.** 2005. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream Infections: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J. Clin. Microbiol.* **43**:1829-1835.
3. **Baley, J.E., R.M. Kliegman, B. Boxerbaum, and A.A. Fanaroff.** 1986. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics.* **78**:225-232.
4. **Barchiesi, F., G. Caggiano, L. Falconi Di Francesco, M.T. Montagna, S. Barbuti, and G. Scalise.** 2004. Outbreak of fungaemia due to *Candida parapsilosis* in a pediatric oncology unit. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **49**:269-271.
5. **Benjamin, D.K., H. Garges, and W.J. Steinbach.** 2003. *Candida* bloodstream infections in neonates. *Semin. Perinatol.* **27**:375-383.
6. **Bonassoli, L.A., M. Bertoli, and T.I.E. Svidzinski.** 2005. High frequency of *Candida parapsilosis* on the hands of healthy hosts. *J. Hosp. Infect.* **59**:159-162.
7. **Clark, T.A., S.A. Slavinski, J. Morgan, T. Lott, B.A. Arthington-Skaggs, M.E. Brandt, R.M. Webb, M. Currier, R.H. Flowers, S.K. Fridkin, and R.A. Hajjeh.** 2004. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J. Clin. Microbiol.* **42**:4468-4472.
8. **Cuenca-Estrella, M., D. Rodríguez, B. Almirante, J. Morgan, A.M. Planes, M. Almela, J. Mensa, F. Sanchez, J. Ayats, M. Gimenez, M. Salvado, D.W. Warnock, A. Pahissa, J.L. Rodriguez-Tudela, and Barcelona Candidemia Project Study Group.** 2005. *In vitro* susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal

- agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**:194-199.
9. **Diekema, D.J., S.A. Messer, R.J. Hollis, R.P. Wenzel, and M.A. Pfaller.** 1997. An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **29**:147-153.
10. **Edmond, M.B., S.E. Wallace, D.K. McClish, M.A. Pfaller, R.N. Jones, and R.P. Wenzel.** 1999. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin. Infect. Dis.* **29**:239-244.
11. **Girmenia, C., P. Martino, F. De Bernadis, G. Gentile, M. Boccanera, M. Monaco, G. Antonucci, and A. Cassone.** 1996. Rising incidence of *Candida parapsilosis* fungemia in patients with haematologic malignancies: clinical aspects, predisposing factors and differential pathogenicity of the causative strains. *Clin. Infect. Dis.* **23**: 506-514.
12. **Hajjeh, R.A., A.N. Sofair, L.H. Harrison, G.M. Lyon, B.A. Arthington-Skaggs, S.A. Mirza, M. Phelan, J. Morgan, W. Lee-Yang, M.A. Ciblak, L.E. Benjamin, L.T. Sanza, S. Huie, S.F. Yeo, M.E. Brandt, and D.W. Warnock.** 2004. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J. Clin. Microbiol.* **42**:1519-1527.
13. **Horm, R., B. Wong, T.E. Kiehn, and D. Armstrong.** 1985. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev. Infect. Dis.* **7**:646-655.
14. **Kaitwatcharachai, C.** 2002. *Candida parapsilosis* peritonitis in patients on CAPD. *Mycopathologia.* **154**:181-184.
15. **Kuhn, D.M., J. Chandra, P.K. Mukherjee, and M.A. Ghannoum.** 2002. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infect. Immun.* **70**:878-888.
16. **Kuhn, D.M., P.K. Mukherjee, T.A. Clark, C. Pujol, J. Chandra, R.A. Hajjeh, D.W. Warnock, D.R. Soil, and M.A. Ghannoum.** 2004. *Candida parapsilosis* characterization in an outbreak setting. *Emerg. Infect. Dis.* **10**:1074-1081.
17. **Levin, A.S., S.F. Costa, N.S. Mussi, M. Basso, S.I. Sinto, C. Machado, D.C. Geiger, M.C. Villares, A.Z. Schreiber, A.A. Baron, and M.L.**

- Branchini.** 1998. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and hands of health care workers. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **30**:243-249.
18. **Levy, I., L.G. Rubin, S. Vasishtha, V. Tucci, and S.K. Sood.** 1998. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin. Infect. Dis.* **26**:1086-1088.
19. **Lupetti, A., A. Tavanti, P. Davini, E. Ghelardi, V. Corsini, I. Merusi, A. Boldrini, M. Campa, and S. Senesi.** 2002. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J. Clin. Microbiol.* **40**:2363-2369.
20. **Marchetti, O., J. Bille, U. Fluckiger, P. Eggimann, C. Ruef, J. Garbino, T. Calandra, M.P. Glauser, M.G. Tauber, D. Pittet, and Fungal Infection Network of Switzerland.** 2004. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin. Infect. Dis.* **38**:311-320.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard. Second Edition. Document M27-A2.* NCCLS, Wayne, PA, USA, 2002.
22. **Pappas, P.G., J.H. Rex, J. Lee, R.J. Hamill, R.A. Larsen, W. Powderly, C.A. Kauffman, N. Hyslop, J.E. Mangino, S. Chapman, H.W. Horowitz, J.E. Edwards, W.E. Dismukes, and NIAID Mycoses Study Group.** 2003. *A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalised adult and paediatric patients.* *Clin. Infect. Dis.* **37**:634-643.
23. **Pfaller, M.A., D.J. Diekema, R.N. Jones, H.S. Sader, A.C. Fluit, R.J. Hollis, S.A. Messer, and SENTRY Participant Group.** 2001. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J. Clin. Microbiol.* **39**:3254-3259.
24. **Pfaller, M.A., and D.J. Diekema.** 2002. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J. Clin. Microbiol.* **40**:3551-3557.

25. **Pfaller, M.A., and D.J. Diekema.** 2004. Twelve-years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. Clin. Microbiol. Infect. **10** (Suppl. 1):11-23.
26. **Poikonen, E., O. Lyytokainen, V.J. Anttila, and P. Ruutu.** 2003. Candidemia in Finland, 1995-1999. Emerg. Infect. Dis. **9**:985-990.
27. **Posteraro, B., S. Bruno, S. Boccia, A. Ruggiero, M. Sanguinetti, V. Romano Spica, G. Ricciardi, and G. Fadda.** 2004. *Candida parapsilosis* bloodstream infection in pediatric oncology units: results of an epidemiologic investigation. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. **25**:641-645.
28. **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.
29. **Rodriguez, D., B. Almirante, B.J. Park, M. Cuenca-Estrella, A.M. Planes, F. Sanchez, A. Gene, M. Xercavins, D. Fontanals, J.L. Rodríguez-Tudela, D. Warnock, A. Pahissa, and Barcelona Candidemia Project Study Group.** 2006. Candidemia in Neonatal Intensive Care Units - Barcelona, Spain. Pediatr. Infect. Dis. J. (in press).
30. **Rodriguez-Tudela, J.L., F. Barchiesi, J. Bille, E. Chryssanthou, M. Cuenca-Estrella, D. Denning, J.P. Donnelly, B. Dupont, W. Fegeler, C. Moore, M. Richardson, and P.E. Verweij.** 2003. Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. Clin. Microbiol. Infect. **9**:1-8.
31. **Safdar, N., J.P. Fine, and D.G. Maki.** 2005. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. Ann. Intern. Med. **142**:451-466.
32. **Safdar, A., D.S. Perlin, and D. Armstrong.** 2002. Hematogenous infections due to *Candida parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. **44**:11-16.
33. **Saiman, L., E. Ludington, J. Dawson, J.E. Patterson, S. Rangel-Frausto, R.T. Wiblin, H.M. Blumberg, M. Pfaller, M. Rinaldi, J.E. Edwards, R.P. Wenzel, W. Jarvis, and National Epidemiology of Mycoses Study**

- Group.** 2001. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **20**:1119-1124.
34. **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.
35. **Trick, W.E., S.K. Fridkin, J.R. Edwards, R.A. Hajjeh, R.P. Gaynes RP, and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals.** 2002. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin. Infect. Dis.* **35**:627-630.
36. **Voss, A., J.A. Kluytmans, J.G. Koeleman, L. Spanjaard, C.M. Vandenbroucke-Grauls, H.A. Verbrugh, M.C. Vos, A.Y. Weersink, J.A. Hoogkamp-Korstanje, and J.F. Meis.** 1996. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **15**:909-912.
37. **Weems, J.J. Jr, M.E. Chamberland, J. Ward, M. Willy, A.A. Padhye, and S.L. Solomon.** 1987. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *J. Clin. Microbiol.* **25**:1029-1032.
38. **Weems J.J. Jr.** 1992. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin. Infect. Dis.* **14**:756-766.
39. **Welbel, S.F., M.M. McNeil, R.J. Kuykendall, T.J. Lott, A. Pramanik, R. Silberman, A.D. Oberle, L.A. Bland, S. Aguero, M. Arduino, S. Crow, and W.R. Jarvis.** 1996. *Candida parapsilosis* bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: epidemiology and laboratory confirmation of a common source outbreak. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **15**:998-1002.

TABLE 1. Susceptibilities *in vitro* of *C. parapsilosis* bloodstream isolates to six antifungal agents (susceptibility data in µg/ml)

|                | Range     | Geometric mean | MIC90 |
|----------------|-----------|----------------|-------|
| Amphotericin B | 0.03-0.25 | 0.19           | 0.25  |
| Flucytosine    | 0.125-1   | 0.15           | 0.25  |
| Fluconazole    | 0.125->64 | 0.41           | 1     |
| Itraconazole   | 0.01-0.25 | 0.02           | 0.06  |
| Voriconazole   | 0.01-0.5  | 0.02           | 0.03  |
| Caspofungin    | 0.125-2   | 0.74           | 2     |

TABLE 2. Comparison of selected epidemiological characteristics and outcome of patients with *C. parapsilosis* and *C. albicans* fungaemia

| Variable                       | <i>C. parapsilosis</i><br>(n=78) | <i>C. albicans</i><br>(n=175) | P value |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------|
| Age (mean ± SD)                | 33.3 ± 30.1                      | 58.1 ± 24.0                   | <0.001  |
| Neonate (<3 months)            | 16 (20%)                         | 7 (4%)                        | <0.001  |
| Elderly (> 65 years)           | 21 (27%)                         | 95 (54%)                      | < 0.001 |
| Gender                         |                                  |                               |         |
| Male                           | 43 (55%)                         | 100 (57%)                     | NS      |
| Female                         | 35 (45%)                         | 75 (43%)                      |         |
| Portal of entry                |                                  |                               |         |
| Catheter origin                | 40 (51%)                         | 55 (31%)                      | 0.003   |
| Primary fungaemia              | 35 (45%)                         | 103 (59%)                     | 0.042   |
| Secondary fungaemia            | 3 (4%)                           | 17 (10%)                      | NS      |
| Underlying disease             |                                  |                               |         |
| Malignancy                     | 21 (27%)                         | 62 (35%)                      | NS      |
| Transplantation                | 12 (16%)                         | 3 (2%)                        | < 0.001 |
| Diabetes mellitus              | 7 (9%)                           | 44 (25%)                      | 0.002   |
| Risk factor                    |                                  |                               |         |
| Neutropenia                    | 9 (12%)                          | 11 (6%)                       | NS      |
| IV lines at diagnosis          | 76 (97%)                         | 149 (86%)                     | 0.004   |
| Parenteral nutrition           | 42 (54%)                         | 57 (33%)                      | 0.002   |
| Surgery (previous 3 months)    | 36 (46%)                         | 85 (49%)                      | NS      |
| Prior antibiotic therapy       | 70 (91%)                         | 157 (91%)                     | NS      |
| Immunosuppressive therapy      | 29 (38%)                         | 66 (38%)                      | NS      |
| Prior antifungal therapy       | 20 (26%)                         | 12 (7%)                       | < 0.001 |
| Corticosteroids                | 25 (32%)                         | 56 (32%)                      | NS      |
| Prior same <i>Candida</i> spp. | 8 (10%)                          | 74 (42%)                      | < 0.001 |
| colonization                   |                                  |                               |         |
| Overall mortality              | 18 (23%)                         | 75 (43%)                      | 0.003   |
| Early mortality (days 1-7)     | 5 (6%)                           | 43 (25%)                      | < 0.001 |
| Late mortality (days 8-30)     | 13 (17%)                         | 32 (24%)                      | NS      |

---

**Abstract Title:** Impact of Venous Catheter Removal in Patients with Candidemia  
**Topic:** M  
**Author Block:** D. RODRIGUEZ, B. ALMIRANTE, M. CUENCA-ESTRELLA, B. J. PARK, A. M. PLANES, J. MENSA, M. GIMENEZ, P. SABALLS, S. K. FRIDKIN, J. L. RODRIGUEZ-TUDELA, A. PAHISSA;  
Barcelona Candidemia Project, Barcelona, Spain.

**Presentation Number:** M-980

**Keywords:** Candidemia,catheter-related bloodstream infection,outcome

**Background:** Removal of central venous catheters (CVC) from candidemic patients is considered standard of care, although this practice is not always possible. We attempted to know the impact of prompt catheter removal on outcome by analyzing data from active population-based surveillance in Barcelona, Spain. **Methods:** Candidemic cases with venous catheters (VC) were identified during 1/02 - 12/03. Time to CVC removal was calculated using the date all VC were removed. Cases were defined as primary (PC) if they were catheter-related or had no identifiable source, or secondary (SC). Association of catheter removal to mortality was determined using univariate chi-squared analysis. **Results:** We identified 299 cases of candidemia with VC. At candidemia, 36% were in an ICU, 47% underwent surgery in the 3 previous months, and 37% had an underlying malignancy. Of the 299 cases, there were 347 total catheters; 220 (64%) of the catheters were non-tunneled CVC, 42 (12%) were peripherally inserted CVC, 28 (8%) were infusion ports, 8 (2%) were tunneled CVC, 3 (1%) were umbilical catheters, and 46 (13%) were peripheral VCs. 40% of VC were used for parenteral nutrition. Median time from candidemia to catheter removal was 1 d (range 0 - 28). *C. albicans* was the most frequent isolate (49%), followed by *C. parapsilosis* (25%), *C. tropicalis* (11%), *C. glabrata* (9%), *C. krusei* (4%) and other spp. (3%). The majority of cases were PC (n=278, 93%). Among PC, cases with catheter removal by day 3 post-candidemia had significantly lower 30-day mortality compared to those who did not (9% vs. 27%, p<0.01). This effect was also seen for cases with catheters removed at days 5 and 7 (12% vs. 37%, and 12% vs. 43%, respectively, p<0.01). **Conclusion:** Although several potential confounders exist, these data suggest early removal of catheters in PC patients may be associated with lower mortality. Further studies should focus on identifying which patients benefit most from early CVC removal.

**Commercial Relationship:** D. Rodriguez, None.

**“Impact of Central Venous Catheter Removal in Patients with Candidemia”**

Dolors Rodríguez, Benito Almirante, Manuel Cuenca-Estrella, Benjamin J. Park, Ana M. Planes, José Mensa, Montserrat Giménez, Pere Saballs, Scott K. Fridkin, Juan L. Rodríguez-Tudela, Albert Pahissa on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group.

Poster M-980. ICAAC 2005, Washington.

La retirada precoz de los CVC en los pacientes con candidemia es una medida recomendada en las guías terapéuticas, aunque esta actitud no ha sido demostrada de forma evidente (139,166). En el presente estudio nos propusimos estudiar el impacto sobre la mortalidad de la retirada precoz de los CVC en los pacientes con candidemia.

Consideramos válidos para su inclusión en el estudio aquellos pacientes que habían sido portadores de CVC durante al menos 24 horas antes del día en que se extrajeron los hemocultivos positivos para *Candida* spp. Los pacientes con múltiples CVCs se incluyeron si como consecuencia de la candidemia, estos catéteres fueron todos retirados de forma simultánea. La candidemia se clasificó como primaria si el foco de origen era un CVC o desconocido y secundaria el resto de casos. Definimos como candidemia originada en el CVC aquellos casos de fungemias en un paciente portador de un CVC con cultivo semicuantitativo positivo ( $\geq 15$  ufc/segmento del catéter) con aislamiento de la misma especie de *Candida*, que en sangre periférica o hemocultivos cuantitativos con aislamiento del mismo microorganismo con una diferencia de 5:1 entre la sangre obtenida de cualquiera de las luces de un CVC y la obtenida de una vena periférica (167,168). Se definió retirada precoz la efectuada en las primeras 48 horas posteriores al diagnóstico de

---

la candidemia. La existencia de un índice de riesgo APACHE II >18 en los pacientes ingresados en UCI fue considerada como enfermedad de base grave, mientras que otros pacientes hospitalizados con índice APACHE II menor o igual a 18 se clasificaron como categoría no grave. El punto final de evaluación fue la mortalidad entre los días 2 y 30 tras el diagnóstico de la candidemia, excluyéndose del análisis los fallecimientos de las primeras 48 horas ante la imposibilidad de clasificarlos correctamente como paciente con el catéter retirado o no retirado. No se incluyeron pacientes pediátricos por la ausencia de un índice validado de la gravedad de su enfermedad de base. Realizamos un estudio univariante y multivariante y unas curvas de supervivencia actuarial (curvas de Kaplan-Meier).

En nuestra serie, 302 (89%) pacientes eran portadores de un acceso venoso en el momento de la candidemia y de ellos en 271 (90%) eran CVC. Considerando los criterios de inclusión descritos, 265 pacientes portadores de CVC fueron incluidos y analizados.

La mayoría de los casos eran candidemias primarias (251[95%] de los 265); de ellas 106 (45%) se clasificaron como posiblemente originadas en el CVC, mientras que en 145 (55%) casos no se identificó el foco de origen. Las características de estos pacientes, estratificados según el tipo de candidemia, aparecen en la tabla 1.

En el momento de la candidemia el 40% de los pacientes estaban ingresados en UCI, 32% en áreas médicas, 19% en áreas quirúrgicas, 5% en áreas de pediatría y 4% eran pacientes en régimen de tratamiento ambulatorio. Los tipos de catéteres que llevaban los pacientes en el momento de la candidemia aparecen descritos en la tabla 2.

*C. albicans* fue la especie más frecuente (48%), seguida de *C. parapsilosis* (26%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (7%), *C. krusei* (4%) y otras especies (5%).

En total 24 (9%) pacientes fallecieron en las primeras 48 horas tras la candidemia y 82 (31%) fallecieron entre los días 2 y 30 después de la fungemia (Figura 1).

La mediana de tiempo entre el diagnóstico de la candidemia y la retirada de los CVCs fue de 1 día (límites de 0 a 29). En 122 (46%) casos el catéter fue retirado de forma precoz (Figura 2).

De los 265 pacientes, 194 se incluyeron en el estudio univariante y multivariante. Las razones para la exclusión de 71 casos fueron: 24 por fallecimiento del paciente en las primeras 48 horas, 48 por tratarse de pacientes pediátricos (dos de ellos fallecieron en las primeras 48 horas) y 1 por traslado del paciente a otro centro. Realizamos un análisis univariante y multivariante usando técnicas de regresión logística y ajustando por los posibles factores de confusión considerados significativos para determinar las características asociadas a mortalidad en los días 2-30 después de la candidemia. La retirada precoz de los catéteres no condicionó una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad en los pacientes con candidemia. La gravedad de la enfermedad de base se correlacionó con un aumento de la mortalidad (OR 6,4; IC95% 2,8-14,5), mientras que el origen en los CVC de la candidemia se identificó como un factor protector de la mortalidad (OR 0,4; IC95% 0,2-0,7).

En las curvas de Kaplan-Meier, realizadas para efectuar la comparación de la retirada precoz del CVC en relación con la ausencia de dicha retirada precoz y estratificando los casos por la gravedad de la enfermedad de base (figura 3) y por

el origen o no en un CVC de la candidemia, no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas (Figuras 3 y 4).

Tabla 1. Características epidemiológicas y evolutivas de los 265 pacientes con candidemia portadores de CVC.

| Características                                | Número (%)                            |                                   |                |                               |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------|-------------------------------|
|  | CP* no<br>originada en<br>CVC (n=145) | CP originada<br>en CVC<br>(n=106) | CS**<br>(n=14) | Todos<br>los casos<br>(n=265) |
|  |                                       |                                   |                |                               |
| Hombres  | 81 (56)                               | 61 (57)                           | 4 (64)         | 151 (57)                      |
| Neonatos                                       | 11 (8)                                | 8 (8)                             | 4 (29)         | 23 (9)                        |
| Comorbilidades                                 |                                       |                                   |                |                               |
| Enfermedad neoplásica                          | 58 (40)                               | 35 (33)                           | 7 (50)         | 100 (38)                      |
| Diabetes                                       | 28 (19)                               | 23 (22)                           | 3 (21)         | 54 (20)                       |
| Ingresados en UCI                              | 57 (39)                               | 36 (34)                           | 11 (79)        | 104 (40)                      |
| Cirugía en los últimos 3 meses                 | 56 (39)                               | 61 (58)                           | 9 (64)         | 126 (48)                      |
| Tratamiento antifúngico previo                 | 32 (22)                               | 17 (16)                           | 5 (36)         | 54 (20)                       |
| Tratamiento corticoideo previo                 | 49 (34)                               | 32 (30)                           | 3 (21)         | 84 (32)                       |
| Nutrición parenteral                           | 52 (36)                               | 62 (58)                           | 10 (71)        | 124 (47)                      |
| Especie de <i>Candida</i>                      |                                       |                                   |                |                               |
| <i>C. albicans</i>                             | 71 (49)                               | 52 (49)                           | 4 (29)         | 127 (48)                      |
| <i>C. glabrata</i>                             | 13 (9)                                | 2 (2)                             | 4 (29)         | 19 (7)                        |
| <i>C. tropicalis</i>                           | 19 (13)                               | 7 (6)                             | 1 (4)          | 27 (10)                       |
| <i>C. parapsilopsis</i>                        | 26 (18)                               | 40 (38)                           | 3 (21)         | 69 (26)                       |
| <i>C. krusei</i>                               | 7 (5)                                 | 2 (2)                             | 2 (14)         | 11 (4)                        |
| Otras especies                                 | 9 (6)                                 | 3 (3)                             | 0 (0)          | 12 (5)                        |
| Múltiples CVCs                                 | 17 (12)                               | 10 (9)                            | 2 (14)         | 29 (11)                       |
| CVC permanente                                 | 23 (16)                               | 13 (12)                           | 0 (0)          | 36 (14)                       |
| Retirada precoz CVC (primeras 48h)             | 48 (33)                               | 65 (61)                           | 9 (64)         | 122 (46)                      |
| Tratamiento antifúngico                        | 118 (81)                              | 101 (95)                          | 11 (79)        | 230 (87)                      |
| Infección diseminada                           | 6 (4)                                 | 4 (4)                             | 3 (21)         | 13 (5)                        |
| Enfermedad de base grave                       | 29 (19)                               | 13 (12)                           | 5 (36)         | 46 (17)                       |
| Mortalidad en los días 0-1 tras la candidemia  | 21 (14)                               | 2 (2)                             | 1 (7)          | 24 (9)                        |
| Mortalidad en los días 2-30 tras la candidemia | 53 (37)                               | 53 (37)                           | 7 (50)         | 82 (31)                       |

\* CP: Candidemia primaria    \*\*CS: Candidemia secundaria    CVC: Catéter venoso central

Tabla 2. Tipos de CVCs en los 265 pacientes incluidos en el estudio

| Tipo de CVC                             | Número (%) |
|---|------------|
| CVC transitorio                         |            |
| Catéter yugular                         | 46 (17)    |
| Catéter subclavia                       | 86 (32)    |
| Catéter femoral                         | 33 (12)    |
| CVC de inserción periférica (tipo drum) | 36 (14)    |
| CVC tunelizado (tipo Hickman®)          | 9 (3)      |
| CVC con reservorio (tipo Port-a-cath®)  | 24 (9)     |
| Pacientes con múltiples CVCs *          | 29 (11)    |
| Otros CVC                               | 2 (1)      |

CVC: Catéter venoso central

\* 3 pacientes con múltiples CVC eran portadores de un CVC permanente

Tabla 3. Análisis univariante de los factores asociados a la mortalidad entre los pacientes adultos portadores de CVC (n=194) en los días 2-30 después de la extracción de sangre para el primer hemocultivo positivo para *Candida* spp.

| Característica                        | Evolución en los días 2-30 después de la candidemia |                           |                |       |
|---------------------------------------|---|---------------------------|----------------|-------|
|                                       | Fallecidos<br>(n=74)                                | Supervivientes<br>(n=120) | RR (IC 95%)    | P     |
| Ingresados en UCI                     | 30 (41)   | 30 (25)                   | 1,3 (1,0 –1,8) | 0,02  |
| Enfermedad de base grave              | 28 (49)   | 11 (12)                   | 2,6 (1,5 –4,3) | <0,01 |
| Candidemia por <i>C. parapsilosis</i> | 8 (11)  | 33 (28)                   | 0,7 (0,6 –0,9) | <0,01 |
| Candidemia originada en CVC           | 20 (27)   | 63 (53)                   | 0,7 (0,5 –0,8) | <0,01 |
| Paciente con múltiples CVCs           | 13 (18)   | 8 (7)                     | 1,7 (1,0 –3,0) | 0,02  |
| Retirada precoz del CVC               | 37 (50)   | 62 (52)                   | 1,0 (0,8 –1,2) | 0,8   |
| Tratamiento con antifúngicos          | 67 (91)   | 113 (94)                  | 0,8 (0,5 –1,4) | 0,3   |

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

CVC: Catéter venoso central

RR (IC 95%): Risk ratio (intérvalo de confianza del 95%)

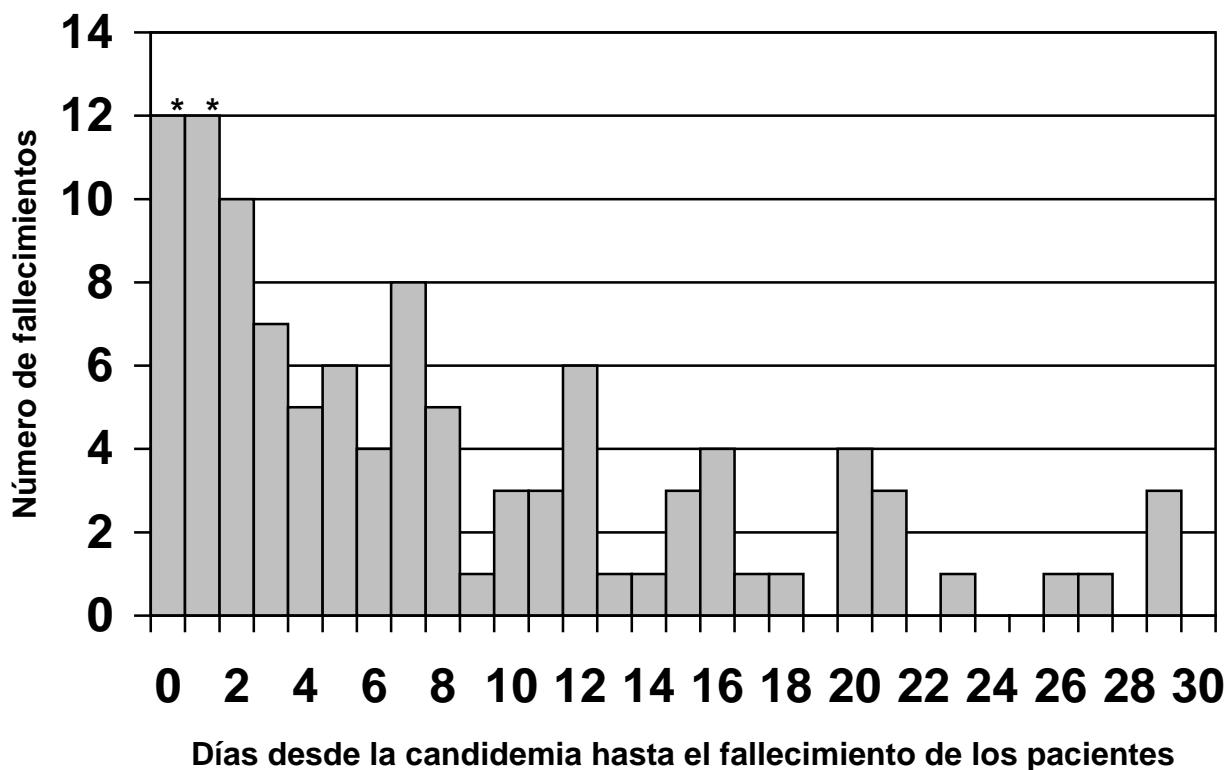
Tabla 4. Factores asociados con la mortalidad entre los pacientes adultos portadores de CVC (n=194) en los días 2-30 después de la candidemia.

| Característica              | OR (IC 95%)      |
|-----------------------------|------------------|
| Enfermedad de base grave    | 6,4 (2,8 – 14,5) |
| Candidemia originada en CVC | 0,4 (0,2 – 0,7)  |

Resultados tras ajustar por los posibles factores de confusión (gravedad de la enfermedad de base, ingreso en UCI, la existencia de enfermedad neoplásica, cirugía previa y presencia de un CVC permanente).

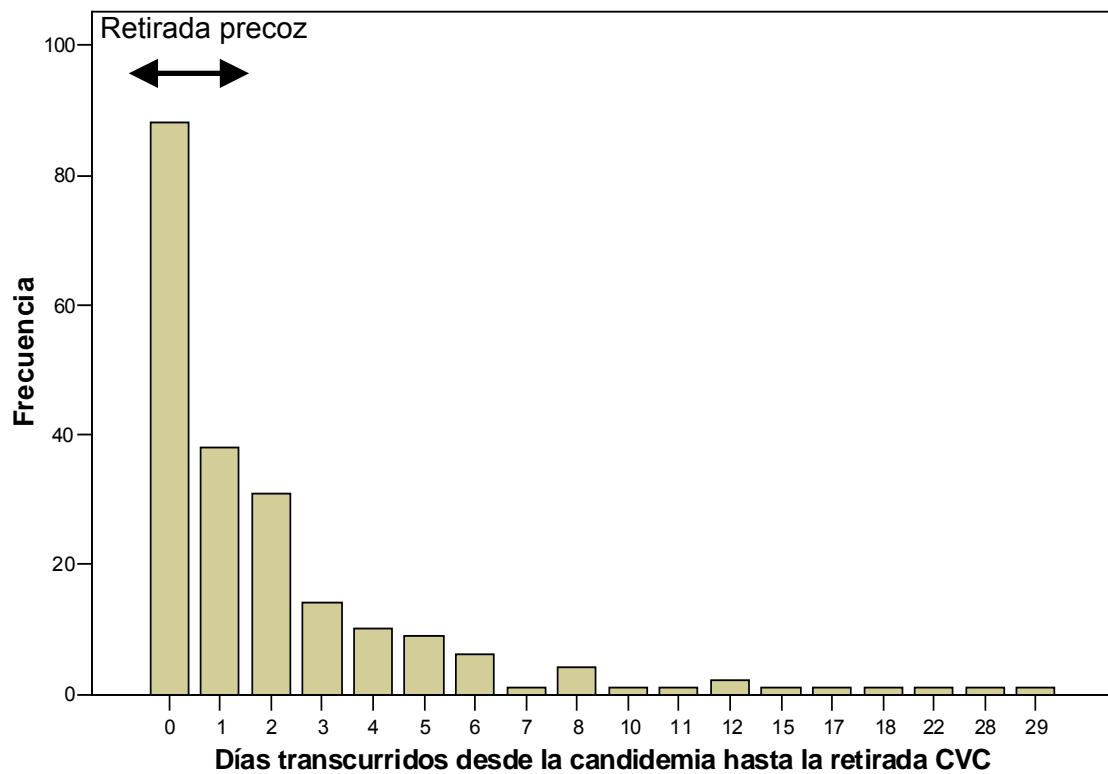
OR (IC 95%): Odds ratio (intérvalo de confianza del 95%)

Figura 1: Tiempo transcurrido desde la extracción de sangre para el primer hemocultivo positivo para *Candida* spp. hasta el fallecimiento del paciente.



\* \* Los 24 casos de fallecimiento en las primeras 48 horas se excluyeron del análisis ante la imposibilidad de clasificarlos correctamente como pacientes con el catéter retirado o no retirado.

Figura 2. Tiempo transcurrido desde la candidemia hasta la retirada del CVC.



CVC: Catéter venoso central

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier realizadas para comparar la retirada precoz del CVC versus la ausencia de retirada precoz y estratificado por gravedad de la enfermedad de base.

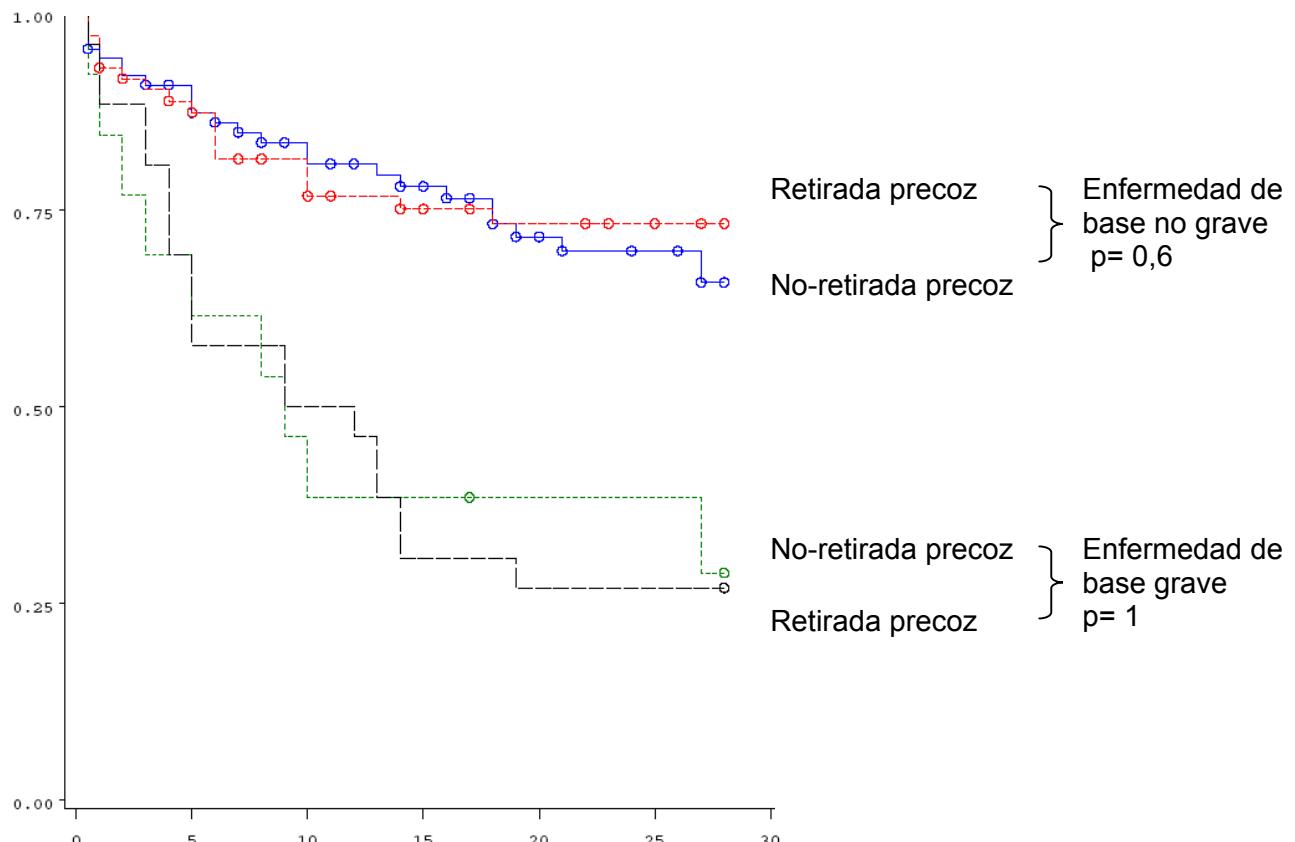
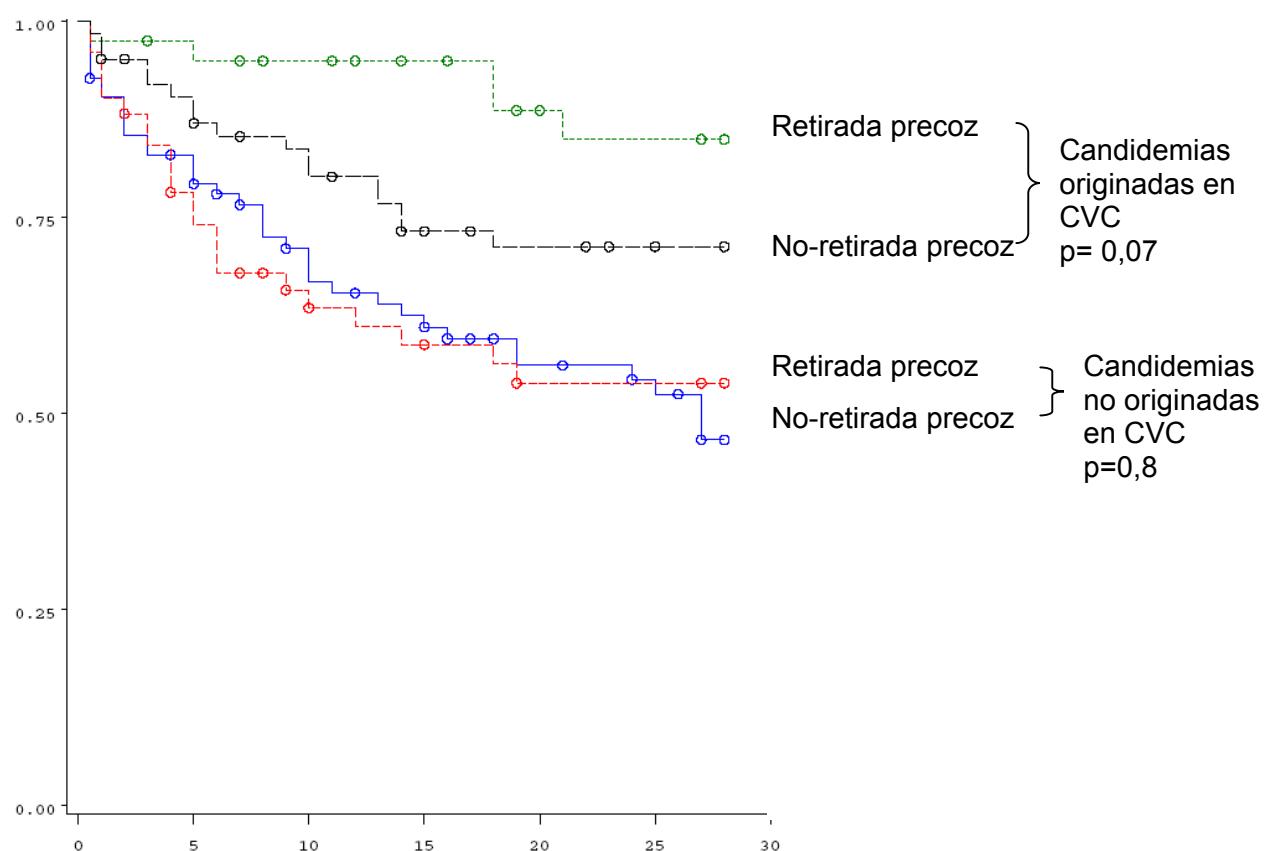


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier realizadas para comparar la retirada precoz del CVC versus la ausencia de retirada precoz y estratificado según si la candidemia fue originada en un CVC o no.



CVC: Catéter venoso central

## **6. Discusión**

**Descripción de la epidemiología de las candidemias en nuestro medio.****Factores de riesgo asociados a la mortalidad**

**"Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infections: results from a population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003".**

Benito Almirante, Dolors Rodríguez, Benjamin J. Park, Manuel Cuenca-Estrella, Ana M. Planes, Manuel Almela, José Mensa, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Montserrat Giménez, Pere Saballs, Scott K. Fridkin, Juliette Morgan, Juan L. Rodríguez-Tudela, David W. Warnock, Albert Pahissa and the Barcelona Candidemia Project Study Group.

*J Clin Microbiol* 2005;43:1829-1835

**6.1 Incidencia y datos demográficos**

Durante los años ochenta se describió un aumento de la tasa de candidemias en USA (11,169), de forma que *Candida* spp. se situó como el cuarto agente causante de hemocultivos positivos en infección de origen nosocomial, siendo responsable del 8-15% de los mismos (11-16). En 1989, casi el 80% de las candidemias eran causadas por *C. albicans* (129), pero durante la década de los 90 se observó un cambio epidemiológico, aumentando la candidemia por especies diferentes a *C. albicans*, especialmente por *C. glabrata* en USA y por *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* en Europa (1,13,16,17,28,103,128). Estos datos se obtuvieron procedentes de diversos estudios poblacionales realizados en dicho

---

país (1,2,6) y en Europa (32-41). Sobre los diferentes factores que han condicionado este cambio, se ha de destacar, además de la presión farmacológica realizada con la generalización del uso de fluconazol, otras variables como la edad del paciente, su ubicación, las enfermedades de base y el grado de cumplimiento de las políticas de antibióticos locales (104,121,127,132,133).

En España, la epidemiología de la fungemia por *Candida* spp. se conoce gracias a estudios realizados en diferentes centros (112,113) o basados en grupos seleccionados de pacientes (42,92,94,170). Existen dos estudios multicéntricos no poblacionales realizados en nuestro país, el estudio Sepsis Data realizado en 34 hospitales españoles (114), y un estudio europeo auspiciado por la European Confederation of Medical Mycology (115), en el que participaron otros cinco países. La ventaja de los estudios poblacionales, respecto a los realizados hasta el momento en nuestro país radica en que, al estar diseñados para detectar todas las candidemias incidentes en una población definida, permiten minimizar los sesgos de selección que ocurren cuando sólo participa un centro o un grupo de pacientes. De esta manera, puede realizarse una mejor descripción epidemiológica, así como estudiar con mayor precisión los factores de riesgo, la distribución por especies y las tasas de aparición de resistencias en una determinada área geográfica. Por estos motivos, hemos llevado a cabo el primer estudio poblacional realizado en España, centrado en el área de Barcelona.

La incidencia de la candidemia en Barcelona es menor a la descrita en USA (4,3 casos por 100.000 habitantes y año versus 6-10 casos por 100.000 habitantes y año) (1,2,6,132), aunque similar a la detectada en otros países europeos (36-41). La incidencia media agrupada de los 14 hospitales es de 0,53 casos/1.000 ingresos y 7,3 casos/100.000 estancias. En cuanto a la distribución por edades

vemos una mayor incidencia en niños menores de 1 año (38,8 casos por 100.000 habitantes) y en mayores de 65 años (12 casos por 100.000 habitantes), datos comparables a los obtenidos en los estudios estadounidenses (1,2,6). La mayor incidencia de candidemia entre pacientes de raza negra que se aprecia principalmente en los menores de 1 año en USA (1,2,6) no ha podido ser detectada en nuestro estudio ya que la distribución racial de nuestra población es totalmente diferente.

## 6.2 Epidemiología y factores de riesgo asociados a candidemia

En cuanto a la ubicación de los pacientes, un tercio (32%) estaban ingresados en servicios médicos, un tercio (33%) en UCI y el resto se distribuían entre servicios quirúrgicos (19%), pediatría (5%) y pacientes en régimen ambulatorio (11%). Esta distribución es similar a la de otros estudios, excepto en la tasa de candidemias extrahospitalarias, que en nuestro caso es menor a la descrita en USA (11% versus el 28%) (6). Un aumento en el porcentaje de fungemias por *Candida* spp. en pacientes no ingresados ya había sido detectado en 1992-93 por Kao et al (1) con un 8% de candidemias extrahospitalarias. Recientemente, Hajjeh et al (6) detectan hasta un 28% en los años 1998-2000. Esto podría atribuirse a un cambio en el manejo de los pacientes con mayor número de tratamientos en régimen ambulatorio (citostáticos, nutrición parenteral) que precisan de accesos vasculares centrales permanentes. Se ha de resaltar que sólo el 33% de nuestros casos ocurre en pacientes ingresados en UCI, apoyando el hecho de que existen diferentes grupos de pacientes diana a los que se asocia esta infección.

Al igual que en otros trabajos existentes, encontramos que en 60 casos (20%) la fungemia se asocia al aislamiento concomitante de una bacteria en el mismo hemocultivo (113,119). Estas bacteriemias están causadas principalmente por bacterias grampositivas (especies coagulasa negativo de *Staphylococcus* y *S. aureus*), aunque también se aíslan bacterias gramnegativas. Los factores múltiples que pueden contribuir al desarrollo de la sepsis en estos pacientes, pueden condicionar esta elevada frecuencia de infección polimicrobiana, con especies bacterianas y fúngicas simultáneas. El tratamiento agresivo de las infecciones bacterianas con antibióticos de amplio espectro puede favorecer por otro lado la colonización múltiple por *Candida* spp. y el paso desde las mucosas al torrente circulatorio.

La distribución de las enfermedades de base y los factores de riesgo en la población afecta es similar a las descritas en otros trabajos. Los factores de riesgo más comúnmente asociados a la candidemia son la presencia de catéteres endovasculares, la cirugía abdominal complicada (perforaciones, fallos de sutura), la nutrición parenteral, la hemodiálisis, el tratamiento con antibióticos o la ventilación mecánica durante un periodo de tiempo prolongado, la colonización por *Candida* spp. en dos o más localizaciones no invasivas y los estados de inmunodepresión (citostáticos y otros fármacos inmunosupresores, leucosis agudas u otras neoplasias hematológicas, tumores sólidos, enfermedad por VIH, etc.) (1-3,6,9,10,15,97-102,108,116,121,122). En el estudio de Kao et al (1) la existencia de una neoplasia fue la comorbilidad más frecuentemente hallada (26%), siendo una cuarta parte de los casos de origen hematológico. Otras factores relacionados son la diabetes, la insuficiencia renal, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el índice APACHE elevado y la bacteriemia asociada

---

a la fungemia (1,98,102). Los factores de riesgo observados en nuestra población son: ser portador de un catéter vascular en el momento de la fungemia en 302 casos (89%), haber recibido tratamiento antibiótico en 298 (88%), tratamiento inmunosupresor en 130 (39%) y/o antifúngico en 57 (17%), la cirugía previa en 157 (46%), la existencia de neoplasia en 123 (36%), el fallo renal en 117 (34%), la colonización previa por *Candida* spp. en 111 (33%), la diabetes en 69 (20%), la neutropenia en 38 (11%), ser receptor de un trasplante en 26 (8%) e infección por el VIH en 15 casos (4%). Una vez conocidos y definidos los factores de riesgo para esta patología los esfuerzos, tal y como proponen algunos autores (108,109), tendrían que ir encaminados hacia la identificación precoz de estos pacientes en riesgo de presentar candidemia y la instauración precoz de profilaxis antifúngica en casos seleccionados.

Respecto a la relación entre la candidemia y la infección por el VIH, Kao et al (1) describen una prevalencia de infección por el VIH del 10% en su población afecta de candidemia, posiblemente reflejo de la alta prevalencia de esta enfermedad en las áreas de estudio. La candidiasis diseminada había sido previamente descrita en niños afectos de infección por el VIH (91), pero raramente en adultos. Los factores de riesgo en este grupo de población posiblemente sean similares a los existentes en otros grupos de pacientes inmunodeprimidos (1,89), aunque quizás un mayor número de estos pacientes no estaban hospitalizados en el momento de la candidemia (1). En el estudio posterior de Hajjeh et al (6), la incidencia de infección por el VIH fue menor, de sólo el 8%. En nuestra cohorte sólo el 4% de los pacientes están afectos de infección por VIH, coexistiendo frecuentemente con otras enfermedades, como los linfomas, ya previamente descritas como factores predisponentes de fungemias.

En nuestra serie, 302 pacientes (89%) eran portadores de un catéter venoso en el momento de la candidemia, de los que 125 (40%) eran utilizados para administrar nutrición parenteral. La mediana de tiempo transcurrido desde la inserción del catéter hasta la candidemia fue de 13 días (límites 1-1160). En 230 pacientes (76%), la retirada del catéter formó parte del tratamiento de la candidemia. En 188 casos (81,7%) la punta del catéter fue cultivada y en 108 (57,4%) de ellos los cultivos fueron positivos para la misma especie de *Candida*, considerándose en estos casos el catéter como el presunto foco de la candidemia. Aunque en la mayoría de los pacientes no neutropénicos y portadores de catéter endovascular, éste fue presumiblemente el foco de la candidemia, ello no ha podido ser demostrado en muchos casos por no realizarse de manera sistemática el estudio del mismo. *Candida spp.* tiene la capacidad de producir factores de virulencia, como proteinasas y fosfolipasas específicas de especie, que aumentan la posibilidad de colonizar mucosas o biomateriales como los catéteres vasculares y, a partir de aquí, ocasionar una diseminación al torrente circulatorio, bien sea por alteraciones de dichas membranas o de forma directa en el caso de los catéteres (99). Se especula que la contaminación de la piel próxima al sitio de inserción del catéter podría favorecer su colonización, la producción de biocapas y la posterior candidemia (171,172).

### 6.3 Manifestaciones clínicas y evolución

Las manifestaciones clínicas de la candidemia son poco específicas. Todos los pacientes presentaron fiebre, el 26% desarrollaron shock asociado a la candidemia y el 19% presentaron insuficiencia renal aguda. El 80% de los enfermos recibieron tratamiento antifúngico para la candidemia. De los 55

pacientes que no fueron tratados con antifúngicos, 29 (53%) fallecieron en las primeras 48 horas tras la extracción de sangre de los hemocultivos y antes de conocerse su resultado. La mortalidad global a los 30 días fue de 150 casos (44%) y 74 (22%) de ellos murieron en la primera semana del diagnóstico de la candidemia. La mortalidad descrita en nuestra serie, tanto a los 7 como a los 30 días, es similar a la referida en otros trabajos (1,2,6,9,32-41). La tasa de mortalidad varía según la especie considerada, así *C. parapsilosis* se asocia con una menor mortalidad que las candidemias causadas por otras especies (23% *versus* 43% en las candidemias por *C. albicans*,  $p<0,001$ ). Este hecho también ha sido descrito por otros autores que han comprobado una mortalidad asociada a la fungemia por esta especie situada entre el 8 y el 24% (45,137,148).

En nuestro estudio 200 pacientes (58%) fueron evaluados para descartar enfermedad metastásica, que se confirmó en 21 (10%) de ellos, siendo por orden de frecuencia: 6 cardíacas, 4 renales, 4 hepáticas y 3 retinianas. Se ha de indicar que ante la existencia de fungemia se ha de realizar sistemáticamente la búsqueda de focos metastásicos oculares y de otras localizaciones, dado que su existencia obligaría a la prolongación del tratamiento antifúngico en dichos pacientes (105,173-175).

#### **6.4 Factores de riesgo asociados con la mortalidad**

Uno de los objetivos de nuestro trabajo fue analizar los factores de riesgo asociados a mortalidad precoz (entre el día 3 y 7) y tardía (entre los días 8 y 30). Se excluyó la mortalidad de las primeras 48 horas por asunción de que es el tiempo necesario para que el facultativo disponga del resultado de los hemocultivos. Asimismo se realizó una estimación de la gravedad de la patología

---

de base del paciente y su relación con la mortalidad. Para ello, se establecieron tres categorías entre los casos de pacientes adultos: pacientes ingresados en UCI y con un índice APACHE II mayor de 20 (grave), otros pacientes hospitalizados con índice APACHE II menor o igual a 20 o con cualquier índice de Karnofsky (moderada) y finalmente los pacientes con candidemia extrahospitalaria (leve). Se pudo realizar una estimación de la gravedad de su patología de base en 215 de 289 pacientes (74,4%), no siendo posible efectuarla en los pacientes pediátricos por no ser en ellos aplicable este índice de gravedad.

En el análisis univariante, los siguientes factores se asociaron de manera significativa a la mortalidad precoz: la existencia de shock, el fallo renal, la categoría grave respecto a la patología de base, la intubación orotraqueal, la edad mayor de 65 años, la neutropenia y la presencia de bacteriemia concomitante. En el análisis multivariante, ajustado por la gravedad de la patología de base, la presencia de una neoplasia hematológica se asoció a un mayor riesgo de mortalidad, mientras que haber recibido tratamiento antifúngico adecuado y la retirada del catéter endovascular resultaron factores protectores de la mortalidad.

En cuanto a los factores de riesgo de mortalidad tardía, en el análisis multivariante la intubación orotraqueal se asoció a mayor mortalidad, mientras que haber recibido tratamiento adecuado (entendido como tratamiento antifúngico correcto al menos durante 5 días y retirada del catéter si lo hubiere) se asoció a mayor supervivencia.

Los factores hallados como significativamente asociados con una mayor mortalidad de los pacientes con candidemia, tanto precoz como tardía, están relacionados con la enfermedad de base de los mismos y su gravedad y por tanto son difícilmente modificables. Sin embargo, los factores asociados a una

disminución de la mortalidad están relacionados con el manejo clínico del paciente y sí son modificables. La retirada sistemática del catéter endovascular en los pacientes afectos de candidemia es un tema controvertido (105,160). Si la candidemia se produce como consecuencia de la colonización del catéter intravenoso su retirada será obligada ya que este actitud esta relacionada con una disminución de la mortalidad (36,39,73,176,177). Sin embargo, existen dudas del beneficio de esta medida en los pacientes neutropénicos y en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. En ellos, el origen de la candidemia puede ser endógeno (por traslocación intestinal) e intervienen una serie de factores que facilitan la infección del catéter, como son el trauma local y el uso de nutrición parenteral y de antibióticos de amplio espectro (92,99,171). En una revisión de la literatura realizada por Nucci et al (160) se concluye que pese a que la retirada del catéter reduce posiblemente la tasa de complicaciones (incluida la mortalidad) asociada a la fungemia, no existe evidencia científica suficiente para indicar esta práctica de forma generalizada. De igual manera, la utilización adecuada y precoz del tratamiento con antifúngicos en los pacientes con candidemia puede contribuir a la mejoría de su pronóstico.

## 6.5 Distribución por especies y características diferenciales entre las mismas

En los 345 episodios de candidemia se detectaron 351 aislados. La especie más frecuente fue *C. albicans* (51%), seguida por *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (9%) y *C. krusei* (4%). Otras especies poco frecuentes fueron aisladas en 11 (3%) casos. Esta distribución por especies es similar a la reportada en otros estudios europeos (36,38,112). *C. glabrata*, que en

---

nuestro estudio es la cuarta en frecuencia, en los trabajos realizados en USA queda situada en segundo lugar, con unas tasas que varían entre el 18 y el 21% (1,6,17,92,96). En Europa, la situación varía según los países y mientras que en Suiza *C. glabrata* queda situada en segundo lugar (40) en la mayoría de países este lugar es ocupado por *C. parapsilosis*, que representa entre el 19 y el 22% de los aislados (36,38).

En 6 pacientes se aislaron 2 especies diferentes en el mismo hemocultivo. La fungemia por múltiples especies de *Candida*, de forma simultánea, puede constituir entre un 2 y un 10% de los casos en las grandes series (56,76,95,143,144). Nosotros observamos 6 casos de candidemia con más de una especie de *Candida* aislada simultáneamente, lo que constituye el 2% de la serie. Respecto a este hecho destaca un estudio de casos y controles publicado recientemente por Boktour et al (79), en el que se identifica como factores de riesgo asociados a candidemia por múltiples especies la presencia de leucemia, la neutropenia prolongada y la administración de quimioterapia en el mes previo a la infección. Los pacientes con candidemia por más de una especie de forma simultánea suelen tener un índice APACHE más elevado y frecuentemente han recibido tratamiento profiláctico con fluconazol (79). Las especies de *Candida* implicadas con más frecuencia son *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis* y las asociaciones más frecuentes son: *C. albicans* y *C. glabrata*, *C. albicans* y *C. tropicalis* y *C. albicans* y *C. parapsilosis* (79).

La especie de *Candida* aislada en los hemocultivos determina la existencia de una serie de factores relacionados. Así, *C. parapsilosis* es más frecuente en la población pediátrica y neonatal, se asocia a menudo con su origen en los catéteres vasculares y tiene una mortalidad inferior a otras especies de *Candida*.

La alta incidencia de *C. parapsilosis* entre la población pediátrica ha sido también descrita en otros estudios epidemiológicos (1,6,42,45,55,127,133). La asociación de *C. parapsilosis* con la candidemia relacionada con catéter puede explicarse por la especial afinidad de esta especie al material sintético y su papel como colonizadora de la piel, tanto de los pacientes como del personal sanitario (61,119,135-137). Pese a ello, en estudios previos *C. albicans* y *C. tropicalis* también habían sido descritas como las especies predominantes en la fungemia relacionada con catéter (82,83). Respecto a la menor mortalidad asociada a candidemia por *C. parapsilosis*, existen trabajos que confirman este hecho (45,137,138), tal y como ha sido previamente discutido, mientras que la candidemia por *C. albicans* y por *C. glabrata* se asocian a un peor pronóstico (113).

Las candidemias por *C. krusei* o *C. tropicalis* se observan frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas o con neutropenia, como ha sido observado en numerosos estudios (1-5,11-13,17-20,121).

La candidemia por *C. albicans* es significativamente más frecuente en los pacientes previamente colonizados por esta especie y en los que han recibido tratamiento previo con antibióticos. El papel de la colonización previa es un tema ampliamente discutido y se acepta que la colonización en dos localizaciones no invasivas es motivo para iniciar tratamiento profiláctico en aquellos pacientes de alto riesgo (74,99,121,123,126,139). La presión antibiótica previa permite seleccionar especies de *Candida* capaces de causar fungemia por traslocación intestinal, siendo este un claro factor de riesgo de candidemia (9,99,121,122,171). Aunque potencialmente cualquier antibiótico puede actuar en este sentido, parece ser que este efecto es más pronunciado en el caso de las cefalosporinas y de

---

antibióticos con efecto anaerobicida. Asimismo, cuanto mayor es el espectro antibacteriano y más prolongada es la presión antibótica el riesgo de candidemia es superior (99).

Los pacientes con antecedentes de tratamiento previo con azoles tienen un riesgo aumentado de presentar una candidemia por especies diferentes a *C. albicans* y *C. parapsilosis*. Aunque la mutación de cepas sensibles a resistentes no es frecuente durante la relativa corta duración de los tratamientos antifúngicos (84,178), la selección de cepas con tasas elevadas de resistencias a los azoles (*C. glabrata* y *C. krusei*) ha sido comunicada (85,86,121) y su aparición es motivo de preocupación. El tratamiento antifúngico previo y la neutropenia prolongada se asocian a un mayor riesgo de candidemia por dichas especies (75,114,129,179). La utilización del fluconazol como profilaxis protege frente a las infecciones producidas por *C. albicans* y *C. tropicalis*, aunque no queda demostrada su efectividad en cuanto a la reducción de la mortalidad y además podría favorecer la adquisición de infecciones por otras especies de *Candida* con sensibilidad disminuida al fluconazol (76,110,121,144,180-182).

Respecto a *C. glabrata*, diversos trabajos destacan el hecho de que su frecuencia aumenta con la edad del paciente (87,114,119,129,170), lo que puede ir unido a una mayor presión farmacológica o un mayor número de enfermedades de base. También se ha demostrado un aumento de la colonización mucosa por esta especie en la población anciana (183). En nuestra serie *C. glabrata* constituye el 9% de los aislados. El 52% de los pacientes eran mayores de 65 años. La importancia creciente de *C. glabrata* en la población anciana obliga a considerar la posibilidad de tratar empíricamente con dosis más altas de fluconazol o con

---

anfotericina B la candidemia en estos pacientes y a valorar otras opciones terapéuticas como las equinocandinas (139,156,157,183-187).

## 6.6 Análisis microbiológico de las cepas recogidas. Patrones de susceptibilidad a los diferentes antifúngicos

**"In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: result from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003"**

Manuel Cuenca-Estrella, Dolores Rodríguez, Benito Almirante, Juliette Morgan, Ana María Planes, Manel Almela, José Mensa, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Montserrat Giménez, Margarita Salvadó, David W. Warnock, Albert Pahissa and Juan L. Rodríguez-Tudela on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study group.

*J Antimicrob Chemother* 2005;55:194-199.

En los 351 aislados de nuestro estudio se determinó la sensibilidad *in vitro* a anfotericina B, 5-flucitosina, fluconazol, itraconazol, voriconazol y caspofungina.

Las CMIs para anfotericina B variaron entre 0,03 y 0,5 mg/L, resultados que concuerdan con los de otros estudios europeos (33,39). Los aislados de *C. krusei* mostraron las CMI más altas para anfotericina B ( $\text{CMI}_{90}$  0,5 mg/L), hecho también descrito en estudios previos (1,6,16,154).

Las CMIs para 5-fluorocitosina oscilaron entre 0,125 y 4 mg/L, con  $\text{CMI}_{90}$  superior 0,5 mg/L en el 10% de los aislados. Los aislados de *C. krusei* mostraron

las CMIs más altas para 5-flucitosina ( $\text{CMI}_{90}$  4 mg/L). Pfaller et al (154) publicaron un estudio sobre la actividad *in vitro* de más 8.000 aislados de *Candida* spp. procedentes de hemocultivos y otros cultivos estériles de 200 hospitales de diferentes países. Sólo el 3% de cepas de *C. albicans* y el 1% de cepas de *C. glabrata* fueron resistentes *in vitro* a este fármaco ( $\text{CMI}_{90} \geq 32\text{mg/L}$ ). En su estudio, Hajjeh et al (6) comunican el hecho de que el 5% y el 4,3% de los aislados de *C. krusei* y *C. albicans*, respectivamente, son resistentes a 5-flucitosina, mientras que en *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* se detectan menos del 1% de resistencias a este antifúngico. Ningún aislado de *C. glabrata* es resistente a 5-flucitosina. Nuestros resultados de nuevo coinciden con los publicados previamente (6,33,39,154).

El uso generalizado de fluconazol para el tratamiento y la profilaxis de la fungemia por *Candida* spp. ocasionó preocupación por la posibilidad de aparición de resistencias en *C. albicans* y otras especies sensibles. Aunque diferentes estudios han descartado este hecho, reflejando una tendencia al mantenimiento de las tasas de aislados sensibles a fluconazol (132,145-147), sí se ha apreciado un ligero aumento de la detección de aislados resistentes en pacientes de ciertas áreas hospitalarias. Así, Hazen et al (131) detectan en la UCI neonatal una tasa de hasta el 3% de aislados de *C. albicans* resistentes a fluconazol y también una tasa más alta de *C. glabrata* resistentes al mismo. En nuestro estudio, fluconazol, itraconazol y voriconazol mostraron una buena actividad frente a la mayoría de los aislados. La prevalencia global de resistencia al fluconazol ( $\text{CMI}_{90} \geq 64\text{ mg/L}$ ) fue baja (1.7%) e inexistente para *C. albicans*. Un total de 24 aislados (7%) presentaron sensibilidad disminuida a fluconazol ( $\text{CMI}_{90} \geq 16\text{ mg/L}$ ). Seis aislados fueron clasificados como resistentes a fluconazol ( $\text{CMI}_{90} \geq 64\text{ mg/L}$ ) y 18 como S-DD ( $\text{CMI}_{90} 16-32\text{ mg/L}$ ). La distribución por especies de las cepas resistentes a

---

fluconazol fue la siguiente: *C. krusei* (14 aislados), *C. glabrata* (6), *C. parapsilosis* (1), *C. tropicalis* (1), *C. inconspicua* (1) y *C. norvegensis* (1).

Nuestros resultados concuerdan con los comunicados en la literatura. Así, Hajjeh et al (6) publican en su estudio una baja proporción de cepas resistentes a fluconazol causantes de candidemia, al igual que Pfaller et al (17,147,185). *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, que constituyen aproximadamente el 78% de los aislados, suelen ser muy sensibles a fluconazol, con unas tasas de resistencia inferior al 5% (17,127,132,133,147). Estos hallazgos tienen una importante implicación en el manejo clínico de las infecciones por *Candida*, ya que el fluconazol es el fármaco utilizado para el tratamiento de la candidemia no complicada. Las bajas tasas de resistencia a fluconazol de estas especies apoya el hecho de que no sea necesario estudiar de forma rutinaria la sensibilidad *in vitro* a los diferentes antifúngicos en las candidemias por *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Sin embargo, sí deberá considerarse en aquellos casos en los que fracase el tratamiento inicial, en las candidemias "de brecha" o en pacientes que hayan sido tratados previamente, de forma empírica o profiláctica, con fluconazol. Respecto a *C. glabrata*, aunque 25 de los 31 aislados fueron clasificados como sensibles a fluconazol, éstos presentaban una CMI<sub>90</sub> de 2-8 mg/L. Estos datos también concuerdan con un estudio reciente publicado por Pfaller M et al (149), en el que se estudió la sensibilidad de *C. glabrata* a 7 antifúngicos en 19 centros europeos, en el que se comprueba una tasa del 5% de resistencias a fluconazol. En cuanto a *C. krusei*, todos los aislados mostraron sensibilidad disminuida a fluconazol, hecho característico de esta especie.

En cuanto a itraconazol, se detectó una CMI<sub>90</sub> ≥ 0,25 mg/L en el 12% de los aislados (43/351); 34 fueron clasificados como S-DD (CMI<sub>90</sub> 0,25-0,5 mg/L) y 9

---

como resistentes ( $\text{CMI}_{90} \geq 1\text{mg/L}$ ). Estas tasas han sido publicadas en otros estudios (17,26). La mayoría de los aislados con CMIs para fluconazol  $\geq 16\text{ mg/L}$ , mostraron una sensibilidad disminuida a itraconazol.

Aunque no se han establecido hasta el momento los puntos de corte para los nuevos triazoles, como voriconazol o posaconazol, y para las equinocandinas, tanto voriconazol como caspofungina fueron activos *in vitro* para la mayoría de aislados de nuestro estudio, incluso para aquellos resistentes a fluconazol. Sólo 3 aislados (1 *C. tropicalis*, 1 *C. glabrata* y 1 *C. krusei*) mostraron una CMI a voriconazol  $\geq 1\text{ mg/L}$ . De todas maneras, tal y como ya ha sido referido previamente, la actividad de voriconazol está disminuida en aquellos aislados que presentan sensibilidad disminuida a fluconazol y/o itraconazol (142,147,148,151). En el caso de caspofungina, nuestros resultados son similares a los de Pfaller et al (186), que de los 351 aislados de *Candida* spp. resistentes a fluconazol, el 99% eran inhibidos por caspofungina, con una  $\text{CMI}_{90} \leq 2\text{mg/L}$ . En nuestro estudio las CMIs para caspofungina oscilaron entre 0,06 y 2 mg/L con 19 aislados (5,4%) con  $\text{CMI}_{90} \geq 1\text{mg/L}$ . La sensibilidad *in vitro* de nuestros aislados a otras equinocandinas, como micafungina y anidulafungina, no ha sido estudiada aunque recientemente han sido publicados diferentes trabajos que muestran su utilidad especialmente ante *C. albicans* y *C. glabrata*, mientras que *C. parapsilosis* muestra una sensibilidad disminuida, al igual que ocurre con caspofungina (156,157).

En 16 casos se obtuvieron aislados repetidos en pacientes con candidemia persistente. Aunque estos pacientes estaban siendo tratados con antifúngicos (principalmente fluconazol), no se detectó diferencias estadísticamente significativas entre las sensibilidades *in vitro* del primer aislado y los sucesivos.

---

## 6.7 Descripción de la candidemia en un grupo de riesgo. Candidemia neonatal

### "Candidemia in Neonatal Intensive Care Units Barcelona, Spain"

Dolors Rodríguez, Benito Almirante, Benjamín J. Park, Manuel Cuenca-Estrella, Ana M. Planes, Ferran Sánchez, Amadeu Gene, Mariona Xercavins, Dionisia Fontanals, Juan L. Rodríguez-Tudela, David W Warnock, Albert Pahissa, on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group.

*Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:224-229

Las infecciones por *Candida* spp. constituyen una causa importante de morbilidad en los pacientes ingresados en las UCIs neonatales. La mortalidad global atribuida a la candidemia en estos pacientes varía entre el 5 y alrededor del 50%, según las series (42-60), y representa la tercera causa más frecuente de sepsis a partir del tercer día de ingreso en dichas unidades (70). En éste trabajo se analizan 24 casos de candidemia en pacientes ingresados en las UCIs neonatales existentes en 5 de los hospitales incluidos en el estudio.

La incidencia de candidemia en la población neonatal es de 32,6 casos por 100.000 recién nacidos vivos, 1,1 por 100 altas en UCI neonatal y 1,08 por 1.000 estancias. Estas cifras son comparables a las observadas en las UCIs neonatales de USA, donde la incidencia de candidemia es de 10 casos por 1.000 altas y 10 casos por 10.000 pacientes (B. J. Park, CDC comunicación personal).

En estos pacientes convergen un serie de factores de riesgo que favorecen la infección fúngica. Así, como factores intrínsecos destacamos la edad gestacional menor a 30 semanas y el bajo peso en el nacimiento. En nuestros

pacientes la mediana de la edad gestacional fue 27,5 semanas (límites: 24-40,5) y la del peso 760 g (límites: 500-3180 g). Como factores de riesgo extrínsecos de los pacientes destacamos: tratamiento previo con antibiótico en el 95% de ellos, con antifúngicos en el 45% y con esteroides en el 42%, nutrición parenteral en el 93%, ventilación mecánica en el 76% y ser portador de catéter venoso central en el 65%. Los factores de riesgo analizados son los descritos en los trabajos publicados (42-48,55,58,63,72,188) y son más frecuentes cuanto menor es el peso al nacer, excepto en el caso de procedimientos quirúrgicos previos, más frecuentes en neonatos de mayor peso al nacer (> 1500 g) (42).

La colonización previa por la misma especie de *Candida* ocurrió en el 33% de nuestros pacientes. Este hecho es muy frecuente en este grupo de población, especialmente en recién nacidos pretérmino, ya sea por transmisión vertical u horizontal a través de las manos de los cuidadores o de fuentes contaminadas (61,64,65,135). La colonización por *C. albicans* es generalmente más frecuente en neonatos de más de 1.000 g, siendo *C. parapsilosis* la especie predominante en los de menos de 1.000 g (61).

En nuestra serie, *C. parapsilosis* fue la especie más frecuente detectándose en 16 casos de candidemia neonatal (67%), seguida de *C. albicans* en 7 (29%) y un caso de fungemia por *C. glabrata* (4%). Aunque el 75% de las infecciones por *Candida* spp. en los años 80 eran debidas a *C. albicans*, durante los 90 aumentó el numero de infecciones por otras especies de *Candida* (42-45,55,59,135). En nuestra serie, *C. parapsilosis* es la especie más frecuente, a diferencia de lo que ocurre entre los adultos y en otros pacientes pediátricos no ingresados en unidades de vigilancia intensiva. En ellos, *C. albicans* es la primera en frecuencia, con una incidencia de alrededor del 50%, seguido en nuestro medio de *C.*

---

*parapsilosis*, tal y como demostramos en nuestro estudio y como también ha sido comunicado en la literatura (36,38,45,112).

Todos los aislados, incluyendo *C. glabrata*, fueron sensibles al fluconazol ( $\text{CMI}_{90}$  0,50 mg/L, límites 0,125 a 2 mg/L). Existen pocos datos publicados acerca de las sensibilidades *in vitro* de los diferentes aislados procedentes de neonatos (74,188,189). En cualquier caso, nuestra experiencia demuestra que quizá no sea imprescindible realizar el fungígrama de forma rutinaria en todos los aislados procedentes de estos pacientes, sino sólo en determinadas situaciones tal y como ha sido comentado con anterioridad.

Respecto al tratamiento antifúngico, la recomendación establecida es tratar a cualquier paciente que presente un hemocultivo positivo a *Candida* spp. (63,66,139). En nuestra serie 22 (92%) pacientes fueron tratados con anfotericina B (en todos los casos, excepto en uno, con formulaciones lipídicas), en 6 casos se añadió 5-flucitosina por persistencia de la candidemia y en un paciente, afecto de endocarditis, se añadió también caspofungina. El tratamiento combinado con diferentes antifúngicos se ha descrito en diferentes artículos en casos de infecciones causadas por hongos filamentosos y en la candidemia persistente tras la administración de tratamiento antifúngico adecuado y después de retirar todos los catéteres endovasculares (71,121,190). Respecto al tratamiento farmacológico, anfotericina B continúa siendo el antifúngico de elección, aunque existen varios trabajos en la literatura que demuestran que fluconazol es efectivo y seguro para tratar a estos pacientes (51,52,56,59,60,62,63,66). Ninguno de nuestros casos ha sido tratado con este fármaco, por lo que no podemos aportar nuestra experiencia al respecto.

En 20 de los pacientes en los que se registró este dato, la retirada del catéter formó parte del tratamiento. Como se ha comentado previamente, existe controversia respecto a la utilidad de la retirada de los catéteres, con trabajos que demuestran que no retirarlos tan pronto como se detecta la fungemia prolonga la duración de la misma y se asocia a un aumento de la mortalidad (67,73,177), mientras que en su revisión sistemática de la literatura Nucci et al (160) concluyen que no existe evidencia suficiente para indicar esta práctica de forma generalizada. En la mayoría de los trabajos no existe una información suficiente sobre la población neonatal, por lo que es difícil realizar una recomendación al respecto en estos pacientes. En todo caso, la fungemia persistente se asocia a la diseminación y aparición de focos de infección secundarios, por ello sería aconsejable, siempre que sea posible, la retirada del catéter en caso de candidemia (63,66,73,139).

Evaluar la incidencia de candidiasis diseminada en estos pacientes ha sido difícil, debido a la heterogeneidad con la que este dato aparece comunicado en la literatura. En el 83% de nuestros pacientes, se llegó a estudiar la posible afectación infecciosa secundaria, detectándose 2 casos de endoftalmitis, un caso de endocarditis, una meningitis y una peritonitis. Por ello consideramos que existe suficiente evidencia para recomendar el estudio sistemático de esta complicación ante la existencia de candidemia (68,139).

La tasa de mortalidad en los neonatos afectos de candidiasis diseminada varía entre el 5 y el 50% según las series, siendo 3,2 veces mayor en el caso de sepsis por *Candida* spp. que en la sepsis por *Staphylococcus* plasmocoagulasa negativo (42,66,68,69). La tasa de mortalidad observada del 21% en nuestra serie concuerda con los datos existentes en la literatura. Ante estos resultados parece apropiado recomendar una vigilancia de todos aquellos factores de riesgo

---

modificables, el tratamiento con antifúngicos sistémicos de todos los casos de fungemia por *Candida*, valorar la retirada del catéter si lo hubiere, así como descartar la existencia de afectación metastásica infecciosa secundaria.

## **6.8 Descripción de la epidemiología y pronóstico de las candidemias por *C. parapsilosis***

**“Epidemiology, risk factors and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: a case-control study from population-based surveillance, Barcelona, Spain, 2002-2003”**

Benito Almirante, Dolors Rodriguez, Manuel Cuenca-Estrella, Manel Almela, Ferran Sánchez, Josefina Ayats, Carles Alonso-Tarrés, Juan L. Rodríguez-Tudela, Albert Pahissa, and Barcelona Candidemia Project Study Group

*J Clin Microbiol* (aceptado para su publicación)

Para definir la incidencia poblacional y los hallazgos epidemiológicos más relevantes de la fungemia por *C. parapsilosis* realizamos el presente trabajo, que ha sido recientemente aceptado para su publicación. El diseño escogido fue un estudio de casos y controles, con el objetivo de identificar los factores de riesgo y las características clínicas diferenciales de la candidemia entre las dos especies más frecuentes en nuestro medio: *C. parapsilosis* y *C. albicans*. Consideramos casos las candidemias por *C. parapsilosis* y controles las candidemias por *C. albicans*.

De los 345 episodios de candidemia detectados durante el periodo de estudio, 175 (51%) fueron causados por *C. albicans* y 78 (23%) por *C. parapsilosis*. La incidencia de candidemia por *C. parapsilosis* fue de 1 caso por 100.000 habitantes y año, 1,2 episodios por cada 10.000 altas hospitalarias y 1,7 por cada 100.000 estancias hospitalarias. Estas incidencias son menores a las publicadas en estudios epidemiológicos realizados en USA (con incidencias descritas de 1,3 casos por 100.000 habitantes-año y 2 episodios por cada 100.000 pacientes-día) (6), aunque mayores a las detectadas en otros países europeos (0,05 episodios por 100.000 pacientes-día en Suiza (40), 0,2 episodios por 100.000 pacientes-día en Noruega (34), 0,7 episodios por 100.000 pacientes-día en Holanda (31) y 0,8 episodios por 100.000 pacientes-día en Francia (38)). La razón por la que se ha producido este aumento en la incidencia de la fungemia por *C. parapsilosis* no es bien conocida aunque como ya hemos comentado previamente se especula que la mayor utilización de catéteres endovasculares y alimentación parenteral junto a la facilidad de esta especie para adherirse a las superficies biosintéticas y formar una biopelícula protectora que favorece la proliferación de esta levadura han sido decisivos (45,119,135,137,191-198).

Todos los aislados de *C. parapsilosis* fueron sensibles *in vitro* a anfotericina B, itraconazol, voriconazol y 5-flucitosina. Sólo un aislado mostró sensibilidad disminuida a fluconazol. Las CMIs para caspofungina oscilaron entre 0,12 y 2 mg/L. Estos resultados coinciden con los publicados al respecto, que confirman niveles despreciables de resistencias a fluconazol de los aislados de *C. parapsilosis* procedentes de hemocultivos (17,127) y una menor actividad de caspofungina ante *C. parapsilosis*, por ser las CMIs más elevadas (71,187).

---

El 28% de los pacientes con candidemia por *C. parapsilosis* eran menores de 1 año y el 67% de las candidemias neonatales fueron causadas por *C. parapsilosis*. La mayor incidencia de candidemia por esta especie en la población neonatal e infantil ya ha sido destacada por otros autores (15,45,119,138), quienes atribuyen este hecho a un mayor uso de catéteres endovasculares y nutrición parenteral en este subgrupo de población.

Las características clínicas y epidemiológicas de las fungemias por *C. parapsilosis* comparadas con *C. albicans* descritas en nuestro trabajo concuerdan con los datos previamente publicados (119,137,191,194). A destacar el hecho de que la colonización previa por *C. parapsilosis* es menos frecuente en los pacientes que presentan candidemia por esta especie que la colonización previa por *C. albicans* en los pacientes que presentan fungemia por *C. albicans* (10% versus 42%, p<0,001). Este hecho apoya la idea generalizada de que la fungemia por *C. albicans* generalmente tiene un origen endógeno (frecuentemente en tracto gastrointestinal donde se encuentra como colonizadora) mientras que *C. parapsilosis* se asocia frecuentemente a un foco exógeno (coloniza las manos del personal sanitario o la piel de los pacientes) desde donde es introducida en el torrente sanguíneo por soluciones de continuidad de la piel adyacente al punto de inserción de los catéteres vasculares (88,137,191,193,197).

Para analizar los factores de riesgo de presentar una candidemia por *C. parapsilosis* realizamos un análisis univariante y multivariante. Los factores asociados de manera estadísticamente significativa a la candidemia por *C. parapsilosis* en el análisis multivariante fueron: edad neonatal, ser un receptor de trasplante y el haber recibido tratamiento antifúngico previo o nutrición parenteral. La colonización por la misma especie de *Cándida* que la causante de la fungemia y

---

la edad superior a los 65 años fueron factores significativamente menos frecuentes en los pacientes con *C. parapsilosis*, respecto, a *C. albicans*. En trabajos previos se han descrito algunos de estos factores asociados a la candidemia por *C. parapsilosis* (15,45,119,138).

La mortalidad a los 30 días fue significativamente menor en los casos de candidemia por *C. parapsilosis* respecto a la mortalidad asociada a la candidemia por *C. albicans* (23% versus 43%, p<0,01), hecho que también ha sido destacado en otros estudios (24,45,137,138). Esta diferencia se relaciona básicamente con una menor mortalidad precoz determinada a los 7 días (6% versus 25%, p<0,01), mientras que la mortalidad tardía (entre los días 8-30 postcandidemia) no difiere de forma estadísticamente significativa, lo que quizá refleja la importancia de los procesos subyacentes de estos pacientes, que son los que realmente condicionan esta mortalidad.

## **6.9 Estrategias de manejo clínico de la candidemia relacionada con los catéteres venosos centrales. Implicación pronóstica**

### **“Impact of Central Venous Catheter Removal in Patients with Candidemia”**

Dolors Rodríguez, Benito Almirante, Manuel Cuenca-Estrella, Benjamin J. Park, Ana M. Planes, José Mensa, Montserrat Giménez, Pere Saballs, Scott K. Fridkin, Juan L. Rodríguez-Tudela, Albert Pahissa on behalf of the Barcelona Candidemia Project Study Group.

Poster M-980. ICAAC 2005, Washington.

---

Varios estudios han identificado el uso de los CVCs como factor de riesgo de candidemia (11,46,120) y han analizado el impacto de su retirada sobre el pronóstico de la misma (67,73,78,82,150,151,160,199). En nuestro primer trabajo, el estudio global de los factores de riesgo asociados a la mortalidad en los pacientes con candidemia mostró que la retirada del catéter durante la primera semana después del hemocultivo positivo para *Cándida* spp. se asociaba a una menor mortalidad.

La mayoría de estudios publicados sobre el efecto de la retirada de los catéteres sobre la evolución de las candidemias adolecen de importantes y frecuentes problemas metodológicos (67,78,82,177,199). Los más destacables serían la ausencia de ajuste en el análisis multivariante, por factores de confusión relevantes, como la gravedad de la enfermedad de base de los pacientes o la inclusión como punto final de evolución de la mortalidad en cualquier momento tras la detección de la candidemia, circunstancia que hace difícil evaluar la decisión de la retirada de los catéteres en los pacientes que fallecen en las primeras 48 horas.

La retirada precoz de los CVC en los pacientes con candidemia es una medida recomendada en las guías terapéuticas (139,166), aunque su utilidad no ha sido demostrada de forma evidente, tal y como Nucci et al concluyen en su revisión sistemática (160). Hasta la fecha, sólo hay un estudio en el que se investigue cual es el momento más apropiado para la retirada del catéter en los pacientes con candidemia y en que subgrupo de pacientes es más efectiva esta medida (pacientes con candidemia originada en CVC versus pacientes con candidemia de otro origen) (177). Dado que el manejo del CVC es un problema habitual con el que nos enfrentamos en la práctica médica diaria, nos propusimos

---

analizar el impacto sobre la supervivencia de los pacientes de la retirada precoz (en las primeras 48 horas) de los CVC en los casos de candidemia.

En 106 (45%) de los 265 pacientes portadores de CVC que fueron incluidos en este estudio se demostró, por los criterios clínicos y microbiológicos descritos, que el origen de la candidemia era el CVC. Así pues, la alta incidencia de candidemia originada en un CVC es el primer dato destacable en nuestro estudio y pone en evidencia la importancia del manejo clínico adecuado de esta situación.

Como ya hemos comentado sólo en el estudio de Raad et al (177) se investiga cuando y a quien hay que retirar el CVC en los pacientes con candidemia. En este trabajo se concluye que cuanto más precoz es la retirada del CVC mejor es la respuesta al tratamiento antifúngico, si el origen de la fungemia es el propio CVC, pero si existe un foco de origen secundario, la retirada del catéter no tiene ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento antifúngico. Al comparar este trabajo con el nuestro se observa que existen importantes diferencias en cuanto la población estudiada y al manejo del catéter. Los pacientes de la serie de Raad están afectos de neoplasias (49% tumores hematológicos y 51% tumores sólidos) y más de la mitad de los CVC fueron retirados pasadas las primeras 72 horas después de la candidemia, pese a que tal y como se describe con el artículo la mayoría de estos catéteres (el 90%) estaban colocados en vena subclavia y eran CVCs no tunelizados. En nuestro estudio la mediana de tiempo entre el diagnóstico de la candidemia y la retirada del CVC fue de 1 día (límites de 0 a 29), en 122 (48%) casos el catéter fue retirado de forma precoz en las primeras 48 horas después de la candidemia, además nuestra población está constituida por grupos más heterogéneos de pacientes (neonatos, pacientes ingresados en UCI, enfermos no neutropénicos sometidos a cirugía o portadores de nutrición

---

parenteral o pacientes neutropénicos). Nuestra cohorte de pacientes refleja mejor la gran variedad de pacientes que pueden presentar una candidemia y la dificultad que implica su tratamiento.

Pese a las diferencias descritas, coincidimos con Raad et al (177) en el hecho de que es probable que la retirada de los CVCs en aquellos pacientes en los que éste sea el origen de la candidemia seguramente sea una actuación beneficiosa, ya que reduce el tiempo de duración de la misma y el riesgo de complicaciones infecciosas secundarias. En nuestro primer trabajo, en el análisis multivariante ajustado por la gravedad de la patología de base, el haber recibido tratamiento antifúngico adecuado y la retirada del catéter endovascular resultaron factores protectores de la mortalidad precoz. Pese a ello no hemos podido demostrar que retirar el CVC de manera muy precoz (primeras 48 horas) en todos los pacientes con candidemia implique un beneficio pronóstico en cuanto a reducción de la mortalidad. La gravedad de la patología de base que presenta el paciente en el momento de la fungemia es el factor determinante de la mortalidad mientras que el hecho de que el origen de la candidemia sea el CVC se identifica como un factor protector de la misma, posiblemente por la posibilidad de actuar sobre el foco de origen retirando el catéter. La interpretación que damos a nuestros resultados es que ante el diagnóstico de candidemia en un paciente portador de CVC es prioritario instaurar tratamiento antifúngico y considerar la retirada del catéter. Si el paciente no se encuentra en situación de sepsis grave, posiblemente disponemos de un margen de tiempo suficiente (más allá de las primeras 48 h) para intentar discriminar si realmente el CVC es el origen de la candidemia ya que es en ésta situación cuando su retirada tiene un efecto beneficioso. En los casos de candidemia secundaria a un foco conocido diferente al catéter este beneficio no

---

ha sido demostrado (177) y tampoco queda claro en los casos de candidemia primaria no originada en CVC, donde frecuentemente el origen es por traslocación a partir del tracto digestivo (principalmente en pacientes neutropénicos con mucositis) y el impacto pronóstico de la retirada el CVC posiblemente sea menor (177).

La retirada del catéter será recomendable siempre que sea posible y exista la sospecha de que éste es el origen de la candidemia (139,166), y se considera obligada cuando la especie aislada es *C. parapsilosis* (dada su frecuente asociación a candidemia originada en CVC), cuando existe un foco de infección en la puerta de entrada del catéter, cuando existen criterios de sepsis grave y en caso de candidemia persistente o falta de respuesta clínica al cabo de 72 horas del inicio del tratamiento con una pauta antifúngica correcta (105,139,160,166,176,199). Pero tal y como comentan Nucci et al (160), existen casos en los que esta actitud no es posible por el riesgo que la retirada del catéter puede suponer para el paciente (imposibilidad para obtener otro acceso vascular, comorbilidades como trombocitopenia que hacen peligrosa la retirada del CVC, etc...). En estas situaciones debemos analizar el riesgo / beneficio que supone la retirada inmediata del CVC y en un paciente hemodinámicamente estable quizás puede posponerse la decisión de retirar el CVC hasta la confirmación del foco de origen de la candidemia y la estabilización clínica del enfermo.

La reciente aparición de nuevos antifúngicos como caspofungina, con actividad *in vitro* demostrada a nivel de la biocapa, abre una nueva ruta de investigación y la posibilidad de que en casos seleccionados (pacientes hemodinámicamente estables, portadores de catéteres centrales tunelizados y sin otras posibilidades de accesos vasculares), pueda intentarse un tratamiento

conservador del catéter, mediante técnicas de sellado con antifúngicos, junto al tratamiento sistémico (200,201). De hecho en nuestra serie contamos con la experiencia de una paciente afecta de un síndrome de intestino corto y portadora de un CVC para nutrición parenteral domiciliaria, en la que utilizando el sellado del catéter con anfotericina B y un tratamiento sistémico con fluconazol se obtuvo la curación sin necesidad de retirar el CVC.

En conclusión, el beneficio de la retirada sistemática y precoz de los CVC (en las primeras 48 h) en los pacientes con candidemia no se asocia de forma significativa a una reducción de la mortalidad, si se excluyen los pacientes fallecidos en los dos primeros días tras su detección. La gravedad de la enfermedad de base de los pacientes y la confirmación del origen en un CVC, que puedan retirarse fácilmente, tienen una clara relación con el pronóstico de las candidemias.

## **7. Conclusiones**

---

**7.1 Conclusiones del estudio 1. Descripción de la epidemiología de las candidemias en nuestro medio. Factores de riesgo asociados a la mortalidad.**

- La incidencia de la candidemia en la provincia de Barcelona es de 4,3 casos por 100.000 habitantes y año, 0,53 casos por 1.000 pacientes hospitalizados y 7,3 por cada 10.000 estancias hospitalarias.
- La tasa mayor de candidemia se observa en la población de edad inferior a 1 año (38,8 casos por 100.000 habitantes y año) y en la edad superior a 65 años (12 casos por 100.000 habitantes y año).
- La candidemia se detectó en un tercio de los casos en pacientes ingresados en servicios médicos, en otro tercio en unidades de cuidados intensivos y los restantes pacientes estaban hospitalizados en servicios quirúrgicos (19%), en pediatría (5%) o eran ambulatorios (11%).
- Los pacientes con candidemia tienen múltiples factores de riesgo asociados a su aparición. Los más frecuentes son la neoplasia, la insuficiencia renal y la diabetes entre los intrínsecos, y los catéteres vasculares, el tratamiento con previo con antibióticos, inmunosupresores o antifúngicos, la cirugía previa, la nutrición parenteral y la colonización previa por *Candida spp.*, entre los extrínsecos.

- 
- *C. albicans* fue la especie más frecuente (51%), seguida de *C. parapsilosis* (23%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (9%), *C. krusei* (4%) y otras especies de *Candida* (3%).
  - Se ha demostrado la existencia de unas características epidemiológicas y evolutivas diferenciales entre las especies de *Candida*.
  - La mortalidad global fue del 44%, siendo del 22% en los primeros 7 días y por ello posiblemente relacionada con la candidemia. La existencia de una neoplasia hematológica, la administración de antifúngicos y la retirada del catéter se asocian significativamente con esta mortalidad precoz. La intubación y el tratamiento apropiado de la candidemia influyen en la mortalidad tardía (entre los días 8 y 30).

## **7.2 Conclusiones del estudio 2. Análisis microbiológico de las cepas recogidas. Patrones de susceptibilidad a los diferentes antifúngicos.**

- La prevalencia global de resistencia a fluconazol en aislados de candidemia fue del 7%.
- Únicamente se detectaron 6 aislados con un nivel elevado de resistencia a fluconazol ( $\text{CMI} \geq 64\text{mg/dl}$ ), mientras que 18 aislados fueron clasificados como sensibles dependiendo de la dosis ( $\text{CMI}, 16-32\text{ mg/dl}$ ).

- La distribución de las especies con sensibilidad disminuida a fluconazol fue la siguiente: 14 aislados de *C. krusei*, 6 de *C. glabrata* y 1 de cada una de las especies *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. inconspicua* y *C. norvegensis*.
- No se detectaron aislados con resistencia a anfotericina B ni a 5-flucitosina.
- En las cepas resistentes a fluconazol se observó una tasa elevada de resistencia a itraconazol.
- Voriconazol y caspofungina mostraron actividad *in vitro* para casi la totalidad de los aislados.

### **7.3 Conclusiones del estudio 3. Descripción de candidemia en un grupo de riesgo.**

- La incidencia de candidemia en la población neonatal es de 32,6 casos por 100.000 recién nacidos vivos, de 1,1 episodios por cada 100 altas de UCI neonatal y de 1,08 por cada 1000 estancias hospitalarias en dicha unidad.
- La candidemia neonatal se observa en pacientes con múltiples factores de riesgo intrínsecos (bajo peso al nacer y baja edad gestacional) y extrínsecos (tratamiento previo con antibióticos, antifúngicos, esteroides o con nutrición parenteral, ventilación mecánica, catéteres vasculares y colonización previa por *Candida* spp.).

- *C. parapsilosis* es la especie más frecuente (67%), seguida de *C. albicans* (29%) y *C. glabrata* (4%). Todos los aislados fueron sensibles al fluconazol.
- La mortalidad global fue del 21% y la precoz del 6%.

#### **7.4 Conclusiones del estudio 4. Descripción de la epidemiología y pronóstico de las fungemias por *Candida parapsilosis*.**

- La incidencia de candidemia por *C. parapsilosis* fue de 1 caso por 100.000 habitantes y año, 1,2 episodios por cada 10.000 altas hospitalarias y 1,7 por cada 100.000 días de hospitalización.
- La candidemia por esta especie, comparada con las causadas por *C. albicans*, se asocia de forma significativa a la población neonatal, al haber recibido un trasplante o haber sido tratado con antifúngicos o con nutrición parenteral.
- Únicamente se detectó un aislado resistente a fluconazol. La CMI para caspofungina osciló entre 0,12 y 2 mg/L.
- La mortalidad a los 7 días fue significativamente menor en las candidemias por *C. parapsilosis* comparadas con la observada en las candidemias por *C. albicans* (23% versus 43%, p<0,01)

**7.5 Conclusiones del estudio 5. Estrategias de manejo clínico de la candidemia relacionada con los catéteres venosos centrales. Implicación pronóstica.**

- La retirada de los CVC en una serie global de pacientes con candidemia se produce de forma precoz (mediana de 1 días). En casi la mitad de los pacientes el CVC se retira en las primeras 48 horas.
- Tras el ajuste por la gravedad del paciente y por la demostración del CVC como foco de origen de la candidemia, no se ha podido demostrar de forma significativa un beneficio de la retirada precoz de todos los CVC, en cuanto a la disminución de la mortalidad.
- La mortalidad de los pacientes con candidemia portadores de CVC se relaciona con la gravedad de su enfermedad de base. La demostración del origen de la candidemia en un CVC tiene un efecto beneficioso sobre la mortalidad.

## **8. Bibliografía**

1. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999;29:1164-70.
2. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 1998;27:1138-47.
3. Pfaller MA. Editorial response: the epidemiology of invasive mycoses narrowing the gap. *Clin Infect Dis* 1998;27:1148-50.
4. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infección fúngica invasiva por *Candida* spp. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2003;21:498-508.
5. Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000;17:73-81.
6. Hajjeh, RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004;42:1519-27.
7. Anaissie EJ, Bodey GP, Kantarjian H. New spectrum on fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1989;11:369-78.
8. Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:1045-74.

9. Fraser J, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoof G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.
10. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531-4.
11. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
12. Wenzel RP, Pfaller MA. *Candida* species: emerging hospital bloodstream pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:523-4.
13. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:499-511.
14. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-8.
15. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.
16. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP and the SCOPE participant group. National surveillance of nosocomial bloodstream infections due to species of *Candida* other than *Candida*

- albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:121-9.
17. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. J Clin Microbiol 2001;39:3254-9.
18. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA for the SENTRY participant group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY program. J Clin Microbiol 1998;36:1886-9.
19. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:747-51.
20. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 1995;20:1526-30.
21. Nolte FS, Parkinson T, Falconer DJ, et al. Isolation and characterization of fluconazole and amphotericin-B resistant *C. albicans* from blood of two patients with leukemia. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:196-9.

22. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Roselló J, Arribas JL. Etiology of hospital-acquired infections in Spanish hospitals (EPINE 1990-1999). Med Clin (Barc) 2002;118:725-30.
23. Mc Gowan JE Jr, Barnes MW, Finland M. Bacteriemia at Boston City Hospital: occurrence and mortality during 12 selected years (1935-1972), with special reference to hospital-acquired cases. J Infect Dis 1975;132:316-35.
24. Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D. Fungemia in cancer hospital: changing frequency, earlier onset and results of therapy. Rev Infect Dis 1985;7:646-55.
25. Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patients: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. Rev Infect Dis 1989;11:379-90.
26. Bille J, Stockman L, Roberts GD. Detection of yeast and filamentous fungi in blood cultures during a 10-year period (1972-1981). J Clin Microbiol 1982;16:968-70.
27. Cockerill FR, Hughes JG, Vetter EA, et al. Analysis of 281,797 consecutive blood cultures performed over an eight-year period: trends in microorganisms isolated and the value of anaerobic culture of blood. Clin Infect Dis 1997;24:403-18.
28. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. Arch Intern Med 1995;155:1177-84.

29. Karlowsky JA, Zhanel GG, Klym KA, Hoban DJ, Kabani AM. Candidemia in a Canadian tertiary care hospital from 1976 to 1996. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:5-9.
30. Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, et al. Septicemia in 980 patients at a university hospital in Berlin: prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis* 1992;15:991-1002.
31. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:909-12.
32. Kromery V, Kovacicova G. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in Slovak Republic: trends in etiology in 310 episodes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:7-11.
33. Ásmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol* 2002;40:3489-92.
34. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, and the Norwegian Yeast Study Group. Constant low rate of fungemia in Norway, 1991 to 1996. *J Clin Microbiol* 1998;36:3455-9.
35. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Gaustad P, Haukland HH, Mannsaker T, and the Norwegian Yeast Study Group. Candidemia in Norway 1997-2003 : results from a nationwide study. Poster number M-1061. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) meeting. Washington 2004

36. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, et al. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect* 2002;51:297-304.
37. Poikonen E, Lyytikäinem O, Anttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis* 2003;9:985-90.
38. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:405-12.
39. Kibbler C, Seaton S, Barnes RA, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect* 2003;54:18-24.
40. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004;38:311-20.
41. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol* 2005;43:4434-40.
42. Lopez-Sastre JB, Gil D, Coto C, Fernández B and Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003;20:153-64.
43. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in NICU patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.

44. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis* 1998;17:504-8.
45. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis* 1998;26:1086-8.
46. Leibovitz E, Luster-Reicher A, Amitai M, Mogilner B. Systemic candidal infections associated with use of peripheral venous catheters in neonates: a 9-year experience. *Clin Infect Dis* 1992;14:485-91.
47. Faix RG. Systemic *Candida* infections in infant in intensive care nurseries: high incidence of central venous system involvement. *J Pediatr* 1984;105:616-22.
48. Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:190-6.
49. Baley JE, Silverman RA. Systemic candidiasis: cutaneous manifestations in low birth weight infants. *Pediatrics* 1988;82:211-5.
50. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp E, Mena F. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:39-43.
51. Glick C, Graves GR, Feldman S. Neonatal fungemia and amphotericin B. *South Med J* 1993;86:1368-71.
52. Huttova M, Hartmanova I, Kralinsky K, et al. *Candida* fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1012-5.

53. Lee BE, Cheung PY, Robinson JL, Evanochko C, Robertson CM. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight <1250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:559-65.
54. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:499-504.
55. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteria. *Pediatrics* 2000;106:712-8.
56. Huang YC, Lin TY, Lien RI, et al. Fluconazole therapy in neonatal candidemia. *Am J Perinatol* 2000;17:411-5.
57. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1018-23.
58. El-Masry F, Neal TJ, Subhedar NV. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr* 2002;91:198-202.
59. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:603-7.

60. Linder N, Klinger G, Shalit I, et al. Treatment of candidemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemoth* 2003;52:663-7.
61. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119-24.
62. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345:1660-6.
63. Rowen J, Tate J for the Neonatal Candidiasis Group. Management of neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1007-11.
64. Warris A, Semmekrot A, Voss A. Candidal and bacterial bloodstream infections in premature neonates: a case control study. *Med Mycol* 2001;39:75-9.
65. Webel SF, McNeil MM, Kuykendall RJ, et al. *Candida parapsilosis* bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: epidemiologic and laboratory confirmation of common source outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:998-1002.
66. Benjamin DK, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infections in neonates. *Semin Perinatol* 2003;27:375-83.
67. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE Jr, Buesher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000;106:E63.
68. Kaufman D. Fungal infection in very low birth weight infant. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:253-9.

69. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B, in collaboration with the Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005;40:218-24.
70. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late onset sepsis in very-low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
71. Natarajan G, Lalic-Botica M, Rongkavilit C, et al. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005;25:770-7.
72. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA, et al. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998-2000. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:601-4.
73. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84-92.
74. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006;117:e22-e31.
75. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for

- Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis 1999;28:1071-9.
76. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogenic BMT recipients. Bone Marrow Transplant 1997;19:801-8.
77. Cornely OA, Ullman JA, Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. Blood 2003;101:3365-72.
78. Anaissie EJ, Rex JH, Uzum O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. Am J Med 1998;104:238-45.
79. Boktour MR, Kontoyiannis DP, Hanna HA, et al. Multiple-species candidemia in patients with cancer. Cancer 2004;101:1860-5.
80. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992;326:845-51.
81. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995;171:1545-52.
82. Lecciones JA, Lee LW, Navarro EE, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. Clin Infect Dis 1992;14:875-83.
83. Wingard JR, Merz WG, Saral R. *Candida tropicalis* a major pathogen in immunocompromised patients. Ann Intern Med 1979;91:539-43.

84. Marr KA, White TC, van Burik JA, Bowden RA. Development of fluconazole resistance in *Candida albicans* causing disseminated infection in a patient undergoing marrow transplantation. Clin Infect Dis 1997;25:908-10.
85. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N Eng J Med 1991;325:1274-7.
86. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1847-9.
87. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the administration of prophylactic fluconazole. J Infect Dis 2000;181:309-16.
88. Posterano B, Bruno S, Boccia S, et al. *Candida parapsilosis* bloodstream infection in pediatric oncology units: result of an epidemiologic investigation. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:641-5.
89. Launay O, Lhortholary O, Bouges-Michel C, Jarrousse B, Bentata M, Guillemin L. Candidemia: a nosocomial complication in adults with large-stage AIDS. Clin Infect Dis 1998;26:1134-41.

90. Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano Donati K, Morace G, Fadda G, Cauda R. Candidemia in HIV-infected subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:478-83.
91. Walsh TJ, Gonzales CE, Roilides E, et al. Fungemia in children affected with the human immunodeficiency virus: new epidemiologic pattern, pathogens, and improved outcome with antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1995;20:900-6.
92. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med* 1997;23:23-30.
93. Charles PE, Doise JM, Quenot JP, et al. Candidemia in critically ill patients difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003;29:2162-9.
94. Peres-Bota D, Rodríguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent JL. Potential risk factors for infections with *Candida* spp. in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:550-5.
95. Bassetti M, Righi E, Rebesco B, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in ICU: a five-year perspective. Poster number M-1048. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) meeting. Washington 2004.
96. Gloeckner A, Zimmermann K, Abel P. Mycological findings over a period of 4 weeks in non-surgical intensive-care patients. Poster number M-1037. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) meeting. Washington 2004.

97. Alvarez-Lerma F, Palomar M, León C, Olaechea , Cerda E, Bermejo B y Grupo de Estudio de Infección Fúngica del GTEI-SEMICYUC. Indicaciones del tratamiento antifúngico en pacientes ingresados en servicios de medicina intensiva. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22:279-85.
98. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. Intensive Care Med 1998;24:206-16.
99. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003;3:685-702.
100. Pittet D, Monod M, Sutter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994;220:751-8.
101. Sypula WT, Kale-Pradhan PB. Therapeutic dilemma of fluconazole prophylaxis in intensive care. Ann Pharmacol 2002;36:155-9.
102. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiotoracic ICU patients. Chest 2003;124:2244-55.
103. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, et al. Secular trend of hospital acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. Clin Infect Dis 2002;35:627-30.
104. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for *Candida* bloodstream infections in surgical intensive care unit

- patients: the NEMIS Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177-86.
105. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:772-85.
106. Pelz RK, Hendrix CW, Swodoba SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233:542-8.
107. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001;32:1191-200.
108. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the Intensive Care Unit. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:533-7.
109. Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream infections due to *Candida* species in the Intensive Care Unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 6:S389-93.
110. Farina C, Vailati F, Manisco A, Goglio A. Fungemia survey: a 10-year experience in Bergamo, Italy. *Mycoses* 1999;42:543-8.
111. Nielsen H, Stederup J, Bruun B. Fungemia in a university hospital 1984-1988. Clinical and mycological characteristics. *Scand J Infect Dis* 1991;23:275-82.
112. Viudes A, Peman J, Canton E, Ubeda P, Lopez-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:767-74.

113. Alonso-Valle H, Acha O, Garcia-Palomo JD, Farinas-Alvarez C, Fernández-Mazarrasa C, Farinas MC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:254-7.
114. Sota M, Ezpeleta C, Cisterna R. Description of 165 episodes of fungemia: a multicenter study. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:30-5.
115. Pemán J, Cantón E, Orero A, et al. Epidemiology of candidemia in Spain: a multicenter study. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:30-5.
116. Gómez J, Baños V, Simarro E, et al. Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronóstico. Estudio prospectivo 1993-1998. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2001;19:304-7.
117. Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. A multicenter study on fungemia caused by yeast in Spain (April-June 1997). A work group to study fungemia. *Rev Clin Esp* 1999;199:356-61.
118. Goodrich JM, Reed EC, Mori M, et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1991;164:731-40.
119. Abi-Said D, Anaissie E, Uzum O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
120. Wey SB, Mori M, Pfaffer MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.

121. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005;366:1013-25.
122. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4555-60.
123. Laverdière M, Rotstein C, Bow EJ, et al. Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. The Canadian Fluconazole Study. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:1001-8.
124. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, De Bernadis F, Boccanera M, Casona A. Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:797-804.
125. Puniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has epidemiology of candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:628-33.
126. Sayer HG, Logtong G, Bowden R, Pepe M, Storb R. Increased risk of infection in marrow transplant patients receiving methylprednisolone for graft-versus-host disease prevention. *Blood* 1994;84:1328-32.
127. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:11-23.

128. Pfaller MA, Messer SA, Houston A, et al. National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. *Diag Microbiol Infect Dis* 1998;31:289-96.
129. Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;100:617-23.
130. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996;22:S89-S94.
131. Hazen KC, Baron EJ, Lopes-Colombo A, et al. Comparison of the susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole and voriconazole in a 4-year global evaluation using disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2003;41:5623-32.
132. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al. Epidemiology of candidemia: three-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002;40:1298-1302.
133. Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J Clin Microbiol* 2002;40:3551-7.
134. Fisher-Hoch SP, Hurwagner L. Opportunistic candidiasis: an epidemic of the 1980s. *Clin Infect Dis* 1995;21:897-904.
135. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, et al. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central

- venous catheters and hands of health care workers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:243-9.
136. Kurtzman CP, Fell JW. *The yeasts. A taxonomic study.* Elsevier, Amsterdam 1998.
137. Weems JJ Jr. *Candida parapsilosis: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility.* *Clin Infect Dis* 1992;14:756-66.
138. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infec Dis* 2003;37:634-43.
139. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
140. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1-8.
141. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002;2:73-85.
142. Myoken Y, Kyo T, Sugata T, et al. Breakthrough fungemia caused by fluconazole-resistant *Candida albicans* with decreased susceptibility to voriconazole in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 2006;91:287-8.
143. Cuenca-Estrella M, Rodero L, García-Effron G, Rodríguez-Tudela JL. Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolates from

- blood in Spain and Argentina, 1996-1999. *J Antimicrob Chemother* 2000;49:981-7.
144. Marco F, Danés C, Almela M, et al. Trends in frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2001). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;40:259-64.
145. Yun-Liang Y, Shu-Ying L, Hsiu-Jung and TSARY Hospitals. The trend of susceptibilities to amphotericin B and fluconazole of *Candida* species from 1999 to 2002 in Taiwan. *BCM Infect Dis* 2005;5:99-104.
146. Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:71-7.
147. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, et al. Results from the ARTEMIS disk global antifungal surveillance study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005;43:5848-59.
148. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1723-7.
149. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, and Diekema DJ. Geographic variation in the susceptibilities of invasive

- isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS antifungal surveillance program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol* 2004;42:3142-6.
150. Messer SA, Diekema DJ, Boyken L, et al. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2006;44:324-6.
151. Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole cross-resistance among *Candida* spp. Case report, occurrence among bloodstream isolates, and implication for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2006;44:529-35.
152. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ, Rice C, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro activities of voriconazole, posaconazole and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48:201-5.
153. Guinet R, Chanas J, Goullier A, Bonnefoy G, Ambroise-Thomas P. Fatal septicemia due to amphotericin B-resistant *Candida lusitaniae*. *J Clin Microbiol* 1983;18:433-44.
154. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Huynh H, Hollis RJ, Diekema DJ. In vitro activities of 5-fluorocytosine against 8,803 clinical isolates of *Candida* spp.: global assessment of primary resistance using National Committee for Clinical Laboratory

- Standards susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3518-21.
155. Lumbreiras C, Lizasoain M, Aguado JM. Antifúngicos de uso sistémico. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2003;21:366-79.
156. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005;43:5425-7.
157. Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, et al. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;46:4795-7.
158. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine* 2002;81:425-33.
159. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogenic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055-61.
160. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002;34:591-9.
161. Rodriguez-Tudela JL, Barchiesi F, Bille J, et al. Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:I-VIII.

162. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Second edition: Approved Standard M27-A2. 2002. NCCLS, Wayne, Pa, USA.
163. Cuenca-Estrella M, Lee-Yang W, Ciblak MA, et al. Comparative evaluation of NCCLS M27-A and EUCAST broth microdilution procedures for antifungal susceptibility testing of *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3644-7.
164. Odds FC, Motyl M, Andrade R, et al. Interlaboratory comparison of results of susceptibility testing with caspofungin against *Candida* and *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 2004;42:3475-82.
165. Bartizal C, Odds FC. Influences of methodological variables on susceptibility testing of caspofungin against *Candida* species and *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2100-7.
166. Mermel MA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
167. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infections. *N Engl J Med* 1977;296:1305-9.
168. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:403-7.

169. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 1991;91:86S-89S.
170. Fortún J, López-San Roman A, Velasco JJ, et al. Selection of *Candida glabrata* strains with reduced susceptibility to azoles in four liver transplant patients with invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:314-8.
171. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001;33:1959-67.
172. Branchini ML, Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, Frempong T, Isenberg HD. Genotyping variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol* 1994;32:452-6.
173. Martínez-Vázquez C, Fernández-Ulloa J, Borbón J, et al. *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1130-2.
174. Barza M. Editorial response: treatment options for candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis* 1998 ;27:1134-6.
175. Donahue S, Greven C, Zuraleff J, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 1994;101:1302-9.
176. Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective observational study. *Arch Intern Med* 1995;155:2429-35.

177. Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004;38:1119-27.
178. Moudgal V, Little T, Boikov D, Vazquez JA. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:767-9.
179. White MH. Editorial response: the contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997;24:1129-30.
180. Playford E, Webster A, Sorrell T, Craig J. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25:CD004920.
181. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:1928-35.
182. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients. A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2005;31:1479-87.
183. Lockhart SR, Joly S, Vargas K, Swails-Wenger J, Enger L, Soll DR. Defenses against oral candida carriage break down in the elderly. *J Dent Res* 1999;78:857-68.
184. Kauffman CA. Fungal infections in older adults. *Clin Infect Dis* 2001;33:550-5.

185. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, et al. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from the pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* 2002;40:852-6.
186. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Caspofungin activity against clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida*. *J Clin Microbiol* 2003;41:5729-31.
187. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42:244-51.
188. Kromery V, Huttova M, Matteicka F, et al. Breakthrough fungaemia in neonates and infants caused by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* susceptible to fluconazole in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:521-5.
189. Huang YC, Kao HT, Lin TY and Kuo AJ. Antifungal susceptibility testing and the correlation with clinical outcome in neonatal candidemia. *Am J Perinatol* 2001;18:141-6.
190. Kontoyannis DP, Hachem R, Lewis RE, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003;98:292-9.
191. Girmenia C, Martino P, De Bernadis F, et al. Rising incidence of *Candida parapsilosis* fungemia in patients with haematologic malignancies: clinical aspects, predisposing factors and differential pathogenicity of the causative strains. *Clin Infect Dis* 1996;23:503-14.

192. Kuhn DM, Mikherjee PK, Clark TA, et al. *Candida parapsilosis* characterization in an outbreak setting. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1074-81.
193. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4468-72.
194. Weems JJ Jr, Chamberland ME, Ward J, et al. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *J Clin Microbiol* 1987;25:1029-32.
195. Kaitwatcharachai C. *Candida parapsilosis* peritonitis in patients on CAPD. *Mycopathologia* 2002;154:181-4.
196. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, et al. An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis. *Diag Microbiol Infect Dis* 1997;29:147-53.
197. Bonasosoli LA, Bertoli M, Svidzinski TE. High frequency of *Candida parapsilosis* on the hands of healthy host. *J Hosp Infect* 2005;59:159-62.
198. Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, et al. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infect Immun* 2002;70:878-88.
199. Rex JH, Bennet JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. *Clin Infect Dis* 1995;21:994-6.

200. Bachman SP, Vandewelle K, Ramage G, et al. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3591-6.
201. Angel-Moreno A, Boronat M, Bolaños M, Carrillo A, González S, Perez-Arellano JL. *Candida glabrata* fungemia cured by antibiotic-lock therapy: case report and short review. *J Infect* 2005;51:e85-7.

## **9. Anexo 1**

## **Integrantes del grupo de estudio " Barcelona Candidemia Project"**

- H.U. Vall d'Hebron: D. Rodríguez, B. Almirante, A. M. Planes, A. Pahissa
- H. Clínic-IDIBAPS: M. Almela, J. Mensa, F. M. Reverter, C. Melcior Soler
- H. de la Santa Creu i Sant Pau: F. Sánchez
- H. del Mar-IMIM: M. Salvadó, P. Saballs
- H. Sant Joan de Déu: A. Gener
- H.U. Germans Tries i Pujol: M. Giménez
- H.U. Bellvitge: J. Ayats
- H. de Terrassa: M. A. Morera
- H. Mútua de Terrassa: M. Xercavins
- Corporació Sanitària Parc Taulí: D. Fontanals
- Hospital de Barcelona: J. Martínez-Montauti, M. Sierra
- Hospital General de Catalunya: M. de Ramón, M.T. Torroella, L. Falgueras
- Hospital Creu Roja Barcelona: J. de Otero
- Hospital Creu Roja Hospitalet: C. Alonso
- Instituto de Salud Carlos III: M. Cuenca-Estrella, J.L. Rodríguez-Tudela
- CDC: B. J. Park, J. Morgan, D. W. Warnock , S. Fridkin

## **10. Anexo 2**

**Datos Confidenciales—Para guardar separados**

**No entre estos datos en la base de datos, esta información es solamente para el registro original.**

Nombre del hospital \_\_\_\_\_ Código del hospital

No Historia Clinica: \_\_\_\_\_

Apellidos del paciente: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Dirección del paciente: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Código postal

Caso No° ---

Cepa No° --- fecha //

**Notas relevantes**

---

---

---

Iniciales:   **INFORMACIÓN GENERAL**

Hospital \_\_\_\_\_

Fecha del primer hemocultivo para *candida spp*: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Sexo: M F

Fecha de nacimiento \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ . Edad \_\_\_\_ .

•Raza:  Blanco  Negro  Magreví  Asiático  Gitano  Mixto  Desconocido•Estaba hospitalizado cuando se obtuvo el hemocultivo positivo? 0.No 1. Sí 2. desconocido  
Si hospitalización, fecha de ingreso: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ .

•Sala de hospitalización cuando se obtuvo el hemocultivo de cándida (seleccione uno):

 Medicina: (Indique la especialidad):     Medicina General  Digestivo  Cardiología  Neumología  Endocrino Reumatología     Nefrología  Neurología  Oncología  Hematología  Otra Cirugía: (Indique la especialidad):     General  Urología  Vascular  Neurocirugía  Cardiotoracica  Traumatología Otra Quemados  Pediatría  Obstetricia  Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)Si UCI (seleccione uno):  Coronaria  Uci General  Neonatal  Pediatría

• Procedía el paciente de otro hospital/ institución, al ingresar en el centro donde ocurrió la candidemia?

0.No 1. Sí 2. desconocido

• Fue este paciente internado en un hospital (*mas de 24 horas*) durante los 3 meses anteriores al primer cultivo de cándida?

0.No 1. Sí 2. desconocido

**CANDIDEMIA EN BARCELONA**Caso No° ---**FACTORES PREDISPONENTES Y ENFERMEDADES DE BASE**

Factores de riesgo o enfermedades predisponentes en los 3 meses previos a la candidemia

**• Tumor sólido/hematológico:**0.No 1.Sí(Leucemia Linfoma Órgano sólido mieloma) 3.Desconocido.

Situación clínica en el momento de la candidemia:

debut Remisión completa/ R. Parcial tumor resistente recidiva otro

Último tratamiento para la enfermedad de base : Fecha iniciod/m/y : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ /

QT de 1<sup>a</sup> línea QT de 2<sup>a</sup> línea auto-TMO alo-TMO mantenimientoRadioterapia Cirugía en el mes previo Otra: \_\_\_\_\_.**• Otra condición hematológica (aplasia, hemoglobinopatía, etc):**

0. No 1. Sí 2.Desconocido

**• Receptor de transplante:** 0. No 1. Sí 2.Desconocido.

Si sí, marcar el órgano(s) transplantado(s).

0.Riñón 1.Corazón 2.Pulmón 3.Hígado 4.Páncreas 5.Intestino delgado 6.Médula ósea  
7. Stem cell 8.Otro**• Neutropenia (cuando la candidemia):** 0. No 1. Sí 2.Desconocido.

Si si , CAN? : 0.&lt;100 1.&lt;500. Duración de la neutropenia (días): .....

**• Mucositis:** 0. No 1. Sí 2. Desconocido**• Diarrea:** 0. No 1. Sí 2. Desconocido**• VIH +:** 0. No 1. Sí 2.Desconocido.

Si si, Cumple criterios de SIDA? 0. No 1. Sí 2.Desconocido

Recuento CD4 más reciente: \_\_\_\_\_ Fecha ( d/m/a): \_\_\_\_\_

**• Enfermedad cardiovascular:** 0. no 1. sí 2.desconocido.

Si si, diagnóstico 0.Cardiopatía isquémica 1. Ins cardiaca 2. Otras\_\_\_\_\_

**• Enfermedad Pulmonar:** 0. No 1. Sí 2.Desconocido.

Si si, diagnóstico 0.Asma 1. EPOC 2. Otras: \_\_\_\_\_

**• Enfermedad Hepática:** : 0. No 1. Sí 2.Desconocido.

Si si, diagnóstico 0.Cirrosis 1.Hepatitis Crónica 2.Hepatitis aguda 3. Otra \_\_\_\_\_

**• Insuficiencia Renal:** 0. No 1. Sí 2.Desconocido.

Si si, diagnóstico 0.Insuficiencia Renal aguda 1.Insuficiencia Renal Crónica

¿Sigue el paciente diálisis? 0.No 1:Sí

Hemodiálica 2:Diálisis peritoneal 3.Desconocido.

Si hemodiálica, a través: 0. FAV. 1. CVC ( yugular \_ femoral \_ subclavia\_ )

**• Diabetes Mellitus:** 0. No 1. Sí 2. Desconocido.

Si si, tratamiento 0.Insulina 1.Antidiabéticos orales 2.Dieta 3.Desconocido

**• Enfermedad Neurológica:** 0. No 1. Sí 2. Desconocido

Si si, diagnóstico 0.AVC 1.Demencia 2.Epilepsia 3.Otros: \_\_\_\_\_

- **Enfermedad autoinmune:** 0. No 1. Sí 2. Desconocido  
Si si, diagnóstico 0.A. Reumatoide 1.LES 2.Esclerodermia 3.Otros\_\_\_\_\_  
¿ Se trata con inmunosupresores ? 0. No 1. Sí 2. Desconocido
- **Enfermedad Inflamatoria Intestinal:** 0. No 1. Sí 2. Desconocido.  
¿ Se trata con inmunosupresores ? 0. No 1. Sí 2. Desconocido
- **Cirugía** (en los 3 meses previos): 0. No 1. Sí 2. Desconocido.  
Si si, tipo de cirugía  
0.Abdominal 1.Cardio-torácica 2.Génito-urinaria 3. Ginecológica 4. Otras\_\_\_\_\_
- **Quemado** (quemadura de tercer grado en los 3 meses previos): 0. No 1. Sí 2. Desconocido
- **En Neonatos y menores de 3 meses:**  
Parto : 0.Vaginal 1.Cesárea  
Prematuro: 0.No 1.Si Peso al nacer (gr)\_\_\_\_\_ Edad gestacional(sm/días): \_\_\_\_\_
- ¿Presentó el paciente previamente candidemia (misma *Candida spp*) =30 días antes de este episodio? 0. No 1. Sí 2. Desconocido Si si, fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

### TRATAMIENTO MEDICO PREVIO

En el mes precedente a este episodio, ¿recivió el paciente alguno de los siguientes?

- **Tratamiento antifúngico sistémico** 0. No 1. Sí 2. Desconocido.  
Si sí, especifique, el fármaco y la razón por la cual se le administro:

| Tratamiento antifúngico | Razón para tratamiento |          |             |
|-------------------------|------------------------|----------|-------------|
|                         | Profiláctico           | Empírico | Desconocido |
| Anfotericina B          |                        |          |             |
| Flucitosina             |                        |          |             |
| Fluconazol              |                        |          |             |
| Itraconazol             |                        |          |             |
| Voriconazol             |                        |          |             |
| Posaconazol             |                        |          |             |
| Cancidas                |                        |          |             |
| Otros                   |                        |          |             |

- Tratamiento antibacteriano durante el mes previo: 0. No 1. Sí 2. Desconocido.  
Si sí especificar número AB diferentes: 1. 1-2 2. 3-5 3.>5
- Corticoides el mes previo (>10mg/d metilpred ≥de 3 días): 0. No 1. Sí 2. Desconocido.
- Tratamiento inmunosupresor: 0. No 1. Sí 2. Desconocido.  
0. Corticoides 1. Ciclosporina 2. Azatioprina 3. Metotrexate 4. Ciclofosfamida  
5.Quimioterapia 6. Otros (FK-506, ATG, OKT3, etc.) Especificar \_\_\_\_\_.

**DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL EPISODIO ACTUAL**

- Fecha de cultivo positivo para *Candida spp* d/m/a: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ .
- Fuente del hemocultivo +: 0. Punción venosa 1. Catéter 2. Desconocido
- Especie de *Candida spp* aislada :
  - 0. albicans 1.parapsilopsis 2.krusei 3.Ctropicalis 4. lusitaniae 5. glabrata 6. Otra

Cepa No° □□□-□□□-□□-□□ Especie: \_\_\_\_\_

Cepa No° □□□-□□□-□□-□□ Especie: \_\_\_\_\_

Cepa No° □□□-□□□-□□-□□ Especie: \_\_\_\_\_

- ¿Se realizó antifungígrama? 0. No 1. Sí 2. Desconocido  
Si se realizó especificar método: 0. NCCLS 1. EUCAST 2. E-test 3- Otra (especificar)  
Anotar resultados .....  
.....  
.....

- Se aislaron otros microorganismos en el hemocultivo + a candida? 0. No 1. Sí 2. Desconocido  
Indique, cual:  
0. *S aureus* 2. *S. Plasmocoagulasa* Negativo 3. Otros Gram + aeróbicos 4. *E.coli*  
5. *Pseudomonas aeruginosa* 6.Otos BGN aeróbicos 7.Anaerobios 8. otros.

- Antes del primer hemocultivo + a *candida sp*, fue aislada de **otro sitio del cuerpo**, la misma especie de cándida obtenida del hemocultivo? 0. No 1. Sí 2. Desconocido

Si, sí indique la especie y de donde mas fue aislado:

\_\_\_\_\_ :0. Heces 1.Orina 3..Mucosa oral 4. T.respiratorio 5.T. Intestinal 6.Vagina  
7.Piel 8. Otra 9.Desconocido.  
\_\_\_\_\_ : 0. Heces 1.Orina 3.Mucosa oral 4.T.respiratorio 5.T. Intestinal 6.Vagina  
7.Piel 8.Otro 9.Desconocido.

**CATÉTERES EV.**

- ¿ Era el paciente portador de catéter en el momento de la candidemia?

0. No 1. Sí 2. Desconocido

Si sí, indique cual catéter estaba puesto (usando el código de catéter) y fecha de inserción:

| Código Catéter | Tipo de Catéter                        |
|----------------|--|
| <b>01</b>      | Venoso periférico                      |
| <b>02</b>      | Venoso central Yugular                 |
| <b>03</b>      | Venoso central subclavia               |
| <b>04</b>      | Venoso central femoral                 |
| <b>05</b>      | Central de inserción periférica (Drum) |
| <b>06</b>      | Central tunelizado                     |
| <b>07</b>      | Central con reservorio                 |
| <b>08</b>      | Arterial                               |
| <b>09</b>      | cateter diálisis peritoneal            |
| <b>10</b>      | Otro                                   |

## CANDIDEMIA EN BARCELONA

Caso No° ---

| Código Catéter       | Fecha<br>(días/meses/años)   |
|----------------------|--|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |

• ¿Se utilizaba un catéter para nutrición parenteral? 0. No 1. Si 2. Desconocido

Si si especificar cual de ellos

• ¿Los hemocultivos cuantitativos? 0. No 1. Sí, positivos 2 Si, negativos 3. Desconocido.

Si positivos nº de colonias: \_\_\_\_\_.

• ¿Retiramos el catéter como parte del tratamiento? 0. No 1. Si 2. Desconocido

Si retirada, indique que catéter y fecha

| Código Catéter       | Fecha<br>(días/meses/años)   | Código Catéter       | Fecha<br>(días/meses/años)   |
|----------------------|--|----------------------|--|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |

• ¿Se cursó **cultivo de la punta de catéter?** 0.No 1.Si 2.Desconocido

Si sí, especifique el tipo de cultivo: 0.Semicuantitativo 1.Cualitativo

Si sí, ¿a que catéter se le cultivo la punta?:

Si sí, resultado para cada catéter cultivado       Resultado negativo

Resultado positivo

• Si el resultado es positivo:  Misma especie de levadura

Otros hongos /bacterias

Desconocido

|                    |
|--------------------|
| <b>TRATAMIENTO</b> |
|--------------------|

- ¿Recibió tratamiento antifúngico para la candidemia: 0. No 1. Si 2. Desconocido

Si sí, indique con el código del fármaco que recibió (todos los que haya recibido), fecha de inicio de tratamiento y la fecha de la ultima vez que se administro el antifungico como parte de tratamiento del episodio de candidemia:

| Código de antifung | Fecha de inicio de tratamiento | Fecha de fin de tratamiento |
|--------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                    | □□/□□/□□□□                     | □□/□□/□□□□                  |
|                    | □□/□□/□□□□                     | □□/□□/□□□□                  |
|                    | □□/□□/□□□□                     | □□/□□/□□□□                  |

| Fármaco | Tto antifúngico |    |             |
|---------|-----------------|----|-------------|
| 01      | Anfotericina B  | 06 | Voriconazol |
| 02      | Ambisome®       | 07 | Posaconazol |
| 03      | Flucitosina     | 08 | Cancidas    |
| 04      | Fluconazol      | 09 | Otros       |
| 05      | Itraconazol     |    |             |

- Indique si el paciente tuvo **evidencia de toxicidad** como resultado de la administración de cualquiera de estos antifungicos. 0. No 1. Si 2. Desconocido

Si sí, marque cual era responsable (usando el código de la tabla anterior), el tipo de toxicidad (usando el código de toxicidad), y si a causa de la toxicidad, se descontinuó ese tratamiento:

| Código del Fármaco | Código de la toxicidad | Discontinuo tratamiento | Evolución de la toxicidad |
|--------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                    |                        |                         |                           |
|                    |                        |                         |                           |
|                    |                        |                         |                           |

| Código de Toxicidad | Toxicidad    |
|---------------------|--------------|
| 0A                  | Renal        |
| 0B                  | Hematológica |
| 0C                  | Hepática     |
| 0D                  | Neurológica  |
| 0E                  | Otra         |

**SIGNOS CLINICOS Y BIOLÓGICOS**

48h antes y después de la candidemia

- Indique si estaba intubado (asistencia ventilatoria) al tiempo del primer hemocultivo de candida:  
0. No      1. Sí      2.Desconocido.  
Si sí, fecha de intubación: \_\_\_\_\_.
- Shock relacionado con la candidemia:      0. No      1. si      2.Desconocido.
- ¿Requirió diálisis a consecuencia de la candidemia? 0. No      1. si      2.Desconocido
- ¿Ingresó el paciente en UCI a consecuencia de la candidemia? 0. No      1. si      2.Desconocido  
Fecha de ingreso : \_\_\_\_\_.
- Estaba recibiendo nutrición parenteral? :      0. No      1. si      2.Desconocido  
Fecha de comienzo \_\_\_\_\_ . Fecha de resolución:\_\_\_\_\_.
- otros órganos afectados por la candidemia 0. No 1 si      2.Desconocido.  
Si si ,especificar los órganos implicados :

| <b>Órgano afectado</b> | <b>Código de documentación</b> | <b>Código de documentación</b> | <b>Método de documentación</b> |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Riñon                  |                                | <b>01</b>                      | Diagnóstico Clínico            |
| Hígado                 |                                | <b>02</b>                      | Basado en histología           |
| Bazo                   |                                | <b>03</b>                      | Basado en RX/TC/RMN            |
| Piel                   |                                |                                |                                |
| Ojos                   |                                |                                |                                |
| Otro                   |                                |                                |                                |

- Para todos los pacientes Karnofsky score el día de ingreso: \_\_\_\_\_

**ESCALA DE KARNOFSKY :** 90-100%:actividad normal, 80%: actividad normal con esfuerzo,70% autosuficiente pero incapaz de trabajar o desarrollar actividad normal, 60%: requiere ayuda ocasional pero se cuida de la mayor parte de sus necesidades, 50% requiere ayuda habitualmente y asistencia medica frecuente,40% incapacitado,requiere asistencia,30% gravemente incapacitado indicada hospitalización pero muerte no es inminente,10% moribundo,0% muerto.

- Para pacientes que ingresaron a UCI, registre los siguientes datos para el día en que ingreso el paciente a la UCI, y el día en que se obtuvo el primer hemocultivo de *candida spp* (si el hemocultivo fue obtenido fue obtenido el dia que el paciente ingreso a UCI, registre una sola vez los datos):

|  | Día del ingreso a la UCI<br>Fecha: _____ |                     | Día del primer hemocultivo<br>de candida<br>_____ |                     |
|--|--|---------------------|---|---------------------|
| Parámetros   | Mayor<br>registrado                      | Menor<br>registrado | Mayor<br>registrado                               | Menor<br>registrado |
| Frecuencia cardiaca (por minuto)   |  |                     |   |                     |
| Presión sanguínea (mm de Hg)   |  |                     |   |                     |
| Temperatura (ºC)   |  |                     |   |                     |
| Frecuencia Respiratoria por minuto   |  |                     |   |                     |
| Parámetros de Gases Arteriales   |  |                     |   |                     |
| FiO <sub>2</sub> (% O <sub>2</sub> )   |  |                     |   |                     |
| pH   |  |                     |   |                     |
| PaO <sub>2</sub> (mm de Hg)  |  |                     |   |                     |
| PCO <sub>2</sub> (mm de Hg)  |  |                     |   |                     |
| Esta intubado el paciente?   |  |                     |   |                     |
| Hematocrito (%)  |  |                     |   |                     |
| Células Blancas (celulas/mm <sup>3</sup> )                                     |  |                     |   |                     |
| CAN  |  |                     |   |                     |
| Creatinina en suero (mg/dl)  |  |                     |   |                     |
| Tiene insuficiencia renal?<br><br>Creatinina ≥ 1.5 mg/dl, DIURESIS < 410cc/dia |  |                     |   |                     |
| Sodio en suero (Na)  |  |                     |   |                     |
| Potasio en suero (K)   |  |                     |   |                     |
| HCO <sub>3</sub> en suero (mEq/dl)   |  |                     |   |                     |
| Score de Glasgow-Coma  |  |                     |   |                     |

**EVOLUCION**

**Sobrevivió el paciente al episodio? ( 30 días) :** 0. No      1. si      2. Desconocido.

Si no ¿Cual fue la causa de la muerte?

0. Relacionada con la candidemia 1. No relacionada especificar 2.Desconocido

•**Fecha de alta o muerte:** d/m/a  /  / .

•**Si exitus Hubo autopsia:** : 0. No      1. si      2. Desconocido.

•**Se halló afectación orgánica por candida en autopsia:** 0. No      1. si      2. Desconocido

Si sí, indique que órganos:

Riñón Corazón Pulmón Hígado Páncreas Intestino delgado Medula ósea Otro

¿ Tiene el paciente candidemia recurrente con la misma especie de *Candida spp*? ( definido como más de un hemocultivo positivo para la misma *Candida spp* <30 días tras el primer hemocultivo positivo?      0. No      1. si      2. Desconocido.

Si si, anotar todos los episodios debidos a la misma candida.

| Numero  | fecha de aislamiento | Codigo (A,B,C) | Evolución (1,2,3) |
|---|----------------------|----------------|-------------------|
| <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> |                      |                |                   |
| <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> |                      |                |                   |
| <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> |                      |                |                   |

Código: A. Punción venosa B. Catéter C. Desconocido.

Evolución: 1.Vivo 2.Muerto 3. Desconocido

**COMENTARIOS**

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....