

Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronóstico. Estudio prospectivo 1993-1998

Joaquín Gómez^a, Víctor Baños^a, Encarna Simarro^b, Joaquín Ruiz^b, Luis Requena^c, Jerónimo Pérez^b, Manuel Canteras^d y Mariano Valdés^d

Servicios de ^aInfeciosas, ^bMicrobiología y ^cCuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. ^dFacultad de Medicina. Universidad de Murcia. Espinardo. Murcia.

FUNDAMENTO. Las fungemias de origen nosocomial son infecciones que llevan una elevada mortalidad. En los últimos años la incidencia de estas infecciones ha aumentado probablemente por la utilización creciente de procedimientos diagnósticos y terapéuticos agresivos, así como por el incremento de la población de pacientes inmunocomprometidos. El objetivo de nuestro estudio fue conocer las características epidemiológicas, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, y el pronóstico de las fungemias que se producen en nuestro medio.

PACIENTES Y MÉTODOS. Se evaluaron en un período de 5 años de forma prospectiva todos los pacientes con un episodio de fungemia demostrada. A todos los que sobrevivieron se les realizó un seguimiento mínimo de un mes tras la finalización del tratamiento. La identificación del hongo se realizó por métodos habituales.

RESULTADOS. Durante el período de estudio se documentaron 81 pacientes con un episodio de fungemia. La incidencia de la misma fue de 0,9 episodios/1.000 pacientes ingresados. *Candida albicans* fue el hongo más frecuentemente aislado (n=53), seguido de *C. parapsilosis* (n=11), *C. tropicalis* (n=6) y *C. glabrata* (n=5). La mayoría de los pacientes tenían colocado un catéter intravascular central y estaban recibiendo nutrición parenteral. Todos habían sido tratados con antibióticos de forma prolongada. La mortalidad global fue del 49,6%. La edad, la cirugía previa, la presencia de inestabilidad hemodinámica y el inicio tardío del tratamiento antifúngico se asociaron con un peor pronóstico.

CONCLUSIONES. La incidencia de fungemia es alta en nuestro medio, y se asocia con una elevada mortalidad sobre todo en aquellos pacientes en los que se retrasó el inicio de tratamiento antifúngico. El pronóstico de esta infección puede mejorar con un mayor índice de sospecha clínica.

antibióticos.

Nosocomial fungemias in a general hospital. Epidemiology and prognostic factors. Prospective study 1993-1998

BACKGROUND. Nosocomial fungemias are infections with a high mortality rate. In last years the incidence of these infections has increased probably because of the growing population of immunocompromised patients who undergo aggressive diagnostic and therapeutic techniques.

OBJECTIVE. To know the epidemiologic characteristics, risk factors, clinical features and prognosis of fungemia.

PATIENTS AND METHODS. We prospectively evaluated all the patients with proven fungemia in our center during a 5 year-period. After finishing antifungal treatment a minimum follow-up of 1 month was carried out. Fungal isolation and identification were performed by standard tests.

RESULTS. During the period of study we evaluated 81 patients with an episode of nosocomial fungemia. Global incidence was 0,9 episodes per thousand admitted patients. *Candida albicans* was the more frequently isolated species (n=53), followed by *C. parapsilosis* (n=11), *C. tropicalis* (n=6) and *C. glabrata* (n=5). Most of the patients had a central intravenous line and were on parenteral nutrition therapy. All of them previously received at least one course of broad-spectrum antibiotics. Overall mortality was 49,6%. A worst prognosis was significantly associated with: age over 65 years, surgical procedures during present admission, leucocytosis, shock, and delay in antifungal treatment.

CONCLUSIONS. Fungal bloodstream infection incidence is high in our environment. It is associated with a high mortality rate, specially in patients in whom the beginning of antifungal treatment was delayed. A higher clinical suspicion index may improve the poor outcome in these patients.

Correspondencia: Dr. J. Gómez.
Plaza de la Cruz Roja 3, 1C.
3003 Murcia.
Correo electrónico: microbiología@ctv.es

Manuscrito recibido el 1-3-2001; aceptado el 3-5-2001.

Enferm Infec Microbiol Clin 2001; 19: 304-307

Introducción

A lo largo de las últimas décadas se han producido una serie de avances en el tratamiento de los pacientes inmunodeprimidos, que han contribuido decisivamente a una mayor esperanza de vida media. Por otra parte, el desarrollo de nuevas moléculas de antibacterianos de mayor espectro y actividad bactericida ha permitido controlar gran parte de las infecciones bacterianas de estos pacientes con o sin neutropenia^{1,2}.

Sin embargo, como resultado de estos cambios y el aumento del uso de estos modernos antibióticos, se ha comenzado a observar un incremento de las infecciones por hongos, cuya incidencia ha pasado de 2,0 a 3,8 por 1.000 ingresos³.

Las fungemias son infecciones graves, rápidamente progresivas, con dificultad en su diagnóstico precoz y refractariedad al tratamiento⁴. Aunque *Candida albicans* sigue siendo la especie aislada con más frecuencia (63%-72%)^{5,6}, últimamente se describen junto a infecciones por otras especies de *Candida*, con aumento de resistencias frente a determinados antifúngicos y una mayor mortalidad^{5,7,8}, la presencia de infecciones sistémicas por otros hongos, como *Trichosporum* sp., *Alternaria*, *Fusarium*, *Scedosporium* etc, que asientan fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos graves⁹.

Por todo ello, consideramos de interés llevar a cabo un estudio de las fungemias en nuestro hospital, para valorar la epidemiología, los factores de riesgo y los factores pronóstico.

Pacientes y métodos

Se estudiaron de forma prospectiva los pacientes adultos con fungemia nosocomial ingresados en la Residencia General del Hospital Universitario Virgen Arrixaca de Murcia, desde abril de 1993 hasta abril de 1998.

Se excluyeron los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con infección por criptococo.

Se definió como fungemia verdadera la presencia de fiebre > 38°C mantenida durante dos o más días, acompañada de afectación del estado general, con o sin signos o síntomas de infección local, junto al aislamiento del hongo en sangre^{10,11}.

A cada paciente se le tomaron 2-3 muestras de sangre para hemocultivo. En cada extracción se obtuvieron 20 cc, que se repartieron en 2 frascos (aerobio y anaerobio). Inicialmente se utilizaron botellas Hemoline-Duo de procesamiento manual y posteriormente se empleó el sistema automático vital¹².

Para la identificación de los aislados se utilizó la galería comercial ID-32C (bio-Mérieux, France), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Los pacientes se clasificaron según su edad, sexo, antecedentes, pronóstico de su enfermedad de base McCabe y Jackson¹³ y la situación de gravedad clínica inicial siguiendo los criterios de Winston¹⁴.

Se estudiaron el tipo de hongos aislados y su asociación con las determinadas enfermedades de base. Asimismo se valoraron los focos de origen de las fungemias, presencia de complicaciones y evolución.

Para establecer factores de riesgo se analizaron: edad, sexo, tipo de enfermedades de base, hongo aislado, servicio de hospitalización y antecedentes en el uso de catéteres, sondas, alimentación parenteral y antibióticos previos. Respecto de estos últimos, se consideró el número de ciclos recibidos. Se definió como ciclo el tratamiento con un antibiótico con una duración mínima de una semana.

Para el estudio de los factores pronóstico se valoraron la edad, sexo, antecedentes, enfermedad de base, gravedad clínica inicial,

focos, presencia de complicaciones, tratamientos, estancia y su correlación con la mortalidad.

En las complicaciones, los criterios diagnósticos fueron: shock, cuando la tensión arterial (TA) sistólica era <90 mmHg y no respondía a reposición de volumen¹⁵; insuficiencia renal, el incremento de 0,5 mg/ml sobre la concentración sérica basal normal de creatinina¹⁶; distrés respiratorio, presencia de imágenes algodonosas en la radiografía de tórax en ausencia de elevación de la presión capilar pulmonar (PCP)¹⁷; endoftalmitis, la pérdida de visión junto a la presencia de coriorretinitis con afectación del vítreo o *imágenes como ojos de buey intravítreo*¹⁸ y endocarditis, la presencia de vegetaciones en la ecocardiografía¹⁹.

El tratamiento se consideró precoz cuando se instauró antes del tercer día de recibir la información microbiológica y tardío si fue después²⁰.

Se utilizó anfotericina B a dosis de 0,6-1 mg/k/d hasta una dosis acumulativa > 500 mg, según el tipo de paciente, gravedad clínica de la fungemia, foco, presencia de complicaciones y rapidez de respuesta terapéutica²¹.

Se utilizó fluconazol a dosis de 200 mg por vía intravenosa cada 12 horas y tras la mejoría clínica se pasó a la vía oral a igual dosis con una duración total del tratamiento de entre 3-4 semanas²².

En todos los pacientes se realizaron estudios clínicos, microbiológicos (hemocultivos y cultivos según foco) y analíticos (hemograma, bioquímica general, orina elemental y sedimento), antes, durante, al final del tratamiento y al mes del alta hospitalaria.

Los criterios evolutivos (curación, fallo, recidiva y éxito) se ajustaron a los descritos en la literatura²³. Así, se definió como curación la desaparición de la clínica con hemocultivo negativo tras cinco días de tratamiento antifúngico; como recidiva la reaparición de los signos o síntomas con hemocultivos positivos tras la suspensión del tratamiento antifúngico; como éxito, cuando el paciente fallecía durante el episodio de la fungemia, considerándose que la mortalidad estaba relacionada directamente con la fungemia si el éxito del paciente se producía durante el período agudo de la infección o durante la semana posterior a la misma si no existía otra causa que lo justificara.

Para el análisis estadístico se realizó un estudio de tablas de contingencia mediante la prueba de Pearson y la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Se documentaron 81 casos de fungemias de 88.648 pacientes ingresados en la Residencia General del Hospital Universitario Virgen Arrixaca de Murcia, entre abril de 1993 y abril de 1998. Su incidencia fue de 9,2/10.000 pacientes hospitalizados.

La edad osciló entre 18 y 81 años, con una media de 51,6± 18,9, correspondiendo 52 a hombres y 29 a mujeres.

Como antecedentes destacaban el uso previo de antibióticos de amplio espectro, siendo las cefalosporinas de tercera generación los más utilizados, 81 casos, seguido de imipenem 40, ciprofloxacino 30 y otros 22.

Los aislados obtenidos por orden de frecuencia fueron: 53 *C. albicans*, 13 *C. parapsilosis*, 6 *C. tropicalis*, 5 *C. glabrata* y 2 *C. krusei*. En un episodio se aislaron *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* juntas y en otro *Aspergillus fumigatus*.

La fungemia se asoció a bacteriemia en 16 episodios, cuyos agentes etiológicos fueron: 4 *Staphylococcus aureus*, 4 *Enterococcus faecalis*, 4 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 *Acinetobacter baumannii*, 1 *Proteus mirabilis* y 1 *Enterobacter cloacae*.

No encontramos diferencias significativas entre el tipo de hongo aislado y la enfermedad de base de los pacientes (tabla 1).

Como factores asociados más frecuentemente a fungemias

TABLA 1. Correlación entre *Candida albicans* y *Candida no-albicans* y tipo de enfermedades de base

Microorganismo	Tumores sólidos	Leucemia linfoma	Politraumatismo	Diabetes	Trasplantes	Otras ¹
<i>C. albicans</i> ²	12	8	13	6	3	9
<i>C. no-albicans</i>	6	4	5	4	0	9

¹Insuficiencia renal crónica, cirugía cardiovascular, quemados.²No se encontraron diferencias significativas ($p>0,05$) para ninguna de las enfermedades de base.

mia encontramos: uso de catéter central, nutrición parenteral y antibióticos de amplio espectro en todos los pacientes, sondas vesicales en 70, ventilación mecánica en 66, transfusiones en 55 y cirugía previa en 35. Con relación al uso de antibióticos, 65 pacientes habían recibido dos o más ciclos y los 17 restantes, uno sólo. En cuanto a la enfermedad de base 8 correspondían al grupo rápidamente fatal, 64 al grupo únicamente fatal y 9 al grupo no fatal. De ellas, las más frecuentes fueron, neoplasias sólidas y hematológicas en 30 casos y politraumatismos en 18.

La mortalidad de las fungemias ascendió al 49,6% (39 de 81). Los factores pronóstico asociados significativamente a mortalidad están recogidos en la tabla 2.

No encontramos asociación significativa entre sexo, uso previo de antibióticos globalmente, manipulaciones, leucopenia, transfusiones, anemia, días de estancia y tipo de antifúngico utilizado y mayor mortalidad.

Las complicaciones más frecuentes fueron shock e insuficiencia renal en 21 y 13 casos respectivamente. En cinco pacientes se constató endoftalmitis.

Discusión

Desde el inicio de la década de los 80, se ha producido un incremento > 400% de las fungemias en los hospitales,

constituyendo en la actualidad el 10%-15% de las infecciones graves sépticas²⁴. Por ello, resulta de interés el conocimiento de la epidemiología y factores de riesgo y pronóstico que nos permitan la sospecha diagnóstica y tratamiento antifúngico precoz y más adecuado. Su adecuación debe realizarse según el área, epidemiología, tipo de pacientes y patrones de sensibilidad de los hongos patógenos más importantes, ya que representa el principal factor capaz de modificar la evolución de estos procesos²⁵⁻²⁸.

Nuestra incidencia de 9,2/10.000 pacientes hospitalizados está dentro de los márgenes de la literatura que oscila entre 5-10/10.000^{1,2}. Desde el punto de vista etiológico, destacan *C. albicans* como patógeno mayoritario, 62,3% de episodios, y *C. parapsilosis* en el 16%, lo que supone una incidencia superior a la publicada por otros autores^{6,8}.

El aislamiento de *Aspergillus* en hemocultivo es extraordinariamente infrecuente y así en nuestro análisis sólo se encontró en un paciente diabético en tratamiento con corticoides por collagenosis, y aunque la diabetes mellitus es un factor de bajo riesgo, los corticoides son uno de los factores de alto riesgo en su desarrollo, junto con la enfermedad de base rápidamente fatal²⁹. En este sentido, podemos señalar que en una reciente revisión sobre fungemias, *Aspergillus* se aisló en hemocultivo en el 8% de los casos estudiados en pacientes con leucemias agudas³⁰.

En contraste con otros estudios^{4,6} que obtienen una mayor frecuencia de *C. no-albicans* en pacientes inmunodeprimidos, no hemos encontrado diferencias significativas entre los aislados de *C. albicans* y *C. no-albicans* y las diferentes enfermedades de base, lo que puede deberse al tipo de pacientes evaluados (tabla 1).

El factor de riesgo más significativo de nuestro trabajo, como en otros³¹⁻³⁵, fue el uso previo de múltiples antibióticos, junto a catéteres centrales, alimentación parenteral y manipulaciones (sondas, cirugía, etc.). En nuestro estudio hemos encontrado que el uso previo de dos o más ciclos de antibióticos de amplio espectro es un factor frecuentemente asociado al desarrollo de fungemias. Asimismo, encontramos el antecedente de transfusiones previas en un elevado número de pacientes, 55 de los 85. Ante estos resultados, la aparición de fiebre elevada (>38,5°) en un paciente hospitalizado con enfermedad de base grave, presencia de catéteres, sondas o cirugía previa y que ha recibido dos o más ciclos de antibacterianos de amplio espectro, o transfusiones previas, nos debe alertar de la existencia de probable fungemia y en espera de recibir los estudios microbiológicos, el tratamiento empírico con antifúngicos debería ser una normativa a valorar.

La tasa de mortalidad del 49,6% de nuestro estudio es semejante a la señalada por otros autores³³⁻³⁵ que encuentran el aislamiento en sangre de un hongo como factor independiente asociado a mortalidad. La ausencia de tratamiento es un factor que aumenta las complicaciones a distancia en el 20% de los casos³⁶. En nuestra serie, 3

TABLA 2. Factores pronóstico de fungemias

	Curación	Éxitus	Diferencia estadística ¹
Edad			
<65 años	36	20	
> 65 años	6	19	p<0,001
Cirugía previa			
Sí	11	22	p<0,01
No	31	17	
Situación inicial			
Crítica	5	19	p<0,001
Mala	36	20	
Regular	1	0	
Leucocitosis			
Sí	18	30	p<0,01
No	24	9	
Foco			
No aclarado	17	28	p<0,01
Catéter	19	6	
Urinario	6	5	
Complicaciones			
Sí	15	37	p<0,001
No	27	2	
Tratamiento			
Precoz	38	9	p<0,001
Tardío	1	30	
Sin tratamiento	3	0	

¹No se encontraron diferencias significativas ($p>0,05$) para: sexo, nutrición parenteral, sonda vesical, enfermedad de base, número de transfusiones, leucopenia, anemia, días de estancia y antifúngico empleado.

pacientes que no recibieron tratamiento presentaron endoftalmitis tras 30-50 días del alta hospitalaria. Por todo ello, al igual que otros autores^{10,20,22} consideramos que la presencia de un solo hemocultivo positivo es suficiente para iniciar tratamiento antifúngico.

Como factores pronóstico asociados a mayor mortalidad hemos encontrado al igual que en otros estudios^{6,32,35,36}, edad superior a 65 años, situación de gravedad crítica inicial, presencia de complicaciones y uso tardío de antifúngicos. La ausencia de gravedad de la enfermedad de base como factor pronóstico en nuestra serie, probablemente se deba al menor número de pacientes neutropénicos. A diferencia de otras series⁵⁻⁷ donde las infecciones por el grupo de *C. no-albicans* se asociaron con una mayor mortalidad que el grupo de *C. albicans*, en nuestra experiencia no encontramos diferencias de mortalidad entre ambos grupos, probablemente debido al pequeño número de pacientes con infecciones del grupo *C. no-albicans*. De igual forma, a diferencia de otras series⁸, hemos encontrado los antecedentes de cirugía previa, leucocitosis >12.000 y foco no aclarado, como factores asociados significativamente con una mayor mortalidad (tabla 2). Como complicaciones específicas, la endoftalmitis, cuya presencia oscila entre el 28%-37% en algunas publicaciones³⁷, en nuestra experiencia fue de un 6%, cifra similar a la publicada por Donahue et al¹⁸.

El apartado del tratamiento sigue siendo de gran interés, ya que es el único donde podemos influir activamente. Por una parte, racionalizando el uso previo de antibióticos para la prevención de fungemias y por otra aplicando tratamiento precoz con antifúngicos, de acuerdo con epidemiología, patrones de resistencias del área y uso previo de antifúngicos como profilaxis. En nuestro estudio, al igual que en otros^{20,22,27} no hemos encontrado diferencias significativas entre el tratamiento con anfotericina B y fluconazol. En los pacientes no inmunodeprimidos sin inestabilidad hemodinámica, donde *C. albicans* sigue siendo el hongo causante con mayor frecuencia, el fluconazol a dosis altas ofrece una eficacia semejante a la anfotericina B, con menor toxicidad³⁸.

Concluyendo podemos decir que, el conocimiento de la epidemiología, factores de riesgo y pronóstico de las fungemias, constituye el avance de mayor impacto para mejorar la morbilidad de estos pacientes, así como para ayudar a su prevención.

Bibliografía

1. Wenzel RP, Pfaller MA. *Candida* species: Emerging hospital bloodstream pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol 1991; 12: 523-524.
2. Fox JL. Fungal infections rates are increasing. ASM 1993; 59: 515-518.
3. Beck-Sagué 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: 1.247-1.251.
4. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 499-511.
5. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 1995; 20: 1.526-1.530.
6. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992; 15: 414-421.
7. Pfaller M, Wenzel RP. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 287-291.
8. Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snydman DR, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med 1996; 100: 617-623.
9. Antony SJ. Fungal infections in the immunocompromised host. Antimicrob Infect Dis Newsletter 1998; 17: 65-69.
10. Medoff G. The 10 most common question about fungal infections. Infect Dis Clin Practice 1992; 2: 129-133.
11. Sánchez V, Barth-Jones D, Dembry L, Sobel JD, Zervos MJ. Nosocomial acquisition of *Candida parapsilosis*: An epidemiology study. Am J Med 1993; 94: 577-582.
12. Marchandin H, Compan B, De Buochberg MS, Despaux E, Perez C. Detection kinetics for positive blood culture bottles by using the VITAL automated system. Antimicrob Agents Chemother 1995; 33: 2.098-2.101.
13. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia: I. Ecology and etiology. Arch Intern Med 1962; 110: 847-855.
14. Wiston DJ, Murphy W, Young LS. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. Am J Med 1980; 69: 225-231.
15. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors for septic shock in the early management of bacteremia. Am J Med 1992; 93: 283-288.
16. Harris R1, Musher DM, Bloom K, Gather J, Rice L, Sugarman B, et al. Manifestations of sepsis. Arch Intern Med 1987; 147: 1.895-1.906.
17. Rogers E, Bone RC. Clinical indicators in sepsis and septic adult respiratory distress syndrome. Med Clin North Am 1986; 70: 921-932.
18. Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE Jr, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. Ophthalmology 1994; 101: 1.302-1.309.
19. Musial CE, Cockerill III FR, Roberts GD. Fungal infections of the immunocompromised host: Clinical and laboratory aspects. Clin Microbiol Rev 1988; 1: 349-364.
20. Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snydman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. Arch Intern Med 1995; 155: 2.429-2.435.
21. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin-B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 1990; 12: 308-329.
22. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. N Engl J Med 1994; 331: 1.325-1.330.
23. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practices guidelines for the treatment of Candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30: 662-678.
24. Kremery VJr, Kovacicova G, on behalf of the Slovak fungemia study group. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 36: 7-11.
25. Komshian SV, Uwaydab AK, Soble 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: 379-390.
26. Iwana A, Yohida M, Miwa A, Obayashi T, Sakamoto S, Miura Y. Improved survival from fungemia in patients with haematological malignancies; analysis of risk factors for death and usefulness of early antifungal therapy. Eur J Haematol 1993; 51: 156-160.
27. Weems JJ Jr. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 1992; 14: 756-766.
28. Bryce EA, Roberts FJ, Sekhon AS, Coldman AJ. Yeast in blood cultures. Evaluation of factors influencing outcome. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15: 233-237.
29. Meunier F, Aoun M, Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 1992; 14 (Suppl): S120-S125.
30. Denning DW. Diagnosis and management of invasive aspergillosis. En: Remington JS, Swartz MN, eds. Current Clinical Topics in Infectious Disease. Boston: Blackwell Science Inc, 1996; 16: 277-299.
31. McQuilen DP, Zingman BS, Meunier F, Levitz SM. Invasive infections due to *Candida* kurzei report on ten cases of fungemia that include three cases of endophthalmitis. Clin Infect Dis 1992; 14: 472-478.
32. Klein JJ, Watanakunakorn C. Hospital-acquired fungemia. Its natural course and clinical significance. Arch Intern Med 1979; 67: 51-58.
33. Harvey RG, Myers JP. Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital. Arch Intern Med 1987; 147: 2.117-2.120.
34. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. Arch Intern Med 1989; 149: 2.349-2.353.
35. Wenzel RP. Nosocomial Candidemia: Risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995; 20: 1.531-1.534.
36. Miller PJ, Weanzel RP. Etiologic organisms as independent predictor of death and morbidity associated with bloodstream infections. J Infect Dis 1987; 156: 471-477.
37. Filler SG, Edwards JE Jr. When and how to treat serious candidal infections: Concepts and controversies. En: Remington JS, Swartz MN, eds.