



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces

M. Jesús Rodríguez-Hernández^a, Maite Ruiz-Pérez de Pipaon^a, Manuel Márquez-Solero^b, Patricia Martín-Rico^c, Juan José Castón-Osorio^d, Francisca M. Guerrero-Sánchez^e, Elisa Vidal-Verdú^f, Carolina García-Figueras^g, Alfonso del Arco-Jiménez^h, Jesús Rodríguez-Bañoⁱ, Estrella Martín-Mazuelos^j y José Miguel Cisneros-Herreros^{a,*}, por el Grupo de Investigadores de la Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología (SAMPAC) y de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI)¹

^a Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

^c Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

^d Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^e Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

^f Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^g Servicio Medicina Interna, Hospital de Jerez, Jerez, España

^h Servicio Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Málaga, España

ⁱ Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

^j Servicio de Microbiología, Hospital Virgen de Valme, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de septiembre de 2010

Aceptado el 3 de diciembre de 2010

Palabras clave:

Candidemia

Hospitales andaluces

Epidemiología

R E S U M E N

Introducción: La candidemia es una infección nosocomial con elevada mortalidad. Los cambios clínicos y microbiológicos descritos en otras áreas y las novedades terapéuticas de los últimos años hacen preciso conocer si la epidemiología clínica de las candidemias en nuestro medio ha cambiado.

Material y métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional de todos los episodios de candidemia en pacientes adultos atendidos entre el 1 octubre 2005 y el 30 septiembre 2006 en 17 hospitales de Andalucía.

Resultados: El número total de episodios fue de 220, la incidencia de 0,58 episodios/por cada 1.000 altas. *Candida albicans* fue la etiología más frecuente (53%). El 89% de las cepas fueron sensibles a fluconazol. La sepsis fue la presentación clínica más frecuente (65,7%). El tratamiento empírico fue inapropiado en el 38,7%. La mortalidad global fue del 40%. Se analizaron los factores pronósticos a los 30 días. En el análisis univariante la mortalidad se asoció con: edad > 60 años, candidemia de foco desconocido, índice de Pitt ≥ 2 , APACHE elevado, shock séptico al diagnóstico, persistencia del segundo hemocultivo positivo, tratamiento empírico inapropiado, no retirada del catéter venoso central y aislamiento de una especie diferente a *C. parapsilosis* entre otros. El análisis multivariante identificó como variables independientes de mal pronóstico, la edad > 60 años, un índice de Pitt ≥ 2 , y el tratamiento empírico inapropiado y como factor protector la etiología *C. parapsilosis*.

Conclusiones: La epidemiología clínica de las candidemias en nuestra región es similar a la descrita en otras áreas y el tratamiento empírico inapropiado es el único factor independiente de mal pronóstico que se puede mejorar.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Candidemias: multicentre analysis in 16 hospitals in Andalusia (Spain)

A B S T R A C T

Keywords:

Candidemia

Andalusian hospitals

Epidemiology

Introduction: Candidemia is a nosocomial infection with high associated mortality. There have been changes in microbiology, epidemiology and treatment over the last few years, which has led us to analyse our own situation.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cisnerosjm@telefonica.net (J.M. Cisneros-Herreros).

¹ En el Anexo 1 se recoge el nombre y la filiación del resto de autores.

Material and methods: Prospective, multicentre and observational study. All episodes of candidemia in adult patients seen in 17 Andalusian hospitals from 1 October 2005 to 30 September 2006 were included. **Results:** Were detected 220 cases, the incidence was 0.58 cases/1,000 hospital discharges. *Candida albicans* was the most frequent species (53% of cases). The majority of isolates (89%) was susceptible to fluconazole. Sepsis was the most frequent clinical manifestation (65.7%). The treatment was inadequate in 38.7% of cases. Overall mortality was 40%.

On univariate analysis death was found to be significantly associated with: aged > 60 years, unknown candidemia focus, Pitt score ≥ 2 , APACHE II, shock at onset, persistent positive second blood cultures, non-removal of the central venous catheter and *Candida* species different of *C. parapsilosis*, among others. In the multivariate analysis death was found to be significantly associated with: aged > 60 years, Pitt score ≥ 2 , *Candida* species different of *C. parapsilosis* and inadequate treatment.

Conclusions: The candidemia clinical epidemiology in our region is similar to other areas and receiving inadequate treatment is the only modifiable risk factor associated with higher odds of mortality. Therefore, this modifiable factor needs to be improved to reduce the mortality.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La candidemia es una infección nosocomial de elevada mortalidad que se cifra entre el 40-60% en diferentes trabajos¹⁻³. En los últimos años se ha producido un incremento en la incidencia de forma paralela al aumento de los pacientes de riesgo, así como cambios en el espectro etiológico con una disminución de *Candida albicans* (*C. albicans*) y un aumento de especies no *albicans*^{1,4-7}, incluidas especies menos sensibles a fluconazol. Todos estos factores, junto con la aparición de nuevos antifúngicos, hacen necesario conocer la epidemiología clínica de las candidemias en nuestro medio. Para ello hemos realizado este estudio observacional que tiene como objetivos actualizar la epidemiología clínica (incidencia, factores predisponentes, etiología y sensibilidad de los aislamientos), manifestaciones clínicas, tratamientos y factores pronósticos de las candidemias en los hospitales andaluces.

Material y métodos

Estudio prospectivo de vigilancia poblacional hospitalaria realizado en 17 hospitales de Andalucía (con un máximo de 1.330 camas y un mínimo 155 camas de los hospitales participantes) durante 12 meses, desde el 1 de octubre de 2005 hasta el 30 de septiembre de 2006. El estudio ha sido aprobado y apoyado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) y por la Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología Clínica (SAMPAC). Se han incluido todos los episodios de candidemia en pacientes adultos (≥ 14 años) atendidos en 16 de los 17 hospitales participantes. Se define como candidemia el aislamiento de *Candida* spp. en uno o más hemocultivos. Los hemocultivos se procesaron por el sistema automático (Bactec: Becton Dickinson, USA, Bact/alert:bio Merieux, SA, España) en 15 centros y por el sistema Versatrek en un centro (Trek Diagnostic Systems Inc., Westlake, Ohio, suministrado en España por Izasa). La detección y la identificación de la candidemia se realizaron en cada uno de los laboratorios de los hospitales participantes según procedimiento local y se confirmó en el laboratorio del Hospital de Valme con el sistema Vitek 2 ID-YST (bioMerieux Vitek, Inc., Hazelwood, MO)⁸. Como control de calidad en el estudio de sensibilidad a los antifúngicos se utilizaron las cepas *C. parapsilosis* ATCC 22019 y *C. krusei* ATCC 6258, según se describe en el artículo previo⁹. Para los estudios de sensibilidad *in vitro* se utilizó el Sensititre YeastOne (Trek Diagnostic Systems Inc., Westlake, Ohio, suministrado en España por Izasa) o E-test. Se consideró *Candida* spp. sensible a fluconazol si la CMI ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$, sensible dependiente de la dosis si la CMI se encontraba entre 16 y 32 $\mu\text{g/ml}$ y resistente si la CMI ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$. Los resultados de los estudios de sensibilidad *in vitro* de los aislados de *Candida* han sido publicados previamente⁹.

Por cada episodio de candidemia se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, presencia o ausencia de los siguientes fac-

tores de riesgo en el momento de la infección o en los 14 días previos (diabetes mellitus, neutropenia < 500 PMN/mm³, cáncer, infección por el VIH, adicción a drogas por vía parenteral, traumatismo grave que requiera ingreso en UCI, trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, insuficiencia renal con creatinina > 2 mg/dl, hemodiálisis, diálisis peritoneal, cirugía, catéter vesical, catéter venoso central no tunelizado o tunelizado, nutrición parenteral, tratamiento antimicrobiano, tratamiento antifúngico, esteroides (> 1 mg/kg/día durante < 7 días o $> 0,5$ mg/kg/día durante más de 15 días), endoscopia (estancia hospitalaria previa a la candidemia, estancia en UCI), APACHE (en las 48 h previas a la candidemia), manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico (sepsis, sepsis grave, shock séptico)¹⁰, origen de la candidemia, retinitis, endocarditis o complicaciones osteoarticulares (espondilitis, osteomielitis o artritis), tratamiento antifúngico administrado (tipo, dosis, duración, demora desde la extracción del hemocultivo diagnóstico, apropiado o inapropiado), retirada del catéter en el momento del diagnóstico, respuesta clínica al tratamiento valorada a los 7 días desde el inicio del tratamiento y respuesta microbiológica al tratamiento. Para evaluar esta última, se recomendó realizar a todos los pacientes tras el diagnóstico de candidemia un hemocultivo de control y repetirlo hasta que fuese negativo. Se evaluó asimismo la evolución a los 30 días. El tratamiento empírico se consideró apropiado cuando incluía un antifúngico activo y a las dosis correctas frente a la especie de *Candida* aislada. En el resto de los casos, se consideró inapropiado.

La incidencia se calculó usando como denominador los datos censales de cada hospital participante. Todos los datos se recopilaron en la base de SPSS. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0. Se realizó un análisis descriptivo de los datos, así como un análisis comparativo univariante de los factores pronósticos de muerte a los 30 días del diagnóstico utilizando las pruebas de la χ^2 al cuadrado o exacta de Fisher para las variables categóricas y de la *t* de Student, ANOVA o no paramétricas para las variables numéricas/categóricas. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Se realizó un análisis multivariante de aquellos factores pronósticos significativos en el análisis univariante con $p < 0,05$. Se introdujeron las variables una a una y se descartó que existiese interacción o confusión entre ellas. El modelo final contiene aquellas variables que tuvieron significación estadística en el análisis univariado y las que se consideraron con relevancia clínica, con una R^2 elevada y que permite clasificar correctamente el mayor porcentaje de casos.

Resultados

El número total de episodios de candidemia fue de 220. La incidencia global fue de 0,58 episodios/por cada 1.000 altas y 0,80 episodios/por cada 10.000 pacientes-día (tabla 1). Para el análisis

Tabla 1
Incidencia de candidemia por centro e información por hospitales de número de casos y altas por año

Hospital	N.º camas	N.º altas/año	N.º pacientes/día	N.º casos/año	Incidencia/ 1.000 altas	Incidencia/10.000 pacientes/día
a	1.330	43.888	331.008	41	0,93	1,23
b	501	21.299	176.093	6	0,28	0,34
c	950	33.835	258.253	10	0,29	0,38
d	1.007	37.348	335.672	20	0,53	0,59
e	777	21.837	200.146	17	0,77	0,84
f	311	12.243	90.399	7	0,57	0,77
g	650	21.799	188.212	23	1,05	1,22
h	1.132	38.144	307.180	21	0,55	0,68
i	300	18.307	91.520	11	0,6	1,2
j	551	20.789	161.595	10	0,48	0,61
k	1.072	33.594	236.870	16	0,476	0,67
l	622	21.721	120.857	7	0,32	0,57
m	701	19.056	129.274	10	0,52	0,77
n	177	6.078	43.253	1	0,16	0,23
o	155	5.468	35.313	7	1,28	1,98
p	564	20.780	154.532	13	0,62	0,84
Total		376.186	2.860.177	220	0,58	0,80

se incluyó a 216 pacientes, 4 quedaron excluidos por falta de datos; ninguno presentó más de un episodio de candidemia. La mediana de edad fue de 65 años (14 a 87 años) y el 67% (n = 145) eran varones.

Los factores de riesgo para la candidemia presentes con mayor frecuencia fueron: cáncer (88 pacientes, 41%), diabetes mellitus (63 pacientes, 29%) e insuficiencia renal (48 pacientes, 22%). Las instrumentaciones o tratamientos de riesgo presentes con mayor frecuencia fueron: tratamiento antibiótico (201 pacientes, 93%), catéter venoso central no tunelizado (146 pacientes, 68%), catéter vesical (129 pacientes, 59,4%), cirugía (110 pacientes, 50,7%), nutrición parenteral (108 pacientes, 50%) (tabla 2).

La identificación de la especie de *Candida* se realizó en 215 casos, en 193 mediante la tarjeta 4BC de Vitek en el centro de referencia

Tabla 2
Factores/instrumentaciones/tratamientos de riesgo para la candidemia

Factores predisponentes	N.º pacientes	% pacientes
Cáncer	88	40,7
Diabetes mellitus	63	29
Insuficiencia renal	48	22,2
Neutropenia	18	8,3
Hemodiálisis	14	6,5
Trauma grave	11	5,1
Hemofiltración	10	4,6
Infección VIH	7	3,2
Trasplante médula ósea	5	2,3
Trasplante órgano sólido	4	1,8
ADVP	3	1,4
Diálisis peritoneal	0	0
Origen candidemia:		
Desconocido	68	31,5
Vascular	91	42,1
Urinario	27	12,5
Herida quirúrgica	7	3,2
Abdominal	23	10,6
Intervenciones		
Cirugía	110	50,7
CVC no tunelizado	146	67,7
Nutrición parenteral	108	50,2
CVC tunelizado	36	16,6
Endoscopia	33	15,2
Tratamientos médicos		
Tratamiento antibiótico	201	93,1
Esteroides	50	23,3
Tratamiento antifúngico	26	12,4
Tratamiento con azoles	25	11,5

ADVP: adicción droga vía parenteral; CVC-catéter venoso central.

Neutropenia: < 500 PMN/mm³.

Trauma grave: paciente con traumatismo que requiera ingreso en UCI.

y en 22 en el hospital de origen. En un caso no se pudo realizar. La etiología más frecuente fue *C. albicans* (113 casos, 52%) (tabla 3). La determinación de la sensibilidad se realizó en 211 casos de candidemia, con el método Sensititre en 205 casos y con E-test en 6 casos. La mayoría de las cepas, 188 (89%), fueron sensibles a fluconazol. En la tabla 3 se muestran los datos de sensibilidad estratificados por especies. La forma de presentación clínica más frecuente fue la sepsis en 142 pacientes (65,7%), siguiéndole en frecuencia la sepsis grave en 42 pacientes (19,4%) y el shock séptico en 32 pacientes (14,8%). Se realizó fondo de ojo en la primera semana a 77 pacientes y 5 (6,5%) mostraron signos de retinitis. Tres pacientes fueron diagnosticados de endocarditis (1,4%). Un paciente (0,5%) presentó un absceso de cadera como complicación osteoarticular.

Un segundo hemocultivo se realizó a 153 pacientes y fue positivo en 82 (53%). A 67 de los pacientes con el segundo hemocultivo positivo se les realizó un tercer hemocultivo y fue positivo en 33 (49%).

Ciento ochenta y nueve pacientes (87,5%) recibieron tratamiento antifúngico empírico y en 153 (80,9%) fue apropiado. El tratamiento empírico fue inapropiado en 63 pacientes del total (29,1% del total). Los antifúngicos administrados por orden de frecuencia fueron: fluconazol a 141 pacientes, caspofungina a 20, anfotericina B deoxicolato a 17, anfotericina B liposomal y voriconazol a cuatro respectivamente y anfotericina B liposomal más caspofungina a un paciente. La mortalidad en los 30 días que siguieron a la candidemia fue del 40% (n = 87). En el estudio univariante (tabla 4) se asociaron a mayor mortalidad los siguientes factores: la edad > 60 años, la estancia en UCI en el momento del diagnóstico, la candidemia de foco desconocido, o con foco abdominal o de la herida quirúrgica frente a candidemia por catéter venoso o de origen urinario, la existencia de insuficiencia renal, la presencia de catéter vesical, la nutrición parenteral, también se asoció el índice de Pitt elevado y el APACHE II elevado, la presencia de shock séptico en el momento del diagnóstico, la persistencia del segundo hemocultivo positivo y la falta de respuesta clínica, el tratamiento empírico inapropiado y la no retirada del catéter venoso central. La persistencia de *Candida* spp. en el tercer hemocultivo no fue significativa. En cambio, el aislamiento de *C. parapsilosis* fue un factor de protección.

Se realizó análisis estadístico multivariante de los factores pronósticos que fueron significativos en el análisis univariante (tabla 5). El mejor modelo predictor de muerte fue aquel que incluía: edad mayor 60 años, índice de Pitt ≥ 2 , especie diferente a *C. parapsilosis* y tratamiento empírico inadecuado. La R² de Nagelkerke fue de 0,277. La ecuación permitiría pronosticar correctamente al 71,8% de los pacientes.

Tabla 3
Estudio de sensibilidad de las distintas especies de *Candida* en el total de los pacientes analizados

Especie, n.º (%)	N.º con estudio de sensibilidad	Sensible a fluconazol CMI ≤ 8 mg/l	DDSS CMI 16-32 mg/l	Resistente a fluconazol CMI ≥ 64 mg/l
Total 216 (100)	211	188	15	8
<i>C. albicans</i> 113 (52)	111	111		
<i>C. parasilopsis</i> 34 (15,6)	33	33		
<i>C. tropicalis</i> 29 (13,3)	29	26	3	
<i>C. glabrata</i> 27 (12,4)	27	14	11	2
<i>C. krusei</i> 7 (3,2)	6			6
<i>C. famata</i> 3 (1,4)	2	2		
<i>C. guilliermondi</i> 1 (0,4)	1		1	
<i>C. sake</i> 1 (0,4)	1	1		
<i>Candida</i> spp. 1 (0,4)	1	1		

Tabla 4
Análisis univariable de los factores pronósticos de muerte a los 30 días del diagnóstico de candidemia en el total de pacientes

Factores evaluados	Vivos n = 129 (%)	Muertos n = 87 (%)	Riesgo relativo de morir (IC del 95%)	p
<i>Edad > 60 años</i>				0,031
<i>Sexo: varón</i>	91 (70,5)	55 (63,2)		NS
<i>Candidemia en UCI</i>	26 (20)	34 (39)	2,5 (1,3-4,6)	< 0,01
<i>Especies de Candida aisladas en sangre</i>				
Diferente de <i>C. parasilopsis</i>	101 (79)	80 (91,9)	3 (1,2-7,3)	< 0,01
<i>C. parasilopsis</i>	27 (20,9)	7 (8)		
<i>Especie resistente fluconazol</i>	4 (3,1)	4 (4,7)		NS
<i>Origen candidemia</i>				< 0,01
Abdomen + herida + desconocido vs urinaria + catéter	43 (33,3)	55 (63,2)	3,4 (1,9-6)	
DM	86 (66,7)	32 (36,8)		NS
Cáncer	37 (28,7)	26 (29,9)		NS
Insuficiencia renal	47 (36,4)	41 (47)		0,053
Presencia catéter vesical	23 (17,8)	25 (29)	2,4 (1,1-3,8)	< 0,01
Portador CVC no tunelizado	66 (51,6)	62 (72)	2 (1,1-3,8)	0,018
Portador CVC tunelizado	79 (61,7)	67 (77)		NS
Nutrición parenteral	20 (15,5)	16 (18,4)	1,93 (1,1-3,36)	0,018
Índice de gravedad de Pitt elevado	56 (43,4)	52 (60)		< 0,01
Apache II elevado				< 0,01
Tratamiento previo con esteroides	28 (21,7)	23 (26,4)		NS
Presentación como shock séptico	7 (5,4)	25 (28,7)	7 (2,88-17,2)	< 0,01
Aislamiento <i>Candida</i> en segundo hemocultivo ^a	47 positivos/106 realizados (44)	35 positivos/47 realizados (74)	3,66 (1,7-7,8)	< 0,01
Aislamiento <i>Candida</i> en tercer hemocultivo ^b	17 positivos/40 realizados (42)	16 positivos/27 realizados (59)		NS
Tratamiento inapropiado	28 (22)	35 (40)	2,4 (1,3-4,4)	< 0,01
No retirada catéter venoso	17 (16)	34 (50,7)	5,2 (2,6-10,6)	< 0,01

CVC: catéter venoso central.

^a Esta variable sólo está recogida en 153 pacientes.^b Esta variable sólo está recogida en 67 pacientes.

Discusión

La incidencia de candidemia en los hospitales andaluces (0,58 episodios por cada 1.000 altas) es similar a la encontrada en otros estudios nacionales como el realizado en Barcelona¹¹ (0,53 episodios por cada 1.000 altas) e internacionales como el realizado en Viena¹² (entre 0,27 y 0,77 episodios por cada 1.000 ingresos entre los años 2001 y 2006) o el llevado a cabo por la Confederación Europea de Micología Médica¹³ (entre 0,2 y 0,38 episodios/1.000 ingresos). En este último estudio como en otros la incidencia de candidemia incrementa con el nivel de complejidad del hospital^{13,14}. Sin embargo, en el presente trabajo la incidencia en cada hospital del estudio fue independiente del número de camas y, por tanto, de la complejidad de los pacientes atendidos (UCI especializadas, programas de trasplante, etc.), como también se observa en el trabajo de Almirante et al¹¹.

Los factores de riesgo para el desarrollo de candidemia son similares a los publicados previamente^{11,15}. Entre las enfermedades predisponentes que con mayor frecuencia se relacionan con la can-

didemia se encuentran las oncohematológicas (40,6%), la diabetes mellitus (29%) y la insuficiencia renal (22,2%), y entre los tratamientos recibidos se encuentra el tratamiento antibiótico previo que en nuestra serie alcanza el 93,1%, las intervenciones quirúrgicas (50,7%) o la nutrición parenteral (50,2%). La proporción de especies de *C. no albicans* es similar a estudios europeos previamente publicados^{1,6,7,11-13,15}, así como la sensibilidad a fluconazol (89%).

Tabla 5
Análisis multivariante de los factores pronósticos de muerte a los 30 días del diagnóstico de candidemia en el total de pacientes

	p	OR	IC del 95,0% para OR	
Especie diferente de <i>C. parasilopsis</i>	< 0,05	3,006	1,156	7,820
Edad >60 años	< 0,05	2,175	1,146	4,127
Índice de Pitt >=2	< 0,01	6,204	3,285	11,718
Tratamiento inapropiado	< 0,05	2,212	1,124	4,353

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

El 3,7% de los aislamientos fueron resistentes a fluconazol; *C. krusei* fue el 75% de las cepas resistentes. Estos resultados microbiológicos se analizan en mayor profundidad en otro artículo publicado por el grupo de trabajo en el que se analizan las CMI de diferentes antifúngicos para 197 de los 220 aislamientos de *Candida* spp. que se muestran en el actual trabajo⁹.

La mortalidad de las candidemias no se ha reducido a pesar de los avances alcanzados en los últimos años y la introducción de nuevos antifúngicos^{1,11-13}; en nuestro estudio fue del 40%. La elevada mortalidad se relaciona con la gravedad y la complejidad de los pacientes que desarrollan una candidemia y con la edad de ellos; éstos son factores predictores de muerte tanto en el estudio uni como multivariante en el presente trabajo y en trabajos previamente publicados^{1,11,13}. En algunos trabajos se ha relacionado la mortalidad con determinadas especies de *Candida*, como *C. krusei*¹⁵; sin embargo, en nuestro trabajo ninguna especie se relacionó con mayor mortalidad. Se confirma en el presente trabajo que la candidemia por *C. parasilopsis* es un factor de protección¹⁶. El tratamiento empírico inapropiado es un factor modificable, que depende del médico y que se asocia en todos los estudios a la mortalidad^{1,11,17}. En nuestro estudio el tratamiento inapropiado se asocia a la mortalidad, tanto en el análisis uni como multivariante. La permanencia del catéter venoso es también un factor modificable asociado a la mortalidad en diferentes trabajos publicados^{1,11}, en otros en cambio¹⁸, así como en el nuestro, no ha podido demostrarse dicha asociación en el estudio multivariante. El conocimiento de estos factores es muy relevante, ya que son susceptibles de modificarse con medidas de formación continuada, pudiendo de este modo mejorar el pronóstico de los pacientes.

Otro dato de interés de este trabajo es la utilidad pronóstica de los hemocultivos de control para el seguimiento de la candidemia. La persistencia de *Candida* en los segundos hemocultivos se relacionó con mayor mortalidad, al igual que se ha demostrado en la bacteriemia por *S. aureus*¹⁹. Por otra parte, la exploración del fondo de ojo a todos los pacientes con diagnóstico de candidemia es de importancia en el seguimiento²⁰. En este trabajo, de los 77 pacientes en que se realizó fondo de ojo, el 6,5% presentaba lesiones retinianas. El seguimiento y/o el tratamiento intravítreo, si se requiere, de los pacientes con lesiones retinianas o vítreas por *Candida* permite evitar las posibles lesiones oculares irreversibles como puede ser la ceguera y condiciona la elección del tratamiento antifúngico²¹ y la duración de éste²¹. A pesar de ello, el estudio del fondo de ojo se realiza sólo entre el 35-50% en este y en otros trabajos¹¹. En resumen, la incidencia de candidemia en nuestro medio es igual o inferior a otros hospitales españoles^{1,11}. Afortunadamente, la proporción de especies de *C.* no *albicans* y la sensibilidad a fluconazol no se ha modificado en comparación con estudios previamente publicados^{1,11-13,15}. La mortalidad de la candidemia en nuestro medio es elevada, similar a otros datos publicados, y el tratamiento inapropiado es el único factor pronóstico mejorable¹¹. Creemos que es necesario incidir sobre estos últimos aspectos susceptibles de mejora no sólo con guías terapéuticas, sino también con programas de formación continuada dirigidas al personal facultativo no familiarizado con el tema o con programas de detección temprana de hemocultivos con *Candida* y pautas de tratamiento para los pacientes con candidemias por parte de los grupos dedicados a enfermedades infecciosas en cada hospital.

Conflicto de intereses

J.R.B. ha prestado servicios de asesoría, actuado como ponente y recibido financiación para proyectos de investigación de Pfizer y MSD. J.M.C. ha actuado como ponente para Pfizer y MSD. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Manuel Milla, secretario de la SAEI, por su trabajo en la gestión de datos de este proyecto.

Anexo 1. Resto de autores del Grupo de Investigadores de la Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología (SAMPAC) y de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI)

Antonio Collado, Hospital de Torrecárdenas, Almería; Juan Corzo, Hospital de Valme, Sevilla; Marina Cueto, Hospital Virgen Macarena, Sevilla; Carmen Gamero Delgado, Hospital Reina Sofía, Córdoba; M^{ra} Victoria García, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; Ana García Tapia, Hospital Puerta del Mar, Cádiz; María Dolores López Hospital de Jerez, Jerez; Trinidad Escobar, Hospital San Cecilio, Granada; Carmen Florez Alía, Hospital de Valme, Sevilla; Francisco Martínez, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva; Consuelo Miranda, Hospital Virgen de las Nieves, Granada; Natalia Montiel, Hospital Costa del Sol, Marbella; Ignacio Moreno Maqueda, Hospital Punta de Europa, Algeciras; Petra Navas, Hospital de Torrecárdenas, Almería; José Porras Ballesteros, Hospital Carlos Haya, Málaga; José María Saavedra, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva; Inés Ruiz García, Hospital Punta de Europa, Algeciras; Alejandro Peña, Hospital San Cecilio, Granada; Montserrat Pérez, Hospital de La Línea, La Línea de la Concepción; María Jesús Pérez Santos Hospital de Ronda, Ronda; Fernando Salgado, Hospital de Ronda, Ronda; Antonio Sánchez Porto, Hospital de La Línea, La Línea de la Concepción.

Bibliografía

- Gómez J, García-Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres A, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: prognostic factors and impact of early empiric treatment on outcome (2002-2005). *Med Clin (Barc)*. 2010;134:17-9.
- Moreira-Oliveira MS, Mikani Y, Miyaji M, Imai T, Schreiber AZ, Maretti ML. Diagnosis of candidemia by polymerase chain reaction and blood culture: prospective study in a high-risk population and identification of variables associated with development of candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:721-6.
- Gudlaugson D, Gillespie S, Lee K, Berg JV, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of Nosocomial candidemia. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1172-7.
- Gómez J, García-Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres A, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: the change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993-1998 versus 2002-2005). *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:184-8.
- Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, et al. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university based medical center. *P R Health Sci J*. 2010;29:26-9.
- Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cayuela-Dominguez A. Management of invasive *Candida* infections in non-neutropenic critically ill patients: from prophylaxis to early therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 2:137-41.
- Rodríguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, et al. Predictors of candidaemia caused by non-*albicans* *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1676-82.
- Hazen KC, Howell SA. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed Washington: ASM Press; 2007. p. 1777-8.
- Flórez C, Martín-Mazuelos E, Ruiz M, Cisneros JM, Herrero M, García MV, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* spp.: results from a multicenter active surveillance program in Andalusia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:518-22.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74.
- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829-35.
- Presterl E, Daxböck F, Graninger W, Willinger B. Changing pattern of candidaemia 2001-2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:1072-6.

13. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:359–66.
14. Quindós G. Candidemias y candidiasis invasivas nosocomiales. *Med Clin (Barc).* 2010;134:17–9.
15. Verduyn Lunel FM, Meis JF, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;34:213–20.
16. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1695–703.
17. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:25–31.
18. Rodríguez D, Park BJ, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Mensa J, et al. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:788–93.
19. Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E, Remy V, Hopkins S, Martinot M, et al. Positive surveillance blood culture is a predictive factor for secondary metastatic infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Infect.* 2004;48:245–52.
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–35.
21. Shah CP, McKey J, Spirn MJ, Maguire J. Ocular candidiasis: a review. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:466–8.