

Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de las candidemias en España

Javier Pemán, Emilia Cantón, Ana Orero, Ángel Viudes, Juan Frasquet, Miguel Gobernado y los participantes españoles del Estudio Multicéntrico *Epidemiological Survey of Candidemia in Europe* patrocinado por la Confederación Europea de Micología Médica (ECCM)*

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Resumen

Se presentan los resultados del estudio epidemiológico sobre candidemias con mayor número de casos recogidos en España, incluido en el estudio epidemiológico multicéntrico europeo auspiciado por la ECMM en el que participan otros cinco países. En el estudio español participaron 19 hospitales y se analizaron 290 episodios de candidemia (80 en niños <15 años y 210 en adultos), aislándose 293 cepas de levaduras. Tanto en niños como en adultos, los factores de riesgo más frecuentemente observados fueron el catéter intravenoso y la antibioterapia previa. La enfermedad de base más habitual en adultos fue el tumor sólido y en niños, la enfermedad hematológica. *Candida albicans* fue la especie aislada mayoritariamente en adultos (46,1%) y *Candida parapsilosis* en niños (50%). Como parte de la terapia, se retiró el catéter intravenoso y se administró tratamiento antifúngico al 74% y 92,5% de los niños frente al 43,8% y 73,8% de los adultos. Fluconazol (54,8%) fue el antifúngico de elección en los adultos y anfotericina B liposómica (58,1%) en los niños. La mortalidad global del estudio fue del 38,9%; aunque fue mayor en adultos (41,4%) que en niños (38,7%). La distribución geográfica de las especies aisladas fue homogénea siendo *C. albicans* la especie predominante, a excepción de Galicia y Extremadura donde *C. parapsilosis* fue la más frecuente.

Palabras clave

Candidemia, Epidemiología, Estudio Multicéntrico

Epidemiology of candidemia in Spain - Multicenter study

Summary

The results of the epidemiological study on candidemias with the highest number of cases carried out in Spain is presented. This study is included in the Epidemiological Survey of Candidemia in Europe supported by the ECMM in which another five countries take part. In the Spanish study, 19 hospitals participated, 290 candidemia episodes were analysed (80 in children <15 years and 210 in adults), 293 strains of yeasts being isolated. Both in children and in adults, the risk factors more frequently observed were the intravenous catheter and previous antibiotic therapy. In adults, the most habitual underlying disease was the solid tumor and, in children, hematological diseases. *Candida albicans* was the most prevalent species isolated in adults (46.1%) and *Candida parapsilosis* in children (50%). As part of the therapy, the intravenous line was removed and antifungal treatment was prescribed to 74 % and 92.5 % of children, respectively and to 43.8 % and 73.8 % of adults. The antifungal agent of election in adults was fluconazole (54.8 %) and liposomal amphotericin B (58.1 %) in children. The global mortality of the study was 38.9 %, which for ages was major in adults (41.4 %) than in children (38.7 %). The geographical distribution of the isolated species was homogeneous, *C. albicans* being the predominant species, with the exception of Galicia and Extremadura where *C. parapsilosis* was the most frequent.

Key words

Candidemia, Epidemiology, Multicenter Study

Las infecciones fúngicas invasoras, tanto las adquiridas en la comunidad como las nosocomiales, son cada vez más frecuentes ya que, en la actualidad, existe mayor número de sujetos con riesgo de adquirir una micosis profunda que en décadas previas. Entre ellos destacan los pacientes inmunodeprimidos, los recién nacidos pretérmino y los enfermos postquirúrgicos o con neoplasias, la mayoría de ellos sometidos a múltiples maniobras terapéuticas, terapias antibacterianas de amplio espectro o portadores de dispositivos intravasculares [1,2]. Por otra parte, la morbilidad y mortalidad de estas infecciones es

Dirección para correspondencia:

Dr. Javier Pemán
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia, España
E-mail: pemán_jav@gva.es

elevada por lo que las micosis invasoras se han convertido en un importante problema de salud pública del que no se posee suficientes datos epidemiológicos ni de sensibilidad antifúngica [3].

La candidemia es, sin duda, la micosis profunda más común en nuestro medio. Sin embargo, el conocimiento de la distribución de las especies causales y de otros factores epidemiológicos es limitado ya que el número de estudios realizados, tanto nacionales como europeos, es escaso. Por lo que, cuando se precisa comparar resultados, hay que recurrir a las series americanas, muy diferentes de nuestro entorno epidemiológico [4].

En 1997, la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) propuso la realización de diversos estudios epidemiológicos para conocer la situación real de las principales micosis en el continente europeo: criptococosis, histoplasmosis, candidemia y *tinea capitis*. El estudio más ambicioso de todos ellos, por su envergadura y duración, fue el de candidemia, en el cual los países participantes se comprometieron a recabar la información necesaria para conocer la situación actual de la epidemiología, las características clínicas y el perfil etiológico de las infecciones sistémicas por *Candida* spp.

Los resultados presentados en este trabajo corresponden a los datos recogidos por el estudio español en el que participaron un total de 19 hospitales, pertenecientes a ocho comunidades autónomas. El centro coordinador del estudio fue el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó de forma prospectiva durante 24 meses consecutivos en el periodo comprendido entre septiembre de 1997 y octubre de 1999. Todos los datos se recogieron mediante el cuestionario diseñado por la ECMM, en el que se incluían datos demográficos, clínicos, microbiológicos y analíticos. El cuestionario junto con la carta de presentación del estudio y las instrucciones se envió, por el centro coordinador, a un total de 81 hospitales españoles seleccionados por su tamaño y tipo de actividad asistencial entre los que presumiblemente la prevalencia de candidemias fuese más elevada.

Los datos recogidos en el cuestionario fueron los siguientes:

- A. *Demográficos*: edad, sexo y lugar de residencia.
- B. *Clínicos*:
 1. Factores de riesgo: cirugía general, trasplante de órgano, quemaduras, prematuridad, estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), antibioterapia previa (dos semanas) y/o corticoterapia previa (un mes).
 2. Enfermedad de base: Infección por VIH, neoplasia y/o enfermedad hematológica (periodo activo, remisión parcial o total, tipo y respuesta al tratamiento).
 3. Diagnóstico de candidemia: fecha, tipo de infección y origen de la sangre (catéter o vena).
 4. Terapia antifúngica previa.
 5. Catéter intravenoso (IV): tipo de vía, retirada y/o cultivo.
 6. Signos de infección: *shock* relacionado con candidemia, órgano afectado.
 7. Colonización concomitante en mucosa oral, vías respiratorias, tracto gastrointestinal, genitourinario, vagina o piel.
 8. Evolución a los 30 días: supervivencia, *exitus vitae* o complicaciones relacionadas con la candidemia.
- C. *Microbiológicos*: sistema de hemocultivo empleado, especie aislada, número total de hemocultivos positivos.
- D. *Analíticos*: recuento de leucocitos, histología y radiología.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante los programas SPSS v10.0 y SAS v6.12.

RESULTADOS

En la figura 1 se relacionan los 19 hospitales participantes en el estudio, su ubicación geográfica y el número de episodios de candidemia aportados por cada uno. Todos los participantes completaron adecuadamente los formularios de recogida de datos y enviaron los aislamientos correspondientes.

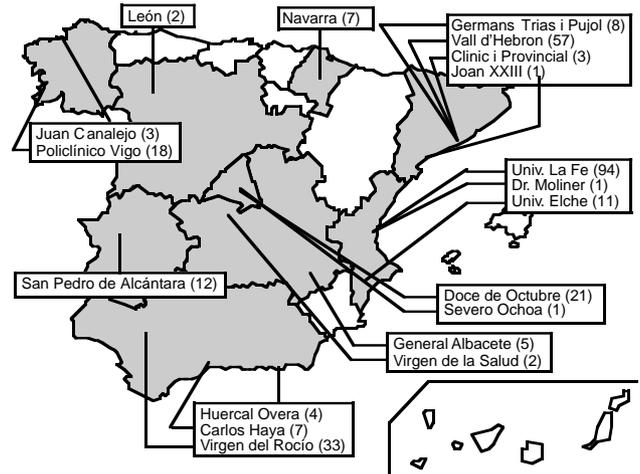


Figura 1. Hospitales participantes en el estudio y número de candidemias (n) aportadas.

Al finalizar el estudio se recogieron un total de 290 episodios de candidemia, 80 de ellos en niños menores de 15 años (31 prematuros) y 210 en adultos. De los 290 pacientes incluidos, 170 (58,6%) permanecían vivos al cabo de un mes del episodio de candidemia, 113 (38,9%) murieron y en siete de ellos no se pudo comprobar su evolución.

Para facilitar el estudio epidemiológico y comparar adecuadamente los factores de riesgo y las características de las candidemias, los pacientes se clasificaron en dos grupos según la edad: adultos (≥ 15 años) y niños (< 15 años).

Adultos

De los 210 pacientes mayores de 14 años incluidos en el estudio, 140 eran varones y 70 mujeres. Entre todos los factores de riesgo, la presencia de catéter IV pudo documentarse en 163 pacientes, el 82,2% de los catéteres eran centrales. La administración de antibioterapia, dos semanas antes del episodio, se asoció a candidemia en 154 casos; por otra parte, 85 pacientes estaban ingresados en UCI en el momento de la candidemia, mayoritariamente en habitación múltiple (86%). Además, 67 enfermos habían sido intervenidos quirúrgicamente durante el mes previo a la candidemia: abdominal (58,2%), torácica y cuello (14,9%) o craneal (8,9%). Recibieron terapia corticoidea 42 pacientes; otros 16 eran receptores de órgano (seis de hígado, cinco de riñón y cuatro de corazón) y cuatro habían sufrido quemaduras (Tabla 1).

La enfermedad de base más frecuente asociada a candidemia fue el tumor sólido (37 pacientes), seguida de enfermedad hematológica (26 pacientes) e infección por VIH (11 pacientes). Los estadios de la enfermedad tumoral o hematológica donde se detectaron más episodios de candidemia fueron durante la fase de recaída (26,9%) y de

resistencia (20,6%). La terapia antineoplásica más frecuentemente asociada a candidemia fue la quimioterapia (51%).

Tras la detección de la candidemia, se decidió la retirada del catéter en 92 casos y se cultivaron el 81% de los catéteres retirados. El 56% de los cultivos fueron positivos, coincidiendo las especies del catéter y del hemocultivo en un 26,6% de los casos.

Las manifestaciones clínicas de la candidemia fueron poco específicas, el 14,8% de los casos desarrollaron *shock* asociado a la candidemia y en el 12% de los enfermos se observó algún tipo de afectación orgánica. Entre ellos, el órgano más frecuentemente involucrado fue el pulmón (40%), seguido del riñón (20%), corazón (8,5%) e hígado (5,7%).

También se observó que el 9% de los adultos había recibido algún tipo de tratamiento antifúngico durante las dos semanas previas al episodio de candidemia. El fluconazol, seguido de la nistatina y de la anfotericina B liposómica fueron los antifúngicos más utilizados como profilaxis en este grupo de pacientes.

En los 210 episodios de candidemia se aislaron 213 cepas de *Candida*. La especie más frecuentemente aislada fue *Candida albicans*, 98 episodios, seguida de *Candida parapsilosis* (46), *Candida tropicalis* (27), *Candida glabrata* (21), *Candida krusei* (9), *Candida guilliermondii* (5), *Candida famata* (4), *Candida lipolytica* (1), *Candida sake* (1) y *Candida valida* (1). En tres enfermos se aislaron dos especies diferentes en el mismo hemocultivo: *C. albicans* + *C. glabrata*, *C. tropicalis* + *C. krusei* y *C. albicans* + *C. valida* (Figura 2).

El 26,2% de los adultos no recibieron ningún tipo de tratamiento antifúngico después del diagnóstico de la candidemia. De los 155 pacientes tratados, el fluconazol fue el fármaco utilizado con más frecuencia (85 casos) seguido por las diferentes formulaciones de la anfotericina B: desoxicolato (43), liposómica (20) y complejo lipídico (6). En la tabla 2 se resume el tratamiento inicial tras el diagnóstico de candidemia en los dos grupos de estudio.

Al mes del episodio de candidemia, sobrevivieron 118 pacientes (56,2%) por lo que la mortalidad cruda observada en este grupo de edad fue del 41,4%.

Niños

Se recogieron un total 80 episodios de candidemia en niños menores de 15 años, 47 fueron varones (59%) y 33 niñas (41,3%). En el momento de la candidemia, 77 niños eran portadores de catéter; además, la antibioterapia previa fue constatada en 70 casos, la estancia en UCI en 48 episodios y 31 de los niños presentaban inmadurez fetal. Entre las enfermedades de base, el tumor sólido se observó en siete casos y la enfermedad hematológica en 15 niños (Tabla 1).

Las manifestaciones clínicas observadas con más frecuencia fueron *shock* (11 casos) y afectación orgánica (ocho niños).

C. parapsilosis fue la especie más frecuentemente recuperada en los hemocultivos infantiles, se aisló en 40 episodios, seguida de *C. albicans* con 29 aislamientos y, con mucha menor frecuencia, el resto de las especies: cuatro *C. glabrata*, tres *C. tropicalis*, dos *C. guilliermondii*, una *C. krusei* y una *C. lipolytica* (Figura 2).

Como parte de la terapia, a 59 niños se les retiró el catéter IV después del diagnóstico de la candidemia. Este catéter se cultivó en el 96,6% de los casos, siendo aislada la misma especie de levadura en el 15,8% de los cultivos. Además, 74 niños recibieron tratamiento antifúngico: 43 de ellos con anfotericina B liposómica, 18 con anfotericina B desoxicolato, 12 con fluconazol y un niño con anfotericina B complejo lipídico (Tabla 2).

Tabla 1. Distribución de frecuencia de los factores de riesgo y las enfermedades de base en adultos y niños.

	Pacientes (%)	
	Adultos	Niños
Factor de riesgo:		
Catéter IV:	77,6	96
Central	82,2	92,0
Periférico	17,1	6,2
Antibioterapia previa	73,3	87,5
Estancia en UCI:	40,5	60
Habitación individual	8,2	47,9
Habitación múltiple	86,0	52,1
Corticoterapia	20,5	17,5
Cirugía	31,9	27,5
Trasplante	7,6	5
Quemados	1,4	-
Inmadurez fetal	-	38,8
Enfermedad de base:		
Tumor sólido	17,6	8,7
Hematológica	11,9	18,8
Infección VIH	5,2	1,3

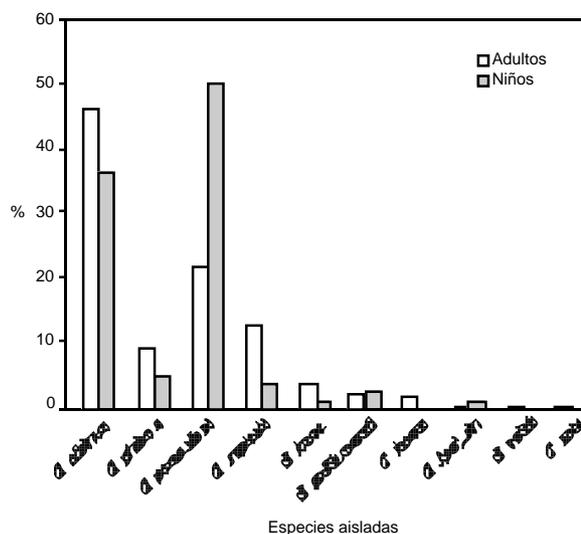


Figura 2. Distribución de las especies aisladas en los 290 episodios de candidemia.

Tabla 2. Tipos de tratamiento empleados.

Tipo de terapia	Pacientes (%)	
	Adultos	Niños
Retirada catéter IV	43,8	74,0
Farmacológica:	73,8	92,5
Fluconazol	54,8	16,2
Anfotericina B desoxicolato	27,7	24,3
Anfotericina B liposómica	12,9	58,1
Anfotericina B complejo lipídico	3,9	1,4

Tabla 3. Distribución de las especies de *Candida* spp. en las diferentes comunidades autónomas.

Comunidad autónoma (nº de aislamientos)	Especie (%)						
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. guilliermondii</i>	Otras
Andalucía (45)	42,2	11,1	20,0	22,2	-	-	4,4
Castilla-León y Castilla La Mancha (9)	66,6	22,2	11,1	-	-	-	-
Cataluña (69)	39,1	11,6	29,0	10,4	5,8	2,9	1,5
C. Valenciana (108)	49,1	6,5	29,6	7,4	3,7	0,9	2,8
Galicia (21)	33,3	14,3	47,6	-	4,8	-	-
Extremadura (12)	16,7	-	58,3	8,3	-	8,3	8,3
Madrid (22)	45,5	-	31,8	13,6	4,5	4,5	-
Navarra (7)	42,8	-	14,2	14,3	-	28,6	-
Total (293)	43,0	8,9	29,7	10,2	3,4	2,4	2,4

En este grupo de edad fallecieron 26 pacientes durante el primer mes después de la candidemia, por lo que la tasa de mortalidad global fue del 32,5% y la de supervivencia del 67,5%, no se documentó ninguna complicación asociada a la candidemia.

Dentro del grupo infantil, 31 niños eran prematuros. En este subgrupo, todos estuvieron ingresados en UCI, todos recibieron antibioterapia previa y 29 llevaron catéter venoso central. Entre los prematuros, la distribución de las especies aisladas en sangre fue más homogénea: 13 *C. parapsilosis*, 13 *C. albicans*, tres *C. glabrata* y dos *C. tropicalis*. El 96,7% de los niños prematuros recibió tratamiento antifúngico, la mayoría con anfotericina B liposómica (80,6%) y solamente un recién nacido de este grupo no recibió antifúngico alguno. Al mes de la candidemia sobrevivieron 17 prematuros, observándose una tasa de mortalidad en este subgrupo del 38,7%.

La distribución geográfica de las especies de *Candida* fue bastante uniforme en toda España, *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada, a excepción de Galicia y Extremadura. En estas dos comunidades autónomas la especie predominante fue *C. parapsilosis* con unas tasas de prevalencia muy superiores a las del resto del país: 47,6 y 58,3%, respectivamente (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La incidencia global de las infecciones sistémicas ha aumentado en la mayoría de los hospitales del mundo, siendo considerado este aumento como un tributo inherente al progreso de la ciencia médica. Pero si se observa el incremento de las infecciones por levaduras del género *Candida*, la cifra es proporcionalmente muy superior. En Estados Unidos, en un estudio realizado en 180 hospitales de todo el país entre los años 1980 y 1989, la tasa de fungemia aumentó en un 75% en hospitales comarcales y en un 370% en hospitales especializados no universitarios [5]; en hospitales terciarios, entre 1980 y 1992 aumentó de un 5,4% a un 9,9% y *Candida* spp. fue el cuarto microorganismo más frecuentemente aislado en las sepsis, con una tasa de mortalidad del 38% [5-7]. En Australia, en sólo tres años (1995-1998), la incidencia aumentó de 0,1 a 0,27 candidemias por 1.000 admisiones [8]. En Europa, los estudios realizados en Berlín, Eslovaquia, Noruega y Dinamarca, a finales de la década de 1970 y mediados de la de 1990, también indican un aumento progresivo de la incidencia de candidemias [4]. Concretamente, en el Reino Unido, la incidencia de bacteriemia y fungemia pasó de un 17,7 por mil admisiones en 1985, a 80,3 en

1996; el 3,8% del total de los casos fueron fungemias [9]. Hasta la fecha, en España se han publicado muy pocos estudios epidemiológicos sobre candidemias, tan sólo destacan el estudio Sepsis Data, en el que participaron 34 hospitales durante los años 1994-1997, con un total de 165 aislamientos y una tasa de fungemia del 3,1% [10] y el realizado en el hospital La Fe de Valencia entre los años 1995-1997, con una tasa de candidemias del 6,48% [11].

A este progresivo aumento de las infecciones fúngicas invasoras en la mayoría de los hospitales, hay que añadir las repercusiones que sobre la morbilidad y mortalidad, estas micosis producen en los pacientes afectados. En nuestro país, el estudio Sepsis Data recoge un 33,3% de mortalidad, porcentaje similar al observado en el hospital La Fe (30%) [10,11]. Pero además, estas tasas de mortalidad se incrementan significativamente en enfermos inmunodeprimidos, llegando a alcanzar el 71% [2].

Por lo que se desprende de los estudios publicados, la epidemiología de la candidemia se conoce mejor en la población norteamericana que en la europea. Este fue el motivo que animó en 1997 a la ECMM a realizar el primer estudio europeo para definir el perfil epidemiológico de las infecciones hematógenas por *Candida*, sin selección previa de los pacientes con riesgo. De esta forma, se podrán mejorar las medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes con candidemia. Los resultados expuestos en el presente trabajo corresponden a los datos españoles del estudio global europeo, cuya publicación es inminente.

En nuestro estudio participan un total de 19 hospitales de ocho comunidades autónomas diferentes y en total se incluyen 290 episodios de candidemias, lo que constituye la mayor recopilación de infecciones hematógenas por *Candida* realizada en España hasta la fecha. En la distribución por sexos, se observa un mayor predominio del sexo masculino (64,8%) sobre el femenino, menos acusado en la población infantil (59%). Estas diferencias entre sexos coinciden con lo observado en los otros dos estudios españoles: 60,6% en Sepsis Data y 62,7% en el hospital La Fe [10,11], así como en los obtenidos por el resto de los países participantes en el estudio europeo donde los varones también son más numerosos: 60%, 63%, 53% y 57% en Italia, Francia, Alemania, Austria y Suecia, respectivamente [12-15,17]. En principio no existe una explicación que justifique la diferente prevalencia entre sexos, aunque pudiera estar relacionada con la también diferente distribución de sexos entre los pacientes con mayor riesgo de infección fúngica invasora: recepto-

res de órganos, oncológicos, hematológicos, infectados por el VIH, quemados, etc. De hecho, el estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles (EPINE), realizado entre 1990 y 1999, demuestra que el porcentaje de varones ingresados en unidades médicas, quirúrgicas, UCI y pediatría en España es superior al de mujeres, oscilando entre el 54% y el 69% [16].

Los factores de riesgo más frecuentemente asociados a fungemia en nuestro estudio (catéter intravenoso, antibioterapia, estancia en UCI y cirugía) coinciden con los publicados en otros países europeos [12-15,17]. El último estudio español también es similar, aunque con porcentajes algo inferiores a los nuestros [10]. Un dato significativo es el bajo índice de retirada de catéter IV observado en nuestra serie, sólo en la mitad de los casos se procedió a su retirada tras diagnosticarse la candidemia, a pesar de que en un tercio de los mismos se aislaron levaduras y en el 26,6% la misma especie que en el hemocultivo. Pero hay que tener en cuenta que las condiciones clínicas del paciente no siempre permiten la retirada del catéter IV.

Por otra parte, también hemos observado que el tumor sólido, sobre todo en fase de recaída, es la enfermedad de base que mayormente se asocia a candidemia y que la quimioterapia, sobre todo durante el primer ciclo, se asocia a candidemia en la mitad de los pacientes oncológicos. Este dato avala la importancia de instaurar un tratamiento profiláctico antifúngico en este tipo de pacientes.

Globalmente, *C. albicans* es la especie más frecuentemente aislada en los hemocultivos (43,1%), prevalencia ligeramente inferior a las observadas para esta especie por Sota y cols. en el estudio Sepsis Data (44,2%) [10] y por Viudes y cols. en el hospital La Fe (45,9 %). Sin embargo, al compararlo con el resto de países participantes en el estudio europeo, nuestro porcentaje de aislamientos de *C. albicans* es el más bajo de los obtenidos, contrastando con el 67,5% observado en Suecia, el 66% de Alemania, el 64,4% del Reino Unido, así como el 58 y 54% de Italia y Francia, respectivamente; al contrario de lo observado con *C. parapsilosis*, cuyo porcentaje de aislamientos (30%) es muy superior al del resto de los países del estudio: Alemania (5,9%), Francia (8,5%), Reino Unido (10%), Italia (15%) y Suecia (19,6%) [12-15,17]. Al analizar las especies aisladas en función del grupo de edad, se observa como, entre los niños, *C. parapsilosis* se aísla mucho más frecuentemente que *C. albicans* (50% vs 22%); este alto porcentaje también se aprecia en otros países europeos: 20,9% en Francia y 48% en Eslovaquia [13,22] y parece estar relacionado con características peculiares de *C. parapsilosis* ya que, al ser un comensal habitual de la piel humana, su infección sistémica se relaciona habitualmente con el uso de nutrición parenteral y catéter IV, así como con las manos del personal sanitario [23-25]. A este respecto, un reciente estudio multicéntrico prospectivo realizado en EE.UU. sobre colonización por *Candida* en neonatos de unidades intensivas destaca como el 19% del personal sanitario era portador de *C. parapsilosis* en sus manos, frente al 5% de *C. albicans* [26]. Por lo tanto, el elevado número de aislamientos de *C. parapsilosis* en nuestra población pediátrica podría ser un indicador de una deficiente aplicación de las medidas de higiene del personal sanitario al cuidado de neonatos y prematuros.

Al analizar globalmente el tratamiento recibido por los pacientes de nuestra serie, destaca el alto porcentaje de ellos (21%) que no recibieron tratamiento antifúngico alguno a pesar de la evidencia del hemocultivo positivo. En el Reino Unido e Italia, el porcentaje de enfermos no tratados es ligeramente inferior: 19,6 y 11%, respectiva-

mente [12,17], y más bajo aún en el estudio español Sepsis Data, donde sólo alcanzó el 7,9% [10]. En nuestro estudio se aprecia cómo varía la tasa de enfermos no tratados según el grupo de edad, siendo mucho más elevado en adultos (26,2%) que en niños (7,5%). Lo mismo ocurre al comparar el tratamiento antifúngico recibido por los pacientes tratados ya que el antifúngico más utilizado en el tratamiento de la candidemia del paciente adulto es el fluconazol (54,8%); sin embargo, en niños es la anfotericina B liposómica (58,1%) y en prematuros, concretamente, el 80,7% son tratados con esta formulación de anfotericina B. Al analizar los antifúngicos utilizados en función de la especie aislada en el hemocultivo, se observa una clara prevalencia de anfotericina B, en sus distintas formulaciones, en el tratamiento de candidemias por especies no-*C. albicans* en la mayoría de los hospitales participantes; sin embargo, las candidemias por *C. albicans* se tratan casi en la misma proporción con fluconazol o con anfotericina B. Estas tendencias terapéuticas coinciden con el último meta-análisis publicado para comparar la eficacia de anfotericina B versus fluconazol en el tratamiento de candidemias en adultos; en el caso de candidemia por *C. albicans* el estudio asume una eficacia similar para ambos antifúngicos; sin embargo, en candidemia por especies no-*C. albicans*, la mayoría de los casos son tratados con anfotericina B [27].

La tasa de mortalidad global en nuestro estudio es del 39%, representando un valor intermedio a la observada en los otros países europeos participantes en el estudio: 27% en el Reino Unido, 35% en Italia, 40% en Alemania, 45 % en Francia y 55% en Suecia [12-15,17], muy similar también al 33,3% del estudio español Sepsis Data [10]. A la hora de valorar la mortalidad de las candidemias, hay que tener en cuenta que su evolución clínica está condicionada por diferentes factores, tanto diagnósticos como terapéuticos, que contribuyen de manera significativa a la alta mortalidad de esta infección comparada con las sepsis bacterianas. A veces no es fácil distinguir entre patógeno y comensal colonizador en el caso de *Candida* spp. lo que puede retrasar el inicio de la terapia de una micosis profunda; además, la colonización por *Candida* spp. está considerada como un factor de riesgo de la enfermedad invasora [18,19]. En nuestro estudio, del 15% al 40% de los pacientes estudiados están colonizados por alguna especie de levadura, dependiendo del lugar de colonización, lo que resulta un valor relativamente elevado considerando que el 67,6% de los pacientes presentan algún tipo de inmunosupresión. A este respecto, en nuestra serie sólo el 11,7% de los pacientes han recibido profilaxis antifúngica en las dos semanas previas al episodio de candidemia; este porcentaje parece muy bajo si se tiene en cuenta el beneficio de los antifúngicos como factor protector en pacientes inmunodeprimidos como ya ha sido demostrado por diferentes autores [20,21]. Además, sólo dos de los 19 hospitales participantes en nuestro estudio aplican una profilaxis antifúngica sistemática a pacientes hematológicos, preferentemente con fluconazol.

A la vista de los resultados expuestos puede asegurarse que, aunque *C. albicans* continua siendo el agente causal de la mayoría de las candidemias en nuestro país, su frecuencia puede variar en cada hospital, haciendo necesaria la identificación de todos las levaduras aisladas en hemocultivos. Aunque todavía no se conocen adecuadamente todos los factores que influyen en la distribución de las especies de *Candida* causantes de infección sistémica, es posible que el aislamiento mayoritario de *C. parapsilosis* en algunas regiones esté condicionado por un inadecuado cuidado del catéter o del control de la infección nosocomial.

Este estudio, como parte del multicéntrico europeo al que pertenece, es el primero de estas características que se realiza en Europa y el más numeroso realizado en España hasta la fecha, por lo que creemos que es un fiel reflejo de una situación que cada vez es más frecuente en nuestros hospitales. Sus resultados ayudarán a establecer las medidas pertinentes, tanto epidemiológicas como diagnósticas y terapéuticas, para el adecuado control de la candidemia nosocomial, incluyendo la elaboración de protocolos para la profilaxis y el tratamiento antifúngico de estas infecciones, así como un control más exhaustivo de su posible transmisión horizontal por personal sanitario.

Los autores agradecen a MSD España su colaboración en el tratamiento estadístico de los resultados

*Participantes españoles del Estudio Multicéntrico *Epidemiological Survey of Candidemia in Europe* patrocinado por la Confederación Europea de Micología Médica (ECCM): J Pemán (H. La Fe, Valencia), A Viudes (H. La Fe, Valencia), A Planes (H. Vall d'Hebrón, Barcelona), E Cañes (H. Virgen del Rocío, Sevilla), A del Palacio (H. 12 de Octubre, Madrid), J Sevillano (CM Povisa, Vigo), J Viñuelas (H. S Pedro de Alcántara, Cáceres), M Elía (H.U. de Elche, Elche), M Giménez (H. Germans Trias i Pujol), M Pazo (H. Carlos Haya, Málaga), JJ García (H. de Navarra, Pamplona), JJ Palomar (H. General, Albacete), JM Hernández (H. La Inmaculada, Huerca-Overa), E Mínguez (H. Juan Canalejo, A Coruña), JA Martínez (H. Clinic, Barcelona), I Fernández (H. de León, León), J Martínez (H. Virgen de la Salud, Toledo), C Tapiol (H. Joan XXIII, Tarragona), MS Cuétara (H. Severo Ochoa, Leganés), S Giner (H. Dr Moliner, Bétera).

Bibliografía

- Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 499-511.
- Sung JM, Ko WC, Huang JJ. Candidaemia in patients with dialysis-dependent acute renal failure: aetiology, predisposing and prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2348-2356.
- Cantón E, Viudes A., Pemán J. Infección sistémica nosocomial por levaduras. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 51-55.
- Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 73-81.
- Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 1991; 91(3B): 86S-89S.
- Beck Sagué C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-1251.
- Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storf S. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of the mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414-421.
- Slavin MA. The epidemiology of candidemia and mould infections in Australia. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (Suppl A): 3-6.
- Crowe M, Ispahani P, Humphreys H, Kelley T. Bacteraemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 377-384.
- Sota M, Ezpeleta C, Cisterna R. Descripción de 165 episodios de fungemia de un estudio multicéntrico. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 30-35.
- Viudes A. Fungemias por género *Candida*: Sensibilidad *in vitro* y correlación *in vivo*. Tesis doctoral. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia, Valencia, España, 2000.
- Tortorano AM, Viviani MA, Rigoni AL, Biraghi E., ECMM survey of candidemia in Europe. Report from Italy. Abstract P5-035 of the 7th Congress of ECMM, Rhodes, Greece, 2001.
- Grillot R, Faure O, Fruit J, Sendid B. Working group: ECCM candidemia. ECMM prospective epidemiological survey of candidemia in Europe: Report from France. Abstract P5-036 of the 7th Congress of ECMM, Rhodes, Greece, 2001.
- Bernhardt H, Zimmermann K, Sissolak D, Shcütt-Gerowitt H. Epidemiological survey of candidemia in Europe: Results of Germany and Austria. Abstract P5-043 of the 7th Congress of ECMM, Rhodes, Greece, 2001.
- Lena J, Törnquist E, Johansson A, Petrini B. ECMM's survey of candidemia in Europe: Report from Sweden. Abstract P5-044 of the 7th Congress of ECMM, Rhodes, Greece, 2001.
- Vaqué J, Rosselló J. Infecciones. In: Sociedad Española de Medicina Preventiva (Eds.) Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles: Proyecto Epine (1^a Ed.). Madrid, Salud Pública e Higiene, 2001.
- Ainscough S, Barnes R, Gant V, Grandsden WR. Blood stream infections due to *Candida* species in England and Wales: Data from the ECMM epidemiological survey of candidaemia in Europe. Abstract P5-032 of the 7th Congress of ECMM, Rhodes, Greece, 2001.
- Zimmermann K, Glöckner A, Wiersbitzky M, Bernhardt H. Incidence of mixed fungal colonization. A prospective 18 months study. 6th Congress of the European Confederation of Medical Microbiology. Barcelona, 2000.
- Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319-324.
- Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, Riley U. The spectrum of fungal infections in patients with haematological malignancies in the last 5 years: Royal Marsden Experience. Abstract 832 of 41st ICAAC, Chicago, USA, 2001.
- Patterson PJ, McWhinney PH, Potter M, Kibbler CC. The combination of oral amphotericin B with azoles prevents the emergence of resistant *Candida* species in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2001; 112: 175-180.
- Trubenova D, Viragova S, Pilipcinec C, Danko J. Candidaemia in cancer patients and in children in a neonatal intensive care unit. *Folia Microbiol (Praha)* 2001; 46: 161-164.
- Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526-1530.
- Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ, Pfaller MA. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 803-808.
- Velbel SF, McNeil MM, Kuykendall RJ, Lott TJ. *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.
- 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.
- Kontoyiannis DP, Bodey GP, Maztoros CS. Fluconazole vs. Amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. *Mycoses* 2001; 44: 125-135.