



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11227

180

FACULTAD DE MEDICINA THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

CANDIDIASIS SISTEMICA EN EL HOSPITAL ABC.

T E S I S QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA PRESENTA: DRA. MA. DEL PILAR PRIETO SEYFFERT

ASESOR. DR FRANCISCO MORENO SANCHEZ PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR FRANCISCO MORENO SANCHEZ



MEXICO, D F

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*CANDIDIASIS SISTEMICA EN EL
HOSPITAL ABC*

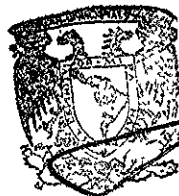
Quiero Dedicar este trabajo a:

A Luis que me tiene tanta paciencia, a mi mami que escoja
amar la vida, a mi papi, hermanos, gorrones y Jose María
A Yola, Iran Y Carlitos que han sido mis compañeritos tanto tiempo a
Che, María, Pauci, Brenda, Esteban, Oscar y la generación espontanea
Finalmente al Dr Moreno que ha creído en mi y me ha apoyado tanto

Dr. Jose Javier Elizalde
07 OCT 2002
Jefe del Dpto de Enseñanza

Dr. Francisco Moreno Sanchez
Jefe del Curso de Medicina Interna

Asesor de tesis



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

CANDIDIASIS SISTEMICA EN EL HOSPITAL ABC

Autor: Dra Ma del Pilar Prieto Seyffert

Asesor: Dr Francisco Moreno Sanchez

INDICE DE CONTENIDO

Marco teórico	1
Introducción	3
Objetivos	5
Materiales y Método	6
Resultados	9
Discusión	12
Conclusión	17
Tablas y gráficas	19
Bibliografía	25

MARCO TEORICO

El avance de la medicina ha permitido que pacientes debilitados y con enfermedades severas sobrevivan por más tiempo, volviéndose susceptibles a infecciones oportunistas por un sistema inmunológico afectado. La presencia de *candida* en sangre – candidemia - es una consecuencia de este problema y como es de esperarse ha tenido un incremento importante en los últimos años (1)

El género *candida* es responsable de gran número de estas infecciones, de las 190 especies que se conocen las importantes clínicamente son: *C albicans*, *C guilliermondu*, *C krusei*, *C parapsilosis*, *C tropicalis*, *C kefyr*, *C lusitamae*, *C rugosa*, *C dublinensis* y *C glabrata* (3)

El espectro de manifestaciones varía desde infecciones superficiales en pacientes inmunocompetentes hasta infecciones diseminadas y potencialmente letales en huéspedes inmunosuprimidos (2)

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones sistémicas por *candida* se encuentran, el uso de antibióticos de amplio espectro, inmunosupresores, esteroides, catéteres vasculares centrales, nutrición parenteral total (NPT), neoplasias malignas hematológicas y en menor importancia las neoplasias sólidas, las infecciones abdominales, heridas quirúrgicas abiertas y quemaduras. Los factores de riesgo varían según el centro hospitalario, por lo que se ha considerado importante la identificación de estos factores para establecer medidas de control (3)

Los neutrófilos son el principal mecanismo de defensa para el huésped y se requiere de una cuenta normal y función adecuada de estas células para erradicar infecciones profundas (3)

Se han descrito dos grandes formas de infección sistémica por *Candida* una forma hepatoesplénica con baja fungemia en el que la neutropenia tiene un papel permisivo para la translocación intestinal; y la diseminación hematológica la cual puede ocurrir en pacientes con cifras normales de neutrófilos en donde existe una vía de entrada que permite la fungemia con afección posterior al corazón, encéfalo y riñones (2)

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han demostrado el aumento dramático de la incidencia de candidiasis sistémica en los últimos años. Actualmente se reporta que las especies de *candida* constituyen el 8 al 15% de las infecciones sistémicas adquiridas en el hospital (4)

Entre las infecciones sistémicas nosocomiales las especies de *candida* ocupan el cuarto lugar en frecuencia, siendo la sexta causa de patógeno nosocomial en general (7)

En un estudio retrospectivo realizado en el American British Cowdray Medical Center IAP en la Ciudad de México se reportó que las especies de *candida* producían el 12% de las bacteremias adquiridas en el hospital (6)

Se ha reportado además un aumento en la incidencia de la especie *no-albicans* en pacientes con candidemia entre 24% y 69%, según diferentes estudios. Esto puede deberse a la introducción de nuevos antifúngicos siendo estas especies menos susceptibles a ellos.

La candidiasis sistémica constituye no solo un problema clínico sino también diagnóstico ya que solo el 50% de los pacientes con candidiasis sistémica tendrán hemocultivos positivos aun a pesar de la mejoría de los medios de cultivo utilizados actualmente.

La mortalidad asociada a candidiasis sistémica es del 60 a 80% en diferentes estudios realizados en Estados Unidos y Europa. Por lo que es necesario identificar los factores de riesgo relacionados con la adquisición de candidemia ya que la mejor forma de tratar este problema es previniéndolo (3)

Es por esta razón que decidimos realizar este estudio para conocer la prevalencia y los factores asociados a candidemia en nuestro centro hospitalario

OBJETIVOS

- 1 - Determinar la frecuencia con que se aísla *candida* en hemocultivos en el periodo comprendido de noviembre de 1996 a junio de 2002 en el hospital ABC

- 2 - Determinar los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de candidemia en el periodo comprendido de noviembre de 1996 a junio del 2002 en el hospital ABC

- 3 - Determinar la morbi-mortalidad asociada a candidemia en el hospital ABC

- 4 - Determinar las especie de *candida* que se aisló más frecuentemente en el hospital ABC

- 5 - Determinar factores de mal pronóstico en pacientes con candidemia del hospital ABC

MATERIALES Y METODO

Se revisaron todos los hemocultivos reportados como positivos por el laboratorio de microbiología del hospital ABC entre noviembre de 1996 y junio de 2002. Se identificaron aquellos en el que el aislamiento final fue *candida*. Posteriormente se revisaron los expedientes disponibles en el archivo clínico del ABC de todos los pacientes con hemocultivos para *candida* obteniéndose la siguiente información:

- a) **Factores relacionados con el huésped:** edad, sexo, enfermedades previas (diabetes mellitus, neumopatía, cardiopatía, hepatopatía, tumor sólido o hematológico, nefropatía etc) medicamentos empleados previamente (esteroides, antibióticos, antifúngicos o inmunosupresores), la presencia de neutropenia tanto previa al ingreso como posterior a la quimioterapia, el tiempo de neutropenia y el grado de la misma, el diagnóstico de ingreso y la mortalidad

- b) **Factores relacionados con el hospital:** tiempo de estancia en terapia intensiva, el uso de nutrición parenteral total, cirugía de urgencia o electiva, la presencia de catéter central, el uso previo de antibióticos, antifúngicos, drenajes, sonda vesical, herida

abierta, tubo endotraqueal , traqueostomía , tiempo y tratamiento utilizado para la fungemia y finalmente si presentaron hemocultivos positivos para otro microorganismo

c) Los factores relacionados con la *candida* · la especie

Las fungemias se clasificaron de la siguiente forma:

- 1) Adquiridas en la comunidad Cuando la *candida* fue aislada durante las primeras 72 horas de estancia hospitalaria

- 2) Adquiridas en el hospital, cuando el aislamiento ocurre 72 horas después de ingresar al hospital o si el paciente fue trasladado de otro hospital en el que hubiera permanecido 48 horas o más

Criterios de inclusión:

- a) Presencia de uno o más hemocultivos en la que se identificara *candida*

- b) Disponibilidad del expediente clínico

Definiciones

Se definió neutropenia como la presencia de menos de 1000 neutrófilos totales. Se establecieron tres grados de neutropenia, severa cuando la cuenta fue menor a 200 cel/ul, moderada entre 200 y 500 cel/ul y leve cuando la cuenta fue mayor a 500 cel/ul.

Candidiasis sistémica se definió al aislamiento de cualquier especie de *candida* patógena en hemocultivos con la asociación de síntomas y signos de infección.

Análisis Estadístico

Para este análisis se empleó el paquete SPSS para Windows versión 10. Se calcularon frecuencias simples y análisis univariado. Las variables categóricas fueron analizadas por un análisis univariado con χ^2 . Se consideró el valor de P significativo cuando fue menor a 0,05.

RESULTADOS

Se encontraron en total 55 pacientes con hemocultivos para *candida* en el hospital ABC en el periodo comprendido entre el 1° noviembre y el 30 de junio del 2002, aproximadamente 11 casos de candidiasis sistémica por año. Durante este periodo los hemocultivos para *candida* constituyeron el 11% del total de hemocultivos reportados como positivos en el Hospital ABC (tabla 1 y 2). En 47 casos se contó con el expediente clínico.

En cuanto a los factores del huésped; 29 (61%) eran hombres y 18 (38%) eran mujeres. El promedio de edad fue de 62.1 +/- 18.74 (DS) años para los dos sexos, la edad máxima fue de 93 años y la mínima fue de 4 (tabla 3).

Las enfermedades previas más frecuentemente asociadas a la fungemia fueron: neoplasias 18 (38%), tumor sólido 12 (25%), hematológico 6 (12%), cardiopatías 8 (17%), neumopatías 4 (8.5%). Ocho (17%) habían recibido quimioterapia y 1 (2.1%) radioterapia (tabla 4). Se detectaron 6 (12.9%) pacientes con neutropenia, 4 (8.5%) con neutropenia menor de 2 días, 2 (4.2%) con neutropenia de mayor a 2 días pero menor a 4 días (tabla 4). En 3 (6.3%) pacientes se utilizó antibiótico previo. Solo 3 (6.3%) recibieron esteroides antes de ingreso.

El diagnóstico de ingreso más frecuente fue enfermedad gastrointestinal con 26 (55.3%), neumonía 8 (17%), fiebre por neutropenia 3 (6.4%) y alteraciones vasculares 3 (6.4%). Se encontró una mortalidad del 40% en los pacientes con hemocultivos positivos para *candida*.

En cuanto a los factores relacionados con el hospital ; el promedio de estancia intra hospitalaria fue de 27 días, con un mínimo de 3 y máximo de 81 días. En total 37 pacientes estuvieron en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el promedio de tiempo intra hospitalaria en UCI fue de 20.79 días. El promedio de días en UCI previo a la fungemia fue de 10 días. El total de pacientes con nutrición parenteral fue de 30 (63%), los que recibieron antifúngicos profilácticos fueron 30 (63%). Los pacientes que recibieron esteroide durante el internamiento fueron un total 14 (29.8%), el 100% tuvieron catéter venoso, 41 (80.9%) fue temporal y 6 (19.1%) fue permanente (tabla 5). Fueron intervenidos quirúrgicamente 27 pacientes, 18 (38.3%) cirugía urgente y 9 (19.1%) electiva (tabla 5). En total 14 (29.8%) pacientes tuvieron hemocultivos positivos para otra bacteria durante su ingreso. En 25 (53.2%) se requirió de asistencia mecánica ventilatoria y en 1 (2.1%) se requirió de traqueostomía. El total de pacientes con herida abierta fue de 9 (19%).

Una vez establecido el diagnóstico un total de 43 pacientes (91%) recibieron tratamiento para la *candida*, 16 (34%) fueron tratados con anfotericina B, con fluconazol 19(40%), 8 (17%) con fluconazol y anfotericina (tabla 5). Los antibióticos más utilizados fueron vancomicina, metronidazol, amikacina, imipenem, ceftriaxona, ciprofloxacina y clindamicina.

Del total de pacientes que desarrollaron hemocultivos positivos para *candida* , el 28 (59.6%) correspondió a *candida albicans* y 19 (40 %) desarrollaron no-*albicans*. Ocho pacientes (17%) desarrollaron *candida* en la comunidad y 39 (83%) la presentaron 72 horas después de haber ingresado al hospital.

Los factores de riesgo para mortalidad que demostraron una significancia estadística ($p < 0.05$) en el análisis univariado fueron, una edad mayor a 55 y el haber adquirido la *candida* a las 72 horas de su ingreso (tabla 6).

DISCUSIÓN

El avance de la medicina, se ha asociado a un incremento en las infecciones oportunistas entre las cuales *candida* constituye una de las más frecuentes. Es sin duda uno de los problemas médicos más importantes en la actualidad por su alta mortalidad e incremento progresivo en pacientes que presentan múltiples factores de riesgo (8)

Es fundamental conocer los factores de riesgo asociada a esta infección ya que el diagnóstico es difícil, solo en el 50% de los casos de *cándida* sistémica se tienen hemocultivos positivos y las manifestaciones clínicas son poco específicas y frecuentemente enmascaradas por tratamiento concomitantes como inmunosupresión y esteroides. La identificación de estos factores permite poner en alerta al médico y de esta forma iniciar tratamiento en forma oportuna (3)

La frecuencia de candidiasis sistémica en el hospital ABC coincide con lo descrito en otros centros hospitalarios de tercer nivel en los Estados Unidos. Sin embargo llama la atención que el número de casos por año se ha mantenido constante los últimos 7 años a pesar del mayor uso de antifúngicos como profilaxis de infecciones micóticas. En 1995 un estudio retrospectivo en este hospital demostró una frecuencia de 10-12% por año similar a lo que nosotros encontramos (6)

La enfermedad preexistente más asociada a candidemia fue la oncológica, a diferencia de la reportado en otros estudios predominan las neoplasias sólidas sobre la hematológica lo cual puede estar en relación a la mayor frecuencia de tumores sólidos en la población que

acude al centro medico ABC - Reporte mensual de morbi-mortalidad servicio de medicina interna hospital ABC - (7)

Llama la atención que en los pacientes estudiados, el 100% en algún momento de su estancia hospitalaria tuvieron catéter central permanente o temporal. Lo cual implica que el hecho de tener un catéter central durante la estancia intrahospitalaria es un factor de riesgo definitivo para desarrollar candidiasis sistémica.

El tiempo de estancia hospitalaria que en promedio fue de 27 días refleja la gravedad de estos enfermos y la gran morbilidad asociada. Aunque el tiempo de estancia no demostró ser una variable independiente de mortalidad, si mostró una tendencia estadística.

La colonización del tracto digestivo ha sido descrito como el posible sitio de origen de candidemia en diversos reportes, en este estudio 27 pacientes fueron sometidos a cirugía abdominal y en todos ellos se usaron antibióticos de amplio espectro. El ileo que provoca la cirugía aunado al uso de antibióticos como carbapenémicos (imipenem, meropenem) y glucopéptidos (vancomicina) favorece el desarrollo de flora intestinal oportunista y resistente con la consiguiente translocación y la aparición de fungemia. El uso de nutrición parenteral total también afecta a la flora intestinal lo que constituye un factor más para la colonización del tubo digestivo por hongos. Treinta pacientes de este estudio estaban recibiendo NPT al momento de la candidemia. (3)

En el 70% de los pacientes se utilizaron de 4 a 5 antibióticos diferentes, el que con mayor frecuencia se utilizó fue vancomicina en (28) ocasiones, en 26 casos metronidazol, en 20 amikacina, en 19 imipenem, en 18 ceftriaxona, en 16 ciprofloxacina y en 19 clindamicina. El uso de antibióticos de amplio espectro afecta de manera directa la flora natural del paciente, favoreciendo el crecimiento de microorganismos resistentes y oportunistas como la *Candida*. Esto ha sido un factor más que resalta la necesidad del uso adecuado de antibióticos (7)

El uso profiláctico de fluconazol se asoció a candidemia en 30 pacientes (63%) esto llamó la atención por varios motivos; ciertas especies de *C. non-albicans* son resistentes a azoles, el uso indiscriminado de este grupo de medicamentos se ha asociado a un incremento en las infecciones por *Candida non albicans*, lo cual también se documentó en este estudio al encontrar una frecuencia de 40% de *Candida* spp. El uso de fluconazol no está previniendo el desarrollo de candidemia y si está favoreciendo la aparición de infección por microorganismo más resistentes.

En este estudio se encontró que la especie más frecuentemente aislada fue *C. albicans* 28 (59.6%) y en 19 (40.4%) fueron otras especies de *Candida*. Al igual que lo reportado en otros estudios *C. albicans* continúa siendo la especie más frecuentemente aislada pero el incremento de otras especies de *Candida* es alarmante (9). Infecciones por *C. krusei* y *C. glabrata* las cuales eran consideradas raras hace 10 años ahora son cada vez más frecuentes, estas cepas tienden a presentar una resistencia natural a fluconazol e itraconazol por lo que el tratamiento requiere del uso de antifúngicos con alta toxicidad como la

anfotericina convencional o de alto costo como las anfotericinas liposomales o las nuevas equinocandinas (10)

El tratamiento utilizado para el control de estas infecciones también merece ser mencionado, se utilizó tratamiento con anfotericina B en 16 pacientes, fluconazol 19 y ambos en 8. Llama la atención que en más del 50% de los pacientes se utilizó fluconazol como único antifúngico o combinado para el tratamiento de la candidemia. Como se mencionó con anterioridad la frecuencia de resistencia para los azólicos va en aumento y en este estudio se documentó que el uso profiláctico no fue satisfactorio por lo que es de suponer que el tratamiento de erradicación sería difícil aún con mayores dosis. En cuanto a la combinación de anfotericina B más fluconazol ha sido un tema de controversia continua en medicina, ya que ambos actúan en el mismo sitio del hongo, membrana celular, y al menos in vitro han demostrado propiedades antagónicas por lo que la Food and Drug Administration (FDA), ha recomendado el no combinarlas. Llama la atención que los pacientes que recibieron anfotericina B tuvieron mayor mortalidad sin significancia estadística, esto pudiera atribuirse a la combinación con fluconazol o al uso de estos medicamentos en pacientes críticamente enfermos como último recurso.

La mortalidad fue de 40%, en estudios anteriores se ha documentado hasta un 60% a 80% (4). Esta variación puede estar relacionada únicamente con el tipo de población, ya que la mayoría de los estudios con alta mortalidad son realizados en unidades de trasplante de médula ósea o en centros oncológicos. Este estudio demuestra que la frecuencia de candidemia es importante y en pacientes con los factores de riesgo ya mencionado con

anterioridad habrá que tener un alto índice de sospecha para iniciar el tratamiento en forma oportuna

Al dividir a los pacientes que adquirieron la *candida* en el hospital y los que la adquirieron de manera comunitaria (39/83%, 6/17% respectivamente) se encontró una mortalidad mayor en aquellos con infección adquirida en la comunidad (tabla 6) con una $p < 0.02$ (estadísticamente significativa), lo cual pudiera explicarse porque a estos pacientes no se les identificó el diagnóstico de manera oportuna

La edad también fue un factor asociado a mortalidad, cuando se dividió a la población en mayores de 55 años se encontró una $p < 0.01$. En un estudio retrospectivo realizado en un hospital de Brazil en 1998, se encontró que los factores de riesgo como mayor edad, retención de catéter después de fungemia y la especie *parapsilosis* contribuían a un mal pronóstico, la muerte en los pacientes estudiados (8)

CONCLUSION

La Candidiasis sistémica en el hospital ABC mantiene una incidencia constante, a pesar del avance de la medicina. Es necesario tomar en cuenta las características de la población en estudio.

La *Candida* ocupa el 11% de las fungemias del hospital y tiene una mortalidad alta. Es un problema médico tanto clínico y diagnóstico ya que solo presentan hemocultivos positivos en un 50% de los casos. Requiere un alto índice de sospecha y el conocimiento de los factores de riesgo.

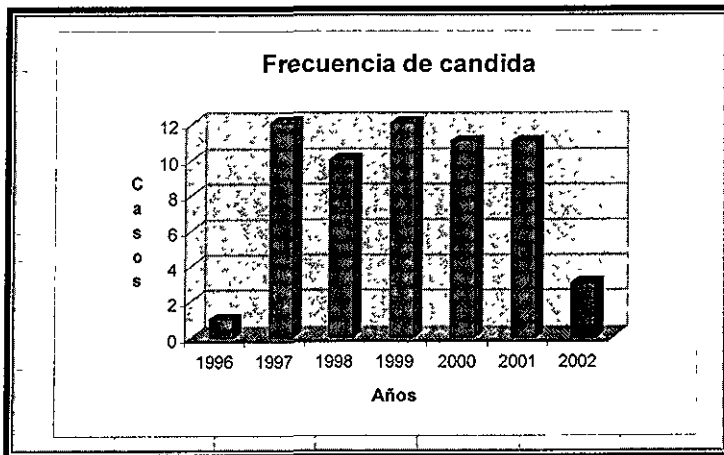
Los factores de riesgo son similares a los reportados en la literatura, en este estudio los únicos factores que contribuyeron a un mal pronóstico –mortalidad– fueron edad y *Candida* adquirida en la comunidad.

Estos pacientes contaban con múltiples factores de riesgo para adquirirla al igual que factores comorbidos.

El tipo de *Candida* no influyó en el pronóstico y la más frecuentemente encontrada es *C. albicans*. Sin embargo, ha habido ciertos cambios en la incidencia de las diferentes especies durante los últimos años.

El tratamiento profiláctico con fluconazol no mostró beneficio alguno, el tratamiento utilizado para la candidiasis sistémica no fue adecuado en más del 50% de los casos

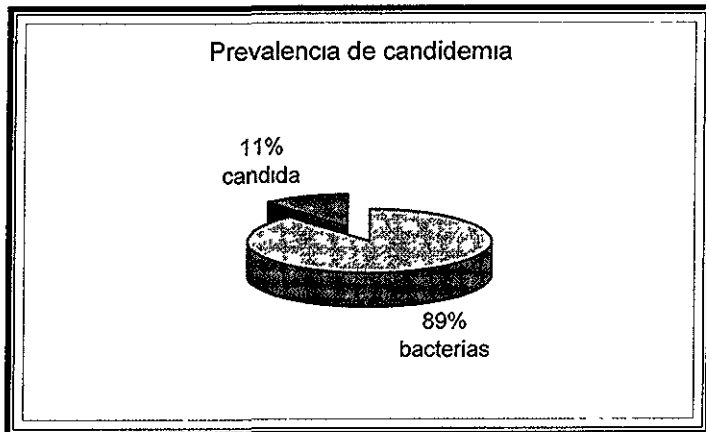
Tabla 1



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

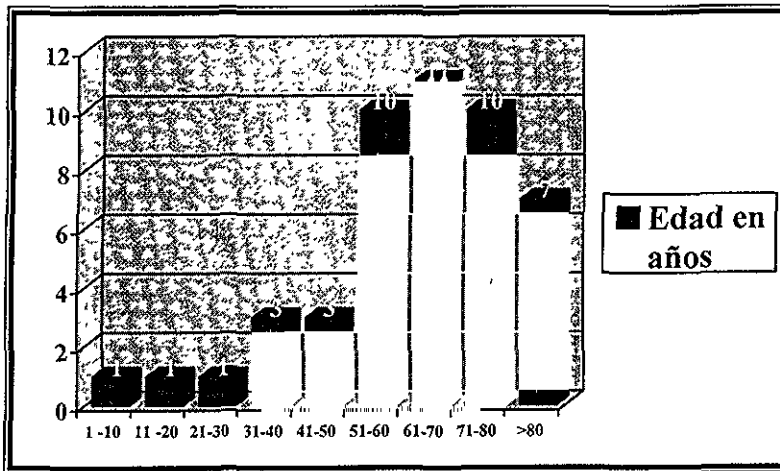
**ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 2



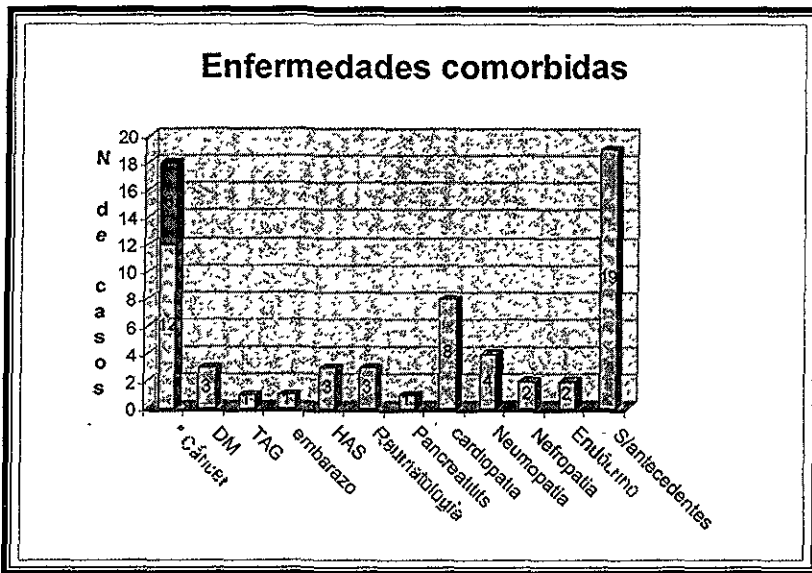
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 3



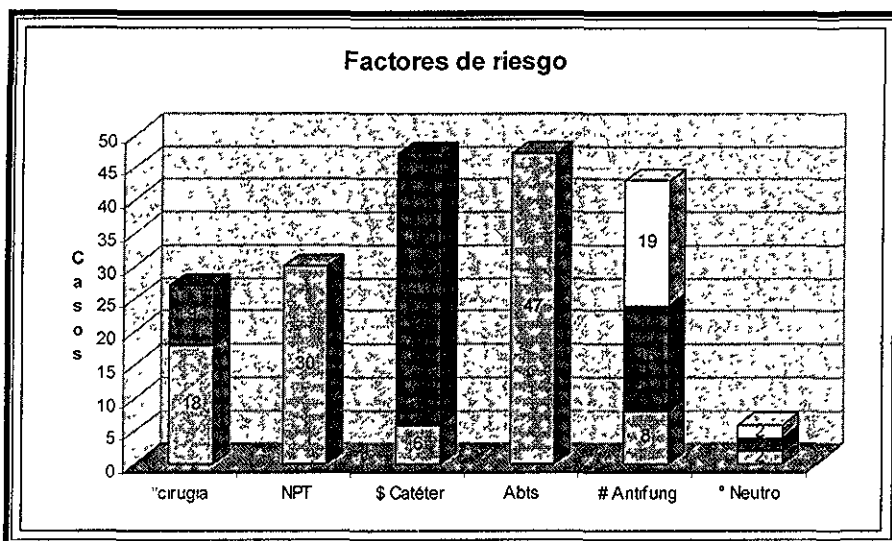
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 5



* 9 pacientes con intervención electiva y 18 de urgencia

° 41 pacientes con catéter temporal y 6 con permanente

19 pacientes con fluconazol, 16 con anfotericina B y 8 con ambos

° 2 pacientes con neutropenia leve, 2 moderada y 2 severa

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 6

Factores Pronósticos

Tipos de candida	<i>C. albicans</i> 28 (59.6%)	<i>C. no albicans</i> 19 (40.4%)
Localización	Nosocomial 39 (83.0%)	Comunitaria 8 (17%)
Edad	> 55 años	< 55 años

BIBLIOGRAFIAS

- 1 - Bodey G P Candidiasis Raven Press, New York, 1993 420pp
- 2 -Goldman: Cecil Textbook of Medicine 21st-ed pags 1873-1875
- 3 - Armstrong D Cohen J Infectious Diseases, 1^a edición, vol 2 ed Mosby
- 4 - Fraser V Jones M Dunkel J et-al Candidemia in a Tertiary Care Hospital : Epidemiology, Risk Factors, and Predictors of Mortality Clinical Infectious Diseases 1992; 15; 414-21
- 5 - Rentz A Halpern M, Raleigh Bowden. The Impact of Candidemia on Length of Hospital Stay, Outcome, and Overall Cost of Illness Clinical Infectious Diseases 1998; 27:781-8
- 6 - Jauregui L, Moreno F Factores pronóstico y mortalidad asociada a bacteremias por bacilos gram negativos An Med Asoc Med Hosp. ABC 1998; 43 (4): 133-140
- 7 - William R Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections, with Emphasis on Candida Species Clinical Infectious Diseases 1995;20:1526-30
- 8 -Nucci M Colonbo L Silveira F. Richtmann R Et-al Risk Factors for Death in Patients With Candidemia Infection Control and Hospital Epidemiology 1998; vol 19 N° 8
- 9 - Abi-Said D Anaissie E, Uzun O The Epidemiology of Hematogenous Candidiasis Caused by different Candida Species Clinical Infectious Diseases 1997; 24· 1122-8

10 - Mandel Principles and Practice of Infectious Disease 5th ed 2665-2660

11 -Luzzat R Amalfitano G et-al Nosocomial candidemia in non-nutropenic patients at an Italian Tertiary care Hospital
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000 Aug ; 19 (8) · 602-7

12 - Verduyn L Nosocomial Fungal infections : Candidemia
Diagn Microbiol Infect Dis 1999 Jul; 34(3).213-20

13 - Harvey RL, et- al Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital, Arch Intern Med 1987; 147:2117-20

14 - Martino, P Et al Candida colonization and systemic infection in neutropenic patients A retrospective Study Cancer 1989;64:2030-4

15 - Garcia Ruiz, et- al Detection of antibodies to Candida Albicans germ tubes for diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancies J Clin Microbiol, 35 (12).3284-7, 1997 Dec

16 -Michalopoulos, A et al Systemic candidiasis in cardiac surgery patients Eur J Cardiothorac Surg 11 (4): 728-31,1997

17 -Kovacicova G Kremery V Nosocomial candidemia in geriatric patients J Chemother 2001 Jun;13(3).340-3

18 - Haley RW, et- Al The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals Am J Epidemiol 1985, 121:182-205

19 - Richet H, Roux P Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics Clin Microbiol Infect 2002 jul 8 (7): 405-412

20 - Macphail GL, Taylor GD, Epidemiology, treatment and outcome of candidemia : a five-year review at three Canadian Hospitals Mycoses, 2002 jun; 45 (5-6):141-5