Factores pronósticos de la bacteriemia: estudio prospectivo

R. PAZOS AÑÓN, R. FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, I. PAZ VIDAL*,
A. TINAJAS*, I. CANTÓN, V. ABEL, R. GONZÁLEZ, R. MARTÍNEZ,
P. GAYOSO**, O. FERNÁNDEZ ÁLVAREZ

*Servicio de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas. *Servicio de Microbiología.*

***Unidad de Investigación. Cristal Piñor Hospitais. CHOU. Ourense*

PRONOSTIC FACTORS OF THE BLOODSTREAM INFECTIONS: PROSPECTIVE STUDY

RESUMEN

Objetivo: Conocer la epidemiología e identificar los factores de riesgo que influyeron en la mortalidad de nuestros pacientes con bacteriemia.

Material y métodos: Estudio prospectivo de las bacteriemias significativas detectadas en un hospital secundario de 650 camas en el período de mayo de 1998 a mayo de 1999. La catalogación como significativa se realizó de acuerdo con el criterio del clínico y microbiólogo implicados. Se analizaron 16 variables categorizadas como clínico-epidemiológicas, factores de riesgo intrínseco y extrínseco, evolución y supervivencia. El análisis estadístico se hizo en base al programa informático SPSS; para variables cuantitativas se utilizó la media con IC del 95%, y para las variables cualitativas: n° y %. El análisis bivalente se realizó con *t* Student y χ^2 ; la supervivencia se expresó con gráficas de Kaplan-Meier y el índice de regresión logística de Cox.

Resultados: Se analizaron 320 hemocultivos que tras la valoración del clínico se redujeron a 272 episodios de bacteriemia clínicamente significativa en 259 pacientes, con una incidencia de 13 casos/1000 admisiones/año. La mortalidad global fue del 22%, mientras la directamente relacionada con la bacteriemia fue del 16%.

La edad media fue 66,9 años (IC 95%: 65-69) con predominio de varones (59%), localizándose en el área médica hasta un 78% de los casos, siendo de origen nosocomial el 52% y comunitario el 48%. Un 15% de los casos eran portadores de enfermedad fatal y hasta un 35% carecían de enfermedad de base.

Según el análisis univariante se asoció con mayor riesgo de muerte ($p < 0,05$): la etiología (fungemias), la presencia de shock, adecuación de tratamiento, existencia de factores extrínsecos (catéter central, antibióticoterapia previa y procedimientos invasivos) y estancia hospitalaria menor de 10 días. Con el análisis multivariante sólo se identificaron como factores pronósticos independientes: Shock séptico ($p < 0,0001$ con RR. 8), adecuación de tratamiento ($p < 0,001$ con RR 6,67), presencia de más de 2 factores extrínsecos ($p < 0,04$).

Conclusiones: La aparición de shock al diagnóstico fue la variable que más influyó en la mortalidad de nuestros pacientes, seguida de la inadecuación del tratamiento antibiótico y la existencia de factores de riesgo extrínsecos. Estas variables modificables en cierto grado obligan a incidir sobre la necesidad de un control hemodinámico agresivo y el establecimiento de un tratamiento antibiótico precoz adecuado.

ABSTRACT

Background: To identify the epidemiology and risk factors with influence in the outcome and mortality of a series of bacteriemic patients.

Material and methods: A prospective study of bloodstream infections with clinical significance detected in a secondary hospital of 650 beds over period from May 1998 to May 1999. The true bacteriemia was defined in basis to the criteria both the physician and microbiologist. A total of 16 variables were defined and categorized such as clinical-epidemiologic, intrinsic risk factor, extrinsic risk factor, outcome and survival. We used SPSS statistical package: For quantitative variables we carried out with the mean with confidence interval of 95%, for qualitative variables: number and %. Univariate analysis of the results was carried out with the χ^2 test and t Student, the survival was expressed with Kaplan Meyer graphics and the logistic regression model.

Results: A total of 320 positive blood cultures were studied but only 272 blood cultures were considered true bacteriemia in 259 patients. The calculated incidence of significant episodes of bacteriemia per 1000 admissions/year was 13. The overall mortality was 22% whereas death attributable to bacteriemia was 16%.

The mean age was 66.9 years (IC 95% 65-69), 59% episodes occurred in men. The 78% episodes occurred in patients hospitalized in medical services. 52% episodes were of nosocomial infection and 48% of community acquired infection. According to the severity of the underlying disease, 15% had fatal diseases and 35% episodes occurred in patients without underlying disease.

According to the univariate analysis, the variables which were significantly associated with greater risk death were: etiology (fungus), septic shock, the inadequate antibiotic therapy, presence of extrinsic factors (central intravenous catheter, performance of invasive procedures, previous antimicrobial therapy) and the hospital stay of less than 10 days. According to the multivariate analysis showed that the factors remaining independent predictors of mortality were: septic shock ($p < 0,0001$, OR: 8), inadequate antimicrobial therapy ($p < 0,005$, OR: 6.7), existence of two or more extrinsic risk factors ($p < 0,04$).

Conclusions: The presence of septic shock was the most important variable which influenced in the mortality in our serie, together with inappropriate antimicrobial therapy and the association of various extrinsic risk factors. These variables could be modified partly, for this reason the aggressive hemodynamic control and the early and appropriate antibiotic therapy would be the support of the successful bacteriemia management.

PALABRAS CLAVE: Bacteriemia. Factores pronóstico. Mortalidad.

KEY WORDS: Bacteriemia. Risk factors. Mortality.

Pazos Añón R, Fernández Rodríguez R, Paz Vidal I, Tinajas A, Cantón I, Abel V, González R, Martínez R, Gayoso P, Fernández Álvarez O. Factores pronóstico de la bacteriemia: estudio prospectivo. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 415-420.

Trabajo aceptado: 14 de Marzo de 2001

Correspondencia: Ricardo Fernández Rodríguez. Ruado Paseo 30, 3º E post. 32003 Ourense.

INTRODUCCIÓN

En la década de los 90 se observa un aumento en la incidencia de bacteriemias significativas junto con cambios clínicos y epidemiológicos de las mismas, todo ello condicionado por el mayor uso de materiales protésicos, accesos intravasculares, aparición de procesos patológicos (SIDA) relacionados con estados de inmunodepresión severa, y por los avances terapéuticos que condicionan técnicas intervencionistas y tratamientos antibióticos de amplio espectro. La septicemia se relaciona con una mortalidad que según las series oscila entre 17,5-40% (1-3).

Sabemos de la existencia de factores inmodificables relacionados con la situación basal del paciente que condicionan su mortalidad global. Está descrito en la literatura que poblaciones con elevada mortalidad se relacionó ésta con la severidad de la enfermedad de base, pero este axioma se mantiene sólo en el primer mes postbacteriemia (4,5).

El objetivo de este estudio se sustenta en la necesidad de conocer la descriptiva de nuestra realidad clínico-microbiológica e identificar aquellas variables independientes y potencialmente tratables que condicionan el pronóstico en la población con bacteriemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El Hospital Cristal-Piñor es un centro de referencia de la provincia de Ourense para enfermos agudos y crónicos con 650 camas, que carece de Servicio de Cirugía Cardíaca y Torácica; no dispone de programas de trasplante salvo de médula ósea autólogo. No se han analizado las bacteriemias detectadas en el servicio de pediatría. El nº de ingresos fue de 20.653 pacientes, con una incidencia de 13 casos/1000 admisiones/año.

Se investigaron 320 hemocultivos positivos, de los cuales 50 fueron de significado incierto y 270 fueron considerados clínicamente significativos. Los datos se recogieron en el servicio de microbiología que utiliza como método de detección de hemocultivos el sistema BacT-Alert y como identificación bacteriana y determinación de la sensibilidad antimicrobiana el sistema MicroScan (Dade behring). Se analizaron las variables expuestas según protocolo (Tabla I) a la "cabecera del paciente", complementándose con los registros de documentación clínica hospitalaria cuando fue necesario.

DEFINICIONES GENERALES

Bacteriemia: Aislamiento de uno o varios microorganismos en hemocultivo, bien por primera vez o repetidamente dentro de los siete días siguientes al primero positivo, siempre que se tratase del mismo microorganismo y en el mismo contexto clínico del paciente.

Adquisición: Intrahospitalaria. Si se detectaba en las 72 horas posteriores al ingreso hospitalario, salvo si se relacionaban con un foco de infección detectado previamente o 5 días después del alta.

Extrahospitalaria. Si se detectaba en las primeras 72 horas del ingreso.

ENFERMEDAD DE BASE

La gravedad se estableció en base a los criterios de McCabe y Jackson (7) englobando como fatal: la rápidamente fatal,

TABLA I

VARIABLES A ESTUDIO

<i>Sexo</i>		
<i>Edad</i>		
<i>Servicios</i>	Médicos/quirúrgicos/UCI	
<i>Tipo de infección</i>	Nosocomial/comunitaria	
<i>Foco origen</i>	Respiratorio	Biliar
	Cardiovascular	Digestivo
	Absceso abdominal	Articular
	Herida quirúrgica	Piel
	genitourinario	Otros
		Ninguno
<i>Enfermedad de base (intrínsecos)</i>	Fatal/no fatal	
	Diabetes	Cirrosis
	IRC	Cardiopatía
	Inmunosupresión	Drogación iv
	EPOC	HTA
	Cáncer	Ninguna
<i>Factores extrínsecos</i>	Catéteres	Cirugía
	Antibioticoterapia	Protésis
	Procedimientos invasivos	Nutrición parenteral
<i>Germen aislado</i>	Mono/polimicrobiana (20 variables)	
<i>Resistencias</i>		
<i>Tratamiento</i>	Correcto/incorrecto/inexistente	
<i>Evolución</i>	Curación/	Exitus (relacionado/no relacionado)
<i>Tiempo</i>	Ingreso/bacteriemia/"alta"	

últimamente fatal y todas aquellas con una expectativa de vida inferior a 2 años, y no fatal el resto.

Se registraron como enfermedades de base: diabetes, cardiopatía, cirrosis, insuficiencia renal crónica, LCFA (limitación crónica al flujo aéreo), HTA (hipertensión arterial), cáncer, ADVP (usuarios de drogas intravenosas), inmunodepresión consecuencia de enfermedad o de tratamientos con agentes citotóxicos, corticoides o radiaciones.

Foco de origen: Se definió en función de la sospecha clínica de infección y/o del aislamiento, en dicho lugar, del mismo microorganismo. En aquellos casos que no se aisló el microorganismo en el supuesto foco, se consideró éste cuando los datos clínicos y complementarios resultaron evidentes. En función de esto se consideraron diversos focos: desconocido, respiratorio, genital, abdominal, biliar, herida quirúrgica, nefrourológico, catéteres intravenosos, osteoarticular y la existencia de 2 o mas focos posibles.

FACTORES RIESGO EXTRÍNSECO

Antibioticoterapia en la semana previa a la detección de bacteriemia.

Cirugía, en las 2 semanas anteriores a la detección del episodio.

Prótesis articular colocada en las 2 semanas previas.

Procedimientos invasivos (técnicas endoscópicas, instrumentalización respiratoria, genitourinaria, cateterización urinaria, etc) realizados en los 10 días anteriores.

Catéteres centrales colocados en la semana previa.

Administración de nutrición parenteral en la semana previa.

DATOS CLÍNICOS

El criterio *hipotensión*: En pacientes previamente normotensos, se estableció cuando presentaban cifras de TA sistólica igual o inferior a 90 mmHg, acompañado de datos de mala perfusión sistémica en el momento de recogida del hemocultivo.

Se consideró *fiebre* cuando la temperatura axilar era mayor o igual de 38° C.

Tratamiento antibiótico: Se consideró *correcto* cuando se demostró su actividad in vitro frente al o los microorganismos aislados y se administró a dosis y por vías correctas durante un período de tiempo no inferior a 7 días.

Evolución: Se distinguió entre:

Curación determinada por la ausencia de signos clínicos de infección entre 48 y 72 horas después de finalizar el tratamiento antibiótico.

Cuando el paciente falleció dentro de los 7 días posteriores al desarrollo de la septicemia por causas relacionadas con la misma, se consideró *muerte directamente* relacionada con la septicemia; en aquellos casos en los que la causa del fallecimiento no era evidente se consideró a la septicemia como la causa de la misma. Cuando los datos clínicos y/o microbiológicos no justificaron la causa de la muerte, se consideró que ésta *no* estaba directamente *relacionada* con la septicemia.

Resistencias: Se consideró importante identificar patrones de resistencia de los gérmenes más frecuentes con mayor traducción clínica para lo cual definimos como resistencia para: *S. aureus* (oxacilina o vancomicina resistentes), *S. Epidermidis* (cepas vancomicina resistentes), *Streptococcus pneumoniae* (cepas penicilina, cefalosporinas de segunda generación o vancomicina resistentes), *Enterococcus sp* (cepas vancomicina o gentamicina altamente resistentes), y *enterobacterias* (cepas con beta lactamasas de amplio espectro)

MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se ha realizado con el programa SPSS/PC para Windows. Se efectuó el estudio descriptivo de las variables estudiadas, expresando el resultado en forma de porcentaje. Para el análisis de variables cuantitativas se utilizó la media con IC del 95%, y para las variables cualitativas: n° y %. El análisis bivalente se hizo con *t Student*; χ^2 , considerando asociaciones significativas aquellas con un nivel de significación de $p < 0,05$; la supervivencia se expresó con gráficas de Kaplan-Meier y el índice de regresión logística de Cox.

Como indicador del riesgo se utilizó la estimación puntual de RR (riesgo relativo) con un intervalo de confianza del 95%. Para el análisis multivariante se utilizó un modelo exploratorio de regresión logística, en el que la variable dependiente fue la mortalidad relacionada de los enfermos bacteriémicos. El análisis se ha realizado con el procedimiento Logistic Regression del paquete estadístico SPSS/PC versión para Windows.

RESULTADOS

EPIDEMIOLOGÍA

Se detectaron 272 episodios de bacteriemia significativa en 259 pacientes con una incidencia de 13 casos /1000 admisiones. La mortalidad total fue del 22% , mientras que la

directamente atribuida a la bacteriemia fue del 16%. La edad media era de 66,7 años (IC95% 65-69), con predominio de sexo masculino (59,4%), aunque las diferencias no fueron significativas

En el área médica se concentraba el 78% de los aislamientos, siendo un 52% de adquisición intrahospitalaria. Hubo diferencias en la mortalidad, 16% para las nosocomiales y un 13% para las comunitarias, sin significación estadística.

Un 15% de los pacientes presentaron *shock* al diagnóstico, su presencia se confirmó como factor de riesgo independiente de mortalidad ($p < 0,0001$) asociándose a un riesgo relativo de muerte de 8 (Figura 1). La ausencia de fiebre en nuestro estudio no se relacionó con aumento de mortalidad.

Fig. 1. Función de supervivencia según adecuación del tratamiento.

Enfermedad de base: 15% eran portadores de una enfermedad de base fatal, un 50% enfermedad no fatal y hasta un 35% carecían de enfermedad de base. El 33% de los pacientes con enfermedad de base eran portadores de neoplasia y/o inmunodepresión. En este grupo el riesgo de muerte fue mayor pero no en términos de significación estadística.

El porcentaje de mortalidad relacionada con bacteriemia es análoga tanto para enfermedad fatal como no fatal (16% vs 17%), mientras que la mortalidad global es mayor para la enfermedad fatal.

Foco de origen: Un 26% correspondía a cardiovascular; incluyendo endocarditis e infección de catéteres (periféricos y/o centrales), documentados clínica o microbiológicamente. En segundo lugar el foco genitourinario (18%), respiratorio (14%), biliar 6%, abscesos abdominales 6% y hasta un 12% el foco fue desconocido. En este último grupo predominaba el origen nosocomial.

Factores extrínsecos: En el 47% de los aislamientos no se identificaron factores predisponentes, un 31% eran portadores de un único factor de riesgo, y hasta un 22% tenían 2 o más factores predisponentes.

En los que se identificó factor predisponente había un claro predominio intrahospitalario (72%) siendo hasta un 24% portadores de catéter intravascular central, un 21% habían sido sometidos a procedimientos invasivos y un 17% a antibióticoterapia en días previos.

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

55% de los aislamientos eran Gram (+), un 39% eran Gram (-), y un 3% correspondía a anaerobios y un 3% a levaduras. Los

Es un hecho bien conocido que la clínica rara vez ayuda, así las flebitis asociadas a catéteres periféricos son habitualmente expresión de fenómenos inflamatorios no infecciosos producidos por las soluciones y fármacos administrados y los catéteres centrales rara vez se asocian a inflamación cuando se infectan, por lo cual el criterio clínico aplicado en nuestra definición podría ser responsable de sobreestimación de catéteres infectados. Parece necesario la generalización y estandarización de las técnicas cuantitativas o semicuantitativas de procesamiento de catéteres y la necesidad de adoptar criterios estrictos de infección versus colonización de catéter en nuestro medio (16,17,18,19).

Se confirma en nuestra serie el discreto predominio de los Gram (+) (55%) sobre los Gram (-) relacionado con maniobras terapéuticas que implican la colocación de cuerpos extraños, aparición de nuevos mecanismos de resistencia y mejor tratamiento de las bacteriemias de los Gram (-) (8).

Dentro de las fungemias, *Cándida sp* es el agente etiológico más frecuente; al mismo tiempo se observa un incremento de las especies no albicans que en algunas publicaciones supone hasta el 50%, lo que puede ser debido a la amplia difusión de medicamentos antifúngicos, especialmente imidazoles para el tratamiento y como profilaxis (12,20,21,22). En nuestro estudio la mortalidad es superior (mortalidad relacionada 40%) con respecto al resto de grupos de microorganismos.

No detectamos diferencias significativas en cuanto a la mortalidad en pacientes bacteriémicos según su enfermedad de base (fatal/no fatal) que fueron muy similares (17% vs 16%), mientras que la mortalidad global fue mayor para los pacientes portadores de enfermedad fatal. Parece que pudieran existir otros factores independientes de la situación basal del paciente que condicionan la mortalidad del proceso infeccioso. Este hecho fue puesto de manifiesto por el grupo de MD Rojo (12) recientemente, aunque los estudios previos de la literatura no lo avalan (3,6,7).

En general se considera que el origen nosocomial de las infecciones es un factor de mal pronóstico, sin embargo en nuestra experiencia la mortalidad fue muy pareja (15,9% frente 13,2% en comunitaria), conclusiones semejantes a las de otro estudio de nuestro medio (12).

Entre los factores de riesgo extrínsecos, la presencia de catéter venoso central, la antibioterapia previa y la realización de procedimientos invasivos en días previos se ha asociado con un índice de letalidad de las bacteriemias significativamente más alto que en presencia de otros factores predisponentes o en ausencia de los mismos, aunque no se pueden considerar variables independientes; sólo la presencia de 2 o más factores de riesgo frente a la ausencia de los mismos condiciona una mortalidad mayor estadísticamente significativa ($p < 0,04$). El mayor riesgo de muerte asociado con

determinados factores predisponentes se debe al gran número de manipulaciones y procedimientos diagnósticos o terapéuticos a que se ven sometidos ciertos pacientes.

El análisis del tratamiento antibiótico revela algo tan esperado como que la existencia del mismo, independientemente del tipo que sea, mejora significativamente el pronóstico (1,5,6,12,15). En nuestra serie los mal tratados o no tratados oscilan entre un 10% (área médica) y un 18% en el área quirúrgica. El riesgo relativo de mortalidad para tratamiento inadecuado en nuestra serie es de 6, ($p < 0,001$) (Figura 4).

Fig. 4. Funciones de supervivencia según situación hemodinámica.

De igual forma, la presencia de shock se ha constatado en nuestra serie como en la mayoría de la literatura (1,4,6,12,13,15) como uno de los factores que más ha influido en la mortalidad de la bacteriemia, independientemente de la edad, patología de base y otros factores que pudiesen actuar como confusores, con un riesgo relativo de 8 ($p < 0,0001$).

Al analizar el tiempo de supervivencia desde la bacteriemia documentada, hemos objetivado que el mayor riesgo de muerte se produce en los primeros 10 días, lo que corrobora la idea clásica que las complicaciones directas de la bacteriemia son de carácter precoz (4,5).

La aparición de shock al diagnóstico fue la variable que más influyó en la supervivencia en nuestra serie, seguida de la inadecuación del tratamiento y la existencia de factores de riesgo extrínsecos; todos ellos en principio potencialmente MODIFICABLES. Por lo tanto, independientemente de la situación de base del paciente, parece necesario establecer un tratamiento antibiótico empírico precoz e insistir en un control hemodinámico agresivo al diagnóstico.

Bibliografía

- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteriemia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997; 24: 584-602.
- Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. Laboratory and epidemiologic observations. Rev Infect Dis 1983; 5: 35.
- Miller PJ, Wenzel RP. Etiologic organisms as independent predictors of death and morbidity associated with bloodstream infections. J Infect Dis 1987; 156: 471-77.
- Bates David W, Pruess Kim E, Lee Thomas H; MD;MSc. How bad are bacteremia and sepsis? Outcomes in a cohort with suspected bacteremia. Arch Intern Med 1995; VOL 155: 593-598.
- Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors for septic shock in the early agement of bacteremia. Am J Med 1992; 93: 283-288.
- Grupo de estudio de bacteriemia. Bacteriemia en seis hospitales españoles

- Med Clin (Barc) 1986; 86: 221-232.
7. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. Etiology and ecology. Arch Intern Med 1962; 110: 847-855.
 8. Bouza E, Pérez- Molina J, Muñoz P. Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 studies. Bloodstream infections in Europe. Clin Microbiol Infect 1999; 5: 2S1-2S2.
 9. Cockerill Fr, Hughes JG, Vetter EA, Mueller RA, Weaver AL, Ilstrup DM, et al. Analysis of 281,797 consecutive blood cultures performed over an eight year period: trends in microorganisms isolated and the value of anaerobic culture of blood. Clin Infect Dis 1997; 24: 403-18.
 10. Moran T, White J, Jarvis W, Emori TG, Culver DH, Munn VP et al. Nosocomial infection surveillance. MMWR 1984; 35: 1SS, 17 SS-29SS.
 11. Ezpeleta Baquedano C, Sota Busselo M, et al. Bacteriemia: estudio multicéntrico español con 5000 casos. Rev Clin Esp 1997; 197: 15-20.
 12. Rojo MD, Pinedo A, Clavijo E. Factores que influyen en la evolución de la bacteriemia: Estudio prospectivo de un hospital universitario. Enferm Infecc Microbiol Clín 1999; 17: 439-444.
 13. Matas L, Martí C, Morera MA. Bacteriemia en 13 hospitales generales de la provincia de Barcelona. Estudio prospectivo de 1674 episodios. Enferm Infecc Microbiol Clín 1995; 13: 345-55.
 14. Bouza E. Monografías clínicas en enfermedades infecciosas: Bacteriemia y septicemia. Barcelona. Ediciones Doyma 1991.
 15. Haug JB, Harthug S, Kalager R. Bloodstream infections at a norwegian university hospital 1974-1979 and 1988-1989: Changing etiology, clinical features and outcome. Clin infect Dis 1994; 19: 246-256.
 16. Villar A, Blanes A, Sánchez J. Estudio multifactorial pronóstico de la sepsis en un servicio de Medicina Interna. An Med Interna (Madrid) 1993; 10: 107-112.
 17. Navas E. Bacteriemia asociada a catéter. Monográfico de bacteriemia. Rev Clin Esp 1997; 5: 41-44.
 18. Pearson ML. Guidelines for prevention of intravascular device-related infections. Am J Infect Control 1996; 24: 262-293.
 19. Proyecto EPINE 1992. Sociedad española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria y grupo de trabajo EPINCAT.
 20. Yamamura DI, Rotstein C, Nicolle LE. Candidemia at selected Canadian sites: results from the Fungal Disease Registry 1992-1994. CMAJ 1993; 160: 493-9.
 21. De Marie S. New developments in the diagnosis and management of invasive fungal infections. Haematologica 2000; 85: 88-93.
 22. Debusk CH, Daoud R, Thirumoorthi MC. Candidemia: current epidemiologic characteristics and a long-term follow-up of the survivors. Scand J Infect Dis 1994; 26: 697-703.
 23. Yokoe DS, Anderson J, Chambers R, Connor M, Finberg R, Hopkins C, Lichtenberg D, Marino S, et al. Simplified surveillance for nosocomial bloodstream infection. Infect Control Hosp Epidemiol 1988; 19 (9): 657-60.