

---

# CANDIDOSIS EN PACIENTES HIV O CON OTRAS INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS EN HOSPITALES DE LA CIUDAD DE TUCUMAN (ARGENTINA)

---

*(Candidosis in HIV patients or with other secondary immunodeficiencies detected in hospitals of the city of Tucumán (Argentina)).*

Rosa Runco<sup>1,2</sup>, Aída van Gelderen de Komaid<sup>1</sup>

Cátedra de Micología, Instituto de Microbiología  
«Dr. Luis C. Verna», Facultad de Bioquímica Química y Farmacia,  
Universidad Nacional de Tucumán, Ayacucho 491 (4000)  
San Miguel de Tucumán, Argentina. micologia@fbqf.unt.edu.ar

<sup>2</sup>Hospital del Niño Jesús, Pasaje Hungría 764, (4000) San Miguel de Tucumán, Argentina

**Palabras clave:** Candidosis, etiología, HIV, inmunodeficiencias secundarias

**Key words:** Candidosis, etiology, HIV, secondary immunodeficiencies

## RESUMEN

Con el objeto de conocer las especies causantes de candidosis humanas en pacientes HIV positivos o con otras inmunodeficiencias secundarias y la incidencia de especies con capacidad de resistencia a antifúngicos, se estudiaron 76 aislamientos de *Candida* procedentes de 61 casos de candidosis superficiales y profundas de niños y adultos. Obtenidas desde piel, anexos, mucosas, abscesos, cateteres y secreciones diversas, entre otras. La identificación de las especies fue realizada por estudios de características morfológicas, cromogénicas y bioquímicas (CHROMagar, Candifast, API 20 y API 32). Los resultados revelan predominio de especies no-*albicans* (52.7%), obteniéndose las siguientes frecuencias de aislamientos: *C. albicans* (47,3%), *C. parapsilosis*: 15,8%, *C. glabrata*: 13,2%, *C. krusei*: 11,8%, *C. tropicalis*: 10,6% y *C. dubliniensis*: 1,3%. Algunas de ellas pueden presentar resistencia primaria o secundaria a algunos antifúngicos de uso habitual, por lo cual es necesario incluir estudios de sensibilidad a estos, para una mejor conducta terapéutica.

## INTRODUCCION

Las candidosis (candidiasis) humanas, enfermedades producidas por hongos del género *Cándida*, son las

Recibido el 4 de Agosto 2007

Aceptado el 23 de Octubre 2007

## ABSTRACT

In order to find out species causing human candidosis in positive HIV patients or in individuals suffering from other secondary immunodeficiencies and the incidence of species bearing a resistance ability to antifungal agents, 76 *Candida* isolations obtained from 61 cases of superficial and deep candidosis in children and adults were studied. Samples were collected from skin, annexa, mucosities, abscesses, catheters and diverse secretions, among others. The identification of species was carried out through studies on morphological, chromogenic and biochemical characteristics (CHROMagar, Candifast, API 20 and API 32). Results reveal a predominance of non-*albican* species (52,7%), and the following frequencies of isolation: *C. albicans* (47.3%), *C. parapsilosis*: 15.8%, *C. glabrata*: 13.2%, *C. krusei*: 11.8%, *C. tropicalis*: 10.6% and *C. dubliniensis*: 1.3%. Some of them may exhibit some primary or secondary resistance to certain antifungal agents of common use, this is why it is necessary to include studies on sensitivity of them so as to attain a better therapeutical behaviour.

más comunes de las infecciones fúngicas oportunistas a nivel mundial. Se presentan en pacientes VIH positivos o en personas VIH negativas asociadas a múltiples factores predisponentes, de cualquier edad y sexo y evolucionan en forma aguda o crónica. Generalmente poseen localización superficial limitada a piel, mucosa o uñas,

comprometiendo también órganos profundos, en cuyo caso presentan alta mortalidad y morbilidad. La especie patógena de mayor importancia es *C. albicans*, aunque otras especies pueden estar involucradas y algunas representan patógenos emergentes en procesos de variada severidad (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Algunas especies de *Candida* son integrantes de la microbiota normal de la piel, mucosas o del tracto digestivo del hombre, por lo tanto, su presencia en muestras clínicas puede representar la microbiota comensal, o ser el resultado de colonización o de la existencia de un proceso infeccioso. La infección puede producirse en forma endógena por *C. albicans* o en forma exógena por otras especies (suelo, vegetales, aguas, etc.) y en la superficie corporal del hombre (1, 4, 5, 6, 7, 8). Su transmisión también puede ocurrir de persona a persona como sucede en el ambiente hospitalario con frecuencias que van en aumento (9, 10, 11).

En los últimos años se ha observado aumento progresivo de candidosis a *C. albicans* y a especies no *albicans* en pacientes inmunodeprimidos y hospitalizados en unidades de cuidados intensivos y en infectados con VIH. También asociadas a la sobrevivencia del hombre en estado crítico, debilitado o con inmunodepresión por enfermedades de base, por medidas terapéuticas, iatrogénicas, por uso indiscriminado de antibioticoterapia, mal nutrición, cateterismo venoso durante tiempo prolongado, uso de catéteres centrales, alimentación parenteral, neutropenia o aplasias medulares, drogadicción parenteral, entre otras causas (1, 2, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13).

La identificación temprana del aislamiento clínico es de fundamental importancia para considerar su acción patógena en relación a las condiciones del huésped y evaluar la importancia de una situación predisponente. También orienta en la selección de la terapia antifúngica ya que, el uso frecuente de antifúngicos y el aumento de las dosis terapéuticas han puesto en evidencia la aparición de resistencias (en especial a derivados azólicos) en algunas especies. Esto llevó a estudiar de sensibilidad «*in vitro*» para determinar la resistencia primaria y secundaria (2, 7, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21).

El objetivo de este trabajo fue determinar la etiología de las candidosis humanas en pacientes VIH positivos y con otras inmunodeficiencias secundarias en las áreas hospitalarias de San Miguel de Tucumán, Argentina.

## MATERIALES Y METODOS

### Casos clínicos

Se estudiaron 61 casos de candidosis superficiales y profundas (incluyendo infecciones sistémicas y aislamientos en orina) que correspondieron a 21 pacientes

HIV positivos y 40 VIH negativos con diversas causas predisponentes, a partir de los cuales se obtuvieron 76 aislamientos de *Candida* desde áreas hospitalarias de San Miguel de Tucumán, Argentina.

Las cepas fueron aisladas de piel, mucosas (bucal, rinofaríngea y esofágica), uñas, flujo vaginal, catéteres (venosos e internos), hemocultivos, LCR, líquido peritoneal, lavados bronquiales y gástricos, abscesos de intestino, biopsia de hígado, secreciones de pacientes quirúrgicos y quemados y de orina (obtenidas por sondaje vesical y por punción suprapúbica). Veintinueve cepas fueron aisladas de lesiones en niños (F: 21 y M: 8) y 32 de adultos (F: 10 y M: 20).

**Causas predisponentes:** Fueron consideradas como causas predisponentes: la infección con HIV, y la existencia de leucemia, diabetes, quemados, cáncer, endocarditis, deficiencia nutricional, neutropenia, meningitis, deficiencia renal y litotricia renal, cirugía y valvulados cardíacos, ventriculitis (válvula de derivación), la cirugía abdominal y el uso de catéteres.

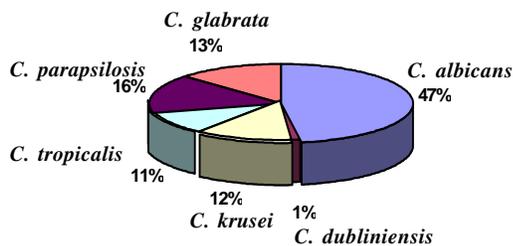
**Examen Directo de los Materiales Clínicos:** El examen directo fue realizado con materiales recientemente recolectados, en fresco, con KOH (y calentamiento ligero) y coloreados con Gram, registrándose la cantidad de elementos fúngicos y la presencia de pseudomicelios.

**Aislamientos:** Para los aislamientos primarios se usó CHROMagar *Candida* (París, Francia) y el medio de Sabouraud agar con antibacterianos (Penicilina (Ricket) 50 U/ml y estreptomycin (Lepetit) 80 µg/mL), con excepción de los hemocultivos que fueron sembrados en medio bifásico para hemocultivos (Britania). Los cultivos de lavados bronquiales y gástricos, orina, LCR y líquidos peritoneales fueron obtenidos por siembra del sedimento de los materiales centrifugados.

**Identificación:** La identificación del género *Candida* fue realizada por estudio de caracteres morfológicos y bioquímicos: reproducción, capacidad de las cepas para formar pseudomicelios, ausencia de cápsula y de pigmentos carotenoides, capacidad fermentativa e incapacidad para producir ureasa. Para la determinación de especies fueron considerados la producción de tubos germinativos y de clamidoconidios, las características de las colonias en CHROMagar y resultados de pruebas bioquímicas: zimogramas (Candifast) y auxanogramas (API 20 o API 32).

## RESULTADOS

Las especies más frecuentemente aisladas en pacientes VIH positivos y negativos ya sea en candidosis superficiales y profundas fueron: *C. albicans* (47,3 %) y el 52,7 % restante corresponden a *C. parapsilosis*: 15,8 %, *C. glabrata*: 13,2 %, *C. krusei*: 11,8 %, *C. tropicalis*: 10,6



**Fig. 1: Frecuencia de las especies causantes de candidosis superficiales y profundas en pacientes VIH positivos y negativos.**

% y *C. dubliniensis*: 1,3 % (Fig 1).

La distribución de especies según causas predisponentes demuestran la importancia de *C. albicans* como agente de candidosis superficiales y profundas, tanto para pacientes con VIH positivos y negativos. Las especies no-*albicans* ya mencionadas causaron enfermedades en ambos tipos de pacientes (con frecuencia de 57,1 % y del 50,8 % respectivamente) asociadas a múltiples causas predisponentes. En pacientes VIH negativos, *C. albicans* fue la única especie aislada en: quemados, pacientes con neutropenia, meningitis, litotripsia renal, pioventriculitis con válvula de derivación y fue el agente predominante en diabéticos y deficientes nutricionales.

La mayoría de los aislamientos de *C. parapsilosis* fueron en: deficientes renales, diabéticos y pacientes sometidos a cirugía mayor VHI negativos. *C. glabrata* se asoció a procesos malignos y al igual que *C. albicans*, fue

**Tabla 1: Distribución de especies causantes de Candidosis según causas predisponentes**

Especies	Causas Predisponentes						TOTALES
	<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	
<b>VHI negativos</b>							
Leucemia	4		1		2	1	8
Diabetes	6		1	2			9
Quemados	2						2
Deficiencia Nutricional	4		1			1	6
Neutropenia	1						1
Deficiencia Renal	1		2	3	1	1	8
Meningitis	1						1
Cáncer	2			1	2		5
Endocarditis						4	4
Litroticia renal	1						1
Pioventriculitis	1						1
Cirugía mayor	4		2	2	1		9
TOTALES (%)	27		7	8	6	7	55
<b>VHI positivos</b>	9	1	1	4	4	2	21
<b>TOTALES (%)</b>	36 (47,3)	1 (1,3)	8 (10,6)	12 (15,8)	10 (13,2)	9 (11,8)	76 (100)

**Tabla 2 : Candidosis en pacientes portadores de VIH: agentes etiológicos según formas clínicas**

Formas Clínicas	<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	TOTALES (%)
Orofaringeas	1	1					2 (9,5)
Onicomycosis	3		1	2	1	1	8 (38,1)
Intestinal*					1		1 (4,8)
Septicémicas	1					1	2 (9,5)
Meningo-Encefálicas						2	2 (9,5)
Gástricas					1		1 (4,8)
Hepáticas**	1						1 (4,8)
Peritoneal***					1		1 (4,8)
Esofágicas	1						1 (4,8)
Pulmonares	2						2(9,5)
<b>TOTALES (%)</b>	<b>9</b> 42,9	<b>1</b> 4,8	<b>1</b> 4,8	<b>2</b> 9,5	<b>4</b> 19	<b>4</b> 19	<b>21</b> 100

\* absceso de intestino, \*\*biopsia de hígado, \*\*\*colección de absceso peritoneal

agente de septicemias. *C. krusei* fué la única especie aislada en pacientes con endocarditis (Tabla 1).

La distribución de especies en portadores de VIH según formas clínicas mostró que *C. albicans* fue agente del 42,9 % de las candidosis (correspondiendo el 40 % a localización superficial y el 46 % a profundas). Esta especie y *C. dubliniensis* fueron agentes de muguet. La mayor diversidad de especies se observó en las onicomycosis y *C. glabrata* fue el único agente de candidosis meníngeoencefálicas (Tabla 2).

Los agentes de candidosis superficiales y profundas en pacientes no VIH, distribuidos según formas clínicas arrojó que *C. albicans* fue el agente del 49,2 % de la totalidad de los casos y del 63,6 % de las candidosis superficiales. Los restantes fueron a *C. parapsilosis* y *C. glabrata* (Tabla 3). Las candidosis profundas fueron causadas por *C. albicans* (41,66 %), *C. parapsilosis* (14,5 %), *C. tropicalis*, *C. krusei* (12,7 %) y *C. glabrata* (10,9%). Todas las especies, con excepción de *C. dubliniensis*, causaron formas septicémicas y urinarias con variada frecuencia (Tabla 3).

**Tabla 3: Candidosis en pacientes no VIH: distribución de especies según formas Clínicas**

Formas Clínicas	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	TOTALES (%)
Cutáneas	3			2	1	6 (10,8)
Onicomycosis	2				1	3 (5,5)
Intestinales	1					1 (1,8)
Vulvovaginitis	2					2 (3,6)
Meningo-encefálicas	3					3 (5,5)
Rinofaríngeas	2			1		3 (5,5)
Postramáticas	3	1				4 (7,3)
Peritoneales	2			1		3 (5,5)
Urinarias	2	3	3	3	1	12 (21,8)
Colonizadores de catéteres	2	1				3 (5,5)
Septicémicas	5	2	4	1	3	15 (27,2)
<b>TOTALES (%)</b>	<b>27 49,2</b>	<b>7 12,7</b>	<b>7 12,7</b>	<b>8 14,5</b>	<b>6 10,9</b>	<b>55 100</b>

## DISCUSION

Se observa un predominio de especies no *albicans* consideradas emergentes (52.7 %) como agentes de candidosis humanas superficiales y profundas, tanto en pacientes con HIV como relacionadas a otras inmunodeficiencias secundarias, los cuales constituyen los primeros datos conocidos sobre la realidad de nuestro medio. Como se sabe, la presentación de estas especies como agentes de candidosis se relaciona con numerosos factores como la alteración de las defensas del huésped, la utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos agresivos y de terapia inmunosupresora (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 18,19) y, también, con la resistencia natural de algunas especies a ciertos antifúngicos (ej. *C. glabrata* y *C. krusei* frente al Fluconazol) (2, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

Las candidosis estudiadas estuvieron relacionadas con una diversidad de causas predisponentes (Tabla 1) donde la infección con VIH y otras causas que llevan a la inmunosupresión (neutropenia, malnutrición, disfunción renal), enfermedades de base graves y pacientes quirúrgicos fueron las más importantes. Muchos de estos casos requirieron de hospitalización prolongada, nutrición parenteral, instalación de catéteres, y otros factores, aumentando el riesgo de candidosis.

El hallazgo de *C. tropicalis* como agente de lesiones profundas no es sorprendente ya que, en 1970 emergió

como un importante patógeno, con capacidad invasora mayor que *C. albicans* (7, 9). Esta especie se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad hematológica y neutropénicos con cáncer (7, 9), concordando con nuestros resultados.

La diversidad de especies causantes de onicomycosis en pacientes VIH positivos (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*), señala la necesidad de su control, ya que las candidosis superficiales en pacientes de riesgo pueden inducir la proliferación del hongo y ser la entrada para un proceso profundo que comprometa la vida del paciente, en especial, si presenta resistencia a antifúngicos. En pacientes con HIV, al igual que en los VIH negativos, el agente de onicomycosis predominante fue *C. albicans* que no es habitante normal de piel o uñas.

*C. dubliniensis* produjo lesiones en mucosa oral en un VIH+. Esta especie posee caracteres fenotípicos y virulencia semejante a *C. albicans*, se asocia al SIDA y puede presentar resistencia a antifúngicos (5, 7, 22, 23). Sin embargo, su hallazgo no es exclusivo de pacientes VIH positivos (22, 23). El aislamiento que informamos corresponde al primero de la región N.O. de la Argentina.

La funguria (presencia de hongos en orina) puede representar contaminación o colonización. La mayoría de los casos corresponden a pacientes inmunocomprometidos y son de naturaleza nosocomial. En los últimos años se ha informado aumento de funguria (4) y diversidad de agentes causales, a veces, con predominio de *C. albicans* (4, 24, 25). La interpretación del hallazgo de hongos en orina requiere establecer su relación con el estado del paciente y la presencia o ausencia de catéter. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* fueron causantes de funguria con frecuencia del 25 % y *C. albicans* y *C. glabrata* con frecuencia del 16,6 % y 8,4 % respectivamente, en pacientes VIH negativos hemodializados, con litotricia renal, con glomerulonefritis, diabéticos y hospitalizados. Estos resultados difieren de algunos reportes donde señalan a *C. albicans* en primer lugar, seguida de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* y *C. krusei* (25).

Para la adquisición de candidemia se reconocen diversos factores de riesgo, algunos causantes de inmunosupresión y otros que facilitan la ruta de infección. Sin embargo, se considera más común la existencia de combinación de varios factores (9). En pacientes VIH negativos solo el 33,3 % de los casos corresponden a *C. albicans*, el 26,6 % *C. krusei*, el 20 % *C. glabrata* y el 12,7 % a *C. tropicalis* y el resto por especies de menor virulencia. Estos resultados concuerdan con lo observado en España y Argentina donde la mayoría de los casos de candidemia fueron a especies no-*albicans* (3, 10, 18, 26) y difieren de aquellos donde se ha observado predominio de *C. albicans* (27, 28).

Las candidosis invasivas se relacionan principalmente con enfermos quirúrgicos, pacientes de unidades de cuidados intensivos, VIH positivos, con inmunodeprimidos, con catéteres o que reciben alimentación parenteral. En la mayoría de los casos fue *C. albicans* la especie prevalente y otros a no-*albicans* (3, 10, 16, 21, 24). Estudios recientes de Brasil y Argentina muestran que *C. tropicalis* es tan frecuente como *C. parapsilosis* (3, 25). En el presente estudio *C. albicans* fue la especie predominante y *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* en el segundo y tercer lugar de frecuencia.

La totalidad de los casos de candidosis estudiados fueron producidos por especies que podrían presentar resistencia a algunos antifúngicos, en especial a azoles. *C. glabrata* (con frecuencia del 13, 8 %) y *C. krusei* (11,8 %) podrían presentar resistencia innata o primaria y los aislamientos restantes (74,4 %) correspondientes a *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, pertenecen a especies capaces de presentar resistencia secundaria (adquirida) frente a determinados antifúngicos de uso habitual. Esto señala la importancia de la identificación temprana, a nivel de especie de aislamientos provenientes de candidosis profunda y la necesidad de estudiar su sensibilidad a antifúngicos para instaurar la mejor conducta terapéutica que limite la aparición de resistencia y, por otra parte, vigilar su aparición con medidas de control, ya que la gravedad del cuadro y las opciones terapéuticas difieren entre las especies.

Por otra parte, la incidencia de especies con virulencia y poder invasivo conocidos como *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei* revela la necesidad de incrementar los métodos de prevención de candidemia para reducir los factores de riesgo, en especial en pacientes inmunocomprometidos.

## AGRADECIMIENTOS

Trabajo subsidiado parcialmente por el Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Tucumán Proyecto 26 D/338 (Directora: Dra. Aida van Gelderen).

## REFERENCIAS

1. Coleman, D., Rinaldei, M.G., Havnes, K.A.; Rex, J.H.; Summerbell, R.C.; Anaissie, E.J.; Li, A.; Sullivan, D.J. (1998). Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. *Med Mycol*; 36 Suppl 1: 156-165
2. Wingard, J.R. (1995) Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin. Infect. Dis.* 20: 115-125
3. Colombo, A.L.; Nucci, M.; Salomao, R.; Branchini, M.; Richtmann, R.; Derossi, A. (1999). High rate of non-*albicans* candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 34: 281-286
4. Fidel, P.L.; Vazquez, J.A. & Sobel, J.D. (1999). *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin. Microbiol. Rev.* 12:80-96
5. Jabra-Rizk, M.A.; Baqui, A.; Kelly, J.L.; Falkler, W.G.; Meiller, T. F. (1999). Identification of *Candida dubliniensis* in a prospective study of patients in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 37:321-326
6. Weems, J. (1992). *Candida parapsilosis*. Epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations and antimicrobial susceptibility. *Clin. Infect. Dis.* 14:756-766
7. Richardson, M.D. & Warnock, D.W. (1997). *Fungal Infection. Diagnosis and Management*, Blackwell Science Ltd, London.
8. Silva, V.V.; Díaz, M.C. & Febré, N. (2002). Red de Diagnóstico en Micología Médica. Diagnóstico de levaduras a antifúngicos. *Rev. Chil. Infectol.* 19 Supl. 2
9. Cantón, E.; Viudes, A. & Pemán, J. (2001). Infección sistémica nosocomial por levaduras. *Rev. Iberoam. Micol.* 18:51-55
10. Gómez, J.; Baños, V.; Simarro, E.; Ruiz, J.; Requena, L.; Perez, J.; Canteras, M.; Valdés, M. (2001). Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronósticos. Estudio prospectivo 1993-1998. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 19:304-307
11. Hung, C.C.; Chang, Y.C.; Luh, K.T.; Hsie, W.C. (1996). Nosocomial Candidemia in a University Hospital in Taiwan. *J. Forms. Med. Assoc.* 95:19-28
12. Tumbarello, M.; Tacconelli, E.; de Gaetano Donati, K.; Morace, G.; Fadda, G.; Cauda, R. (1999). Candidemia in HIV-infected subjects. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18:478-483
13. Singh, N. (2001). Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: Predisposing factors and the impact of antimicrobial, use practices. *Clin. Infect. Dis.* 33:1692-1696
14. Martos-García, P.; Domínguez, I.; Marín, P.; Agudo-García, R.; Aoufi, S.; Mira, J. (2001). Sensibilidad a antifúngicos de levaduras patógenas emergentes. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 19:249-256
15. Vanden Bossche, H.; Dromer, F.; Improvisi, I.; Lozano-Chiu, M.; Rex, J.H.; Sanglard, D. (1998). Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. *Med. Mycol.* 36 (S.1):119-128
16. Ruhnke, M.; Schmidt-Westhausen, A.; Morschhaser, J. (2000). Development of simultaneous resistance to fluconazole in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* in a patient with AIDS. *J. Antimicrob. Chemother.* 46:291-295
17. Carrillo Muñoz, A.J.; Tur, C.; Estivill, D.; Montsant, L.; Carceller, A.; Hernández-Molina, J.M.; Torres-Rodríguez, J.M. (1997). Resistencia *in vitro* al fluconazol e itraconazol en aislamientos clínicos de *Candida* spp y *Cryptococcus neoformans*. *Rev. Iberoam. Micol.* 14:50-54
18. Cuenca-Estrella, M.; Rodero, L.; García-Effron, G.; Rodríguez-Tudela, J.L. (2002). Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolated from blood in Spain and Argentina, 1996-1999. *J. Antimicrob. Chemother.* 49:981-987

19. Alvarado, D.P.; Diaz, M.C. & Silva, V. (2002). Identificación y susceptibilidad antifúngica de *Candida spp.* aisladas de micosis invasivas. Influencia del porcentaje de inhibición del crecimiento para determinar la Concentración Inhibitoria Mínima. Rev. Méd. Chile 130:416-423
20. St-Germain, G.; Lavendiere, M.; Pelletier, R.; Bourgault, A.M.; Libman, M.; Lemieux, C. (2001). Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of 2 years (1996 to 1998 multicenter surveillance study Quebec, Canada). J. Clin. Microbiol. 39:949-953
21. Quindós, G. (2002). Las micosis en el amanecer del siglo XXI. Rev. Iberoam. Micol. 19:1-4
22. Kamei, K.; McCullough, M.J. & Stevens, D.A. (2000). Initial case of *Candida dubliniensis* infection from Asia: Non-mucosal infection. Med. Mycol. 38:81-83
23. Sullivan, D.K.; Moran, G.; Donnelly, S.; Gee, S.; Pinjon, E.; McCartan, B.; Diarmuid Shanley, D.; Coleman, D. (1999). *Candida dubliniensis*: An update. Rev. Iberoam. Micol. 16:72-76
24. Isturiz, R.; Ríos, A.; Castillo, Z. & Yamín, G. (1996). Análisis de las fungurias en seis hospitales venezolanos. Antibióticos e Infección. 4:35-37
25. Kauffman, C.A.; Vazquez, J.A. & Sobel, J.D. (2000). Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. Clin. Infect. Dis. 30:14-8
26. Rieppi, G.; Ballesté, R.; López, L. & Arteta, Z. (2003). Candidemias en el paciente crítico. Factores de riesgo, tratamiento, seguimiento y pronóstico. Congreso Uruguayo de Medicina Intensiva
27. Pfaller, M.A.; Jones, R.N.; Doern, G.V.; Sader, H.S.; Messer, S.A.; Houston, A. (2000). The Sentry Participant Group. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in North America and Latin America, 1997-1998. Antimicrob. Agents. Chemother. 44:747-751
28. Rodero, L.; Davel, G.; Soria, M.; Vivot, W.; Córdoba, S.; Canteros, C.E. Saporiti A. (2005). EMIEN. (Multicenter study of fungemia due to yeasts in Argentina). Rev. Argent. Microbiol. 37:189-195