

# Infección sistémica nosocomial por levaduras

Emilia Cantón<sup>1</sup>, Ángel Viudes<sup>2</sup> y Javier Pemán<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Bacteriología Experimental, Centro de Investigación y <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Las infecciones fúngicas nosocomiales han sido una importante causa de morbimortalidad en los hospitales terciarios durante la última década, tanto por el aumento de su incidencia como por la dificultad de su diagnóstico precoz. El aumento de su incidencia es debido, entre otras causas, a la mayor supervivencia de los pacientes inmunodeprimidos, a la eclosión de los trasplantes de órganos, al frecuente empleo de dispositivos endovasculares, antibióticos de amplio espectro o tratamientos inmunosupresores. En definitiva, su incidencia es paralela al número de enfermos con algún grado de inmunosupresión, considerándose una infección inherente al progreso médico.

La gran mayoría de las infecciones fúngicas nosocomiales en nuestro medio son debidas a levaduras, constituyendo una importante causa de sepsis nosocomial. En esta revisión se detallan las principales características epidemiológicas de estas infecciones, sus factores de riesgo habitualmente observados, los patrones de sensibilidad de las especies causales así como el pronóstico y evolución de las mismas.

## INFECCIÓN NOSOCOMIAL POR LEVADURAS DEL GÉNERO *CANDIDA*

**Incidencia.** La incidencia global de las infecciones nosocomiales ha aumentado en la mayoría de los hospitales, pero, en los últimos años, las producidas por *Candida* spp. han presentado un incremento mucho mayor, siendo la candidemia la forma de infección nosocomial por levaduras más frecuente en nuestro medio. Sin embargo, su tasa de incidencia global es difícil de precisar puesto que depende del grado de especialización del hospital. En los hospitales terciarios el incremento de su incidencia, comparada con la observada en la década de 1980, es superior al 500%; pero en los hospitales comarcales, es considerablemente inferior (75%) [1]. No obstante, la incidencia está aumentando globalmente en todos los hospitales y en todas las unidades, estimándose que el 5% de los pacientes hospitalizados desarrolla una infección nosocomial y de éstas el 5% son debidas a alguna especie de *Candida*.

En España, según el estudio multicéntrico Sepsis Data realizado entre 1994 y 1997 y en el que participaron 24 hospitales, las infecciones fúngicas representan el 3,1% de todas las sepsis, siendo *Candida* spp. el octavo agente causante de infección sistémica. Según este estudio, el 72,1% de los casos de fungemia fue de origen nosocomial, con una tasa de mortalidad del 33,3% [2]. En Estados Unidos, *Candida* spp. es el cuarto microorganismo más frecuentemente aislado en las sepsis, produce el 8% de las mismas, con una tasa de mortalidad del 38% [3]; en este país, el 85,6% de las micosis nosocomiales son debidas al género *Candida*.

**Etiología.** Aunque la mayoría de las infecciones nosocomiales sistémicas por levaduras son producidas por las diferentes especies de *Candida*, en los últimos años se ha observado un progresivo incremento de infecciones profundas por otras levaduras (Tabla 1). De las más de 100 especies de *Candida* conocidas sólo unas pocas se han aislado en humanos, entre ellas destacan *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida lusitaniae*. Todas las especies de *Candida* pueden causar el mismo tipo de enfermedad, desde una candidosis superficial hasta una enfermedad invasora; sin embargo, la gravedad y las opciones terapéuticas difieren entre las distintas especies, por ello es tan importante identificar la especie en todos los aislamientos de *Candida* de infecciones graves.

**Tabla 1.** Principales agentes etiológicos de las infecciones nosocomiales por levaduras.

Género <i>Candida</i>	Otras levaduras
<i>C. albicans</i>	<i>Malassezia</i> spp.
<i>C. parapsilosis</i>	<i>Malassezia globosa</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Malassezia pachydermatis</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>Trichosporon asahii</i>
<i>C. krusei</i>	<i>Rhodotorula</i> spp.
<i>C. lusitaniae</i>	<i>Hansenula</i>
<i>C. rugosa</i>	
<i>C. inconspicua</i>	

**Factores de riesgo.** La mayoría de los factores de riesgo para la adquisición de candidemia son muy comunes en todos los pacientes hospitalizados, siendo difícil determinar el grupo de pacientes con mayor riesgo para desarrollar este tipo de infección (Tabla 2). Algunos de estos factores actúan produciendo inmunosupresión (neutropenia, malnutrición, quimioterapia, radioterapia, etc.); otros, facilitan la ruta de la infección (catéter, quemaduras, colonización previa) pero, lo más frecuente, es que exista una combinación de varios factores (por ejemplo, la infusión de antibacterianos de amplio espectro puede inducir la proliferación de hongos en el tracto gastrointestinal desde donde pueden colonizar la piel y entrar en el

### Dirección para correspondencia:

Dra. Emilia Cantón  
Unidad de Bacteriología Experimental,  
Centro de Investigación, Hospital Universitario La Fe,  
Avda. Campanar 2, 46009 Valencia, España  
Tel.: +34 96 398 7367  
Fax: +34 96 386 8718  
E-mail: Canton\_emi@gva.es

**Tabla 2.** Factores que favorecen el desarrollo de candidemia.

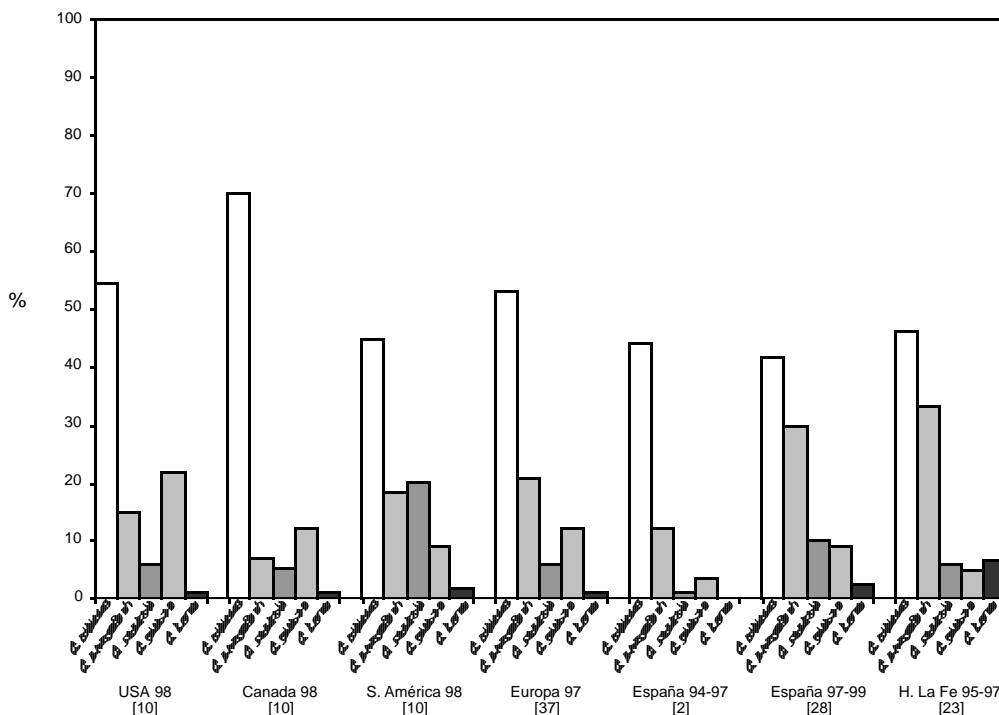
En adultos	
Enfermedad de base grave	
Sida	
Inmunodeficiencias primarias	
Leucemias y linfomas en quimioterapia	
Radioterapia	
Trasplante de médula y órganos sólidos	
Tratamiento esteroideo y citotóxico prolongado	
Antibioterapia de amplio espectro	
Cirugía abdominal extensa	
Persistencia de catéteres endovasculares	
Hospitalización prolongada	
Nutrición parenteral	
Síndrome de malnutrición crónica	
En recién nacidos	
Prematuridad	
Bajo peso al nacer	
Nutrición parenteral	
Catéter intravenoso	

torrente sanguíneo a través del catéter o bien, por translocación intestinal, pasar directamente a la sangre desde el tubo digestivo). Las condiciones predisponentes más importantes para desarrollar candidemia son la neutropenia, los defectos en la inmunidad celular y la alteración de la flora microbiana. Mediante análisis multifactorial teniendo en consideración la enfermedad de base, se han identificado como factores de riesgo independiente la colonización previa, la antibioterapia, la presencia de catéter, la neutropenia y la disfunción renal [4,5]. En el recién nacido, además de los citados para adultos, se han identificado también como factores de riesgo la prematuridad, el bajo peso al nacer y la nutrición parenteral [6].

**Reservorio y mecanismo de transmisión de la candidemia.** La aparición de candidemias en las unidades de receptores de médula ósea donde los enfermos están en habitaciones especialmente diseñadas para evitar las infecciones cruzadas (aire filtrado, presión positiva, lavado de manos del personal, dietas especiales, etc.) confirma el origen endógeno de la mayoría de estas infecciones que se adquieren a partir de una colonización previa de la

boca, tracto gastrointestinal, vagina o piel. Esta colonización previa también ha sido claramente identificada como un factor de riesgo independiente para adquirir candidemia en neonatos y neutropénicos. Por otra parte, mediante la tipificación molecular, se ha podido demostrar la identidad de la cepa colonizadora con la cepa aislada en los hemocultivos en candidemias por *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. lusitanae* y *C. tropicalis*. La evidencia de adquisición endógena en la mayoría de las candidemias aconsejan la realización de cultivos de vigilancia para evidenciar la colonización en los pacientes con riesgo así como la instauración de profilaxis antifúngica en estos pacientes [7]. Sin embargo, a diferencia de las especies anteriormente citadas, el origen de las infecciones producidas por *C. parapsilosis* debe considerarse casi siempre exógeno ya que se suele adquirir a través de los fluidos intravenosos o del catéter. Como fuentes exógenas fácilmente contaminadas por *Candida* se han identificado las bombas de vacío utilizadas en la preparación de soluciones para nutrición parenteral, las propias soluciones nutritivas, las soluciones utilizadas para lentes intraoculares, las superficies (donde son capaces de sobrevivir), las pomadas utilizadas para la piel y también las manos del personal sanitario (entre el 17-75% son portadores). La transmisión de paciente a paciente ha sido comprobada mediante la tipificación molecular, destacando *C. parapsilosis* como la especie más ligada a la transmisión exógena asociándose, mediante análisis multifactorial, con la hiperalimentación y/o la utilización de catéteres [7].

**Epidemiología según las especies.** La frecuencia con que se aíslan las distintas especies de *Candida* varía según el país, el hospital, las unidades del mismo, e incluso también el año del estudio (Figura 1). *C. albicans* es la especie que se aísla mayoritariamente aunque se está observando una tendencia a disminuir su frecuencia y a aumentar la proporción de especies no *albicans* en todo el mundo [8]. En Estados Unidos, la tasa de aislamiento de *C. albicans* ha disminuido del 87% en 1982 al 54% en 1998 [9,10]. En la mayoría de los países *C. parapsilosis* ocupa el segundo lugar; sin embargo, en los Estados



**Figura 1.** Frecuencia (%) de las especies de *Candida* aislada en hemocultivo en distintos países. [n]. Referencia bibliográfica.

Unidos, esta especie ha pasado del segundo lugar en 1987 (9%) al tercero en el último estudio publicado (15%) [10,11], ocupando el segundo puesto *C. glabrata* (21,8%). Este incremento parece estar relacionado con el empleo, como profilaxis antifúngica, del fluconazol al que esta especie presenta resistencia primaria. Debido a los diferentes hábitats colonizadores y a los distintos factores de virulencia que desarrollan, las diversas especies de *Candida* presentan unas características epidemiológicas propias.

*C. albicans* es un componente habitual de la microflora cutánea, tracto gastrointestinal y genital. Del 2 al 15% de los enfermos colonizados por esta especie desarrollan candidosis diseminada casi siempre de origen endógeno, sobre todo en pacientes con procesos infecciosos que no han recibido quimioterapia previa. La mortalidad cruda de la candidemia por esta especie es del 79% [12] muchas veces motivada por los diversos factores de virulencia que *C. albicans* puede desarrollar (adherencia a células epiteliales y endoteliales, síntesis de enzimas hidrolíticos, formación de hifas y pseudohifas, cambio fenotípico, modulación antigénica, etc.).

*C. parapsilosis*, comensal habitual de la piel, se aísla con mayor frecuencia en pacientes pediátricos, también desarrolla factores de virulencia y se le ha relacionado tanto con la nutrición parenteral como con el uso prolongado del catéter (mecanismo de transmisión exógena). Es la menos patógena de las especies con una mortalidad cruda atribuible del 30%, mientras que la mortalidad media de las otras especies es del 78% [13].

La capacidad invasora de *C. tropicalis* es mayor que la de *C. albicans*; se considera que entre el 50-60% de los colonizados por *C. tropicalis* desarrollan candidosis invasoras. Afecta con más frecuencia a pacientes con enfermedad hematológica o receptores de médula ósea y suele adquirirse, mediante un mecanismo de transmisión endógeno, en los primeros días de hospitalización en ausencia de profilaxis antifúngica [14].

*C. glabrata* y *C. krusei* afectan predominantemente a pacientes con antecedentes de profilaxis antifúngica con fluconazol no portadores de catéter y sin antibioterapia previa a la fungemia. *C. glabrata* es la menos virulenta de todas; sin embargo, es la que presenta la segunda mayor tasa de mortalidad detrás de *C. krusei*; esta última es la especie que se aísla con mayor frecuencia en los pacientes con neoplasia hematológica [15,16].

Aunque *Candida rugosa* habitualmente produce mastitis bovina, también se han descrito fungemias por esta levadura en enfermos inmunodeprimidos, asociada a la utilización de catéter [17], y colonizaciones de heridas asociadas al uso de nistatina tópica en una Unidad de Quemados por cepas sensibles a anfotericina B y resistentes a nistatina [18].

*C. lusitanae* forma parte de la flora del tracto gastrointestinal y respiratorio. Se han descrito pocos casos de infección nosocomial por esta especie, algunas por mecanismo de transmisión exógeno, y en otras por infección cruzada. Algunos autores consideran a esta especie como intrínsecamente resistente a anfotericina B; otros, sin embargo, han comunicado la existencia de cepas sensibles a este antifúngico [14,19,20].

*Candida inconspicua* es un infrecuente agente causal de candidemia. Hasta la fecha, sólo se ha descrito un brote epidémico por esta especie en tres pacientes con cáncer hematológico, no pudiéndose determinar el origen de la infección. Las cepas aisladas fueron resistentes al fluconazol y sensibles a la anfotericina B y, en los tres casos, la fungemia remitió fácilmente con el tratamiento por lo que no parece ser una especie muy virulenta [21].

**Medidas preventivas.** Los métodos de prevención de una candidemia tienen como objetivo reducir los factores de riesgo identificados. Así, ante una colonización en pacientes de alto riesgo, es aconsejable la instauración de profilaxis antifúngica, profilaxis no exenta de riesgo ya que, a su vez, puede seleccionar cepas resistentes a los azoles como son *C. glabrata* y *C. krusei*. Además, la realización de pruebas de sensibilidad antifúngica ayuda a comprender la contribución de la resistencia a los antifúngicos al fracaso terapéutico. La administración de citocinas y factores de crecimiento puede paliar la intensidad de la neutropenia y acortar la duración de la misma, aunque no hay evidencia probada que la incidencia de infecciones fúngicas disminuya con el uso de estos fármacos. Por otra parte, las medidas de higiene tanto del enfermo como de su habitación y baño ayudan a impedir la transmisión horizontal, siendo también importante disponer de un fácil acceso al lavado de las manos por parte del personal sanitario. Además, a los enfermos de alto riesgo (receptores de médula, hematológicos, etc.) es recomendable ingresarlos en habitaciones con los mayores niveles de seguridad ambiental (presión positiva de aire, control de esterilidad de los alimentos, etc.). En aquellos pacientes susceptibles de desarrollar infección nosocomial por *Candida* spp., es conveniente hacer cultivos periódicos de vigilancia para detectar posibles colonizaciones, teniendo en cuenta que tanto la candiduria como la bacteriemia pueden ser indicadores útiles de candidosis sistémica.

**Mortalidad.** La tasa de mortalidad atribuible a la candidemia es difícil de establecer debido a que estas infecciones se presentan en enfermos muy graves y deteriorados. En general, la tasa de mortalidad en los pacientes que sufren una candidemia es mayor que en los que no la padecen. La elevada proporción de pacientes diagnosticados de candidosis sistémica en la necropsia (67-88%) y cuya causa de muerte no fue atribuida a la infección, es un ejemplo de la naturaleza agresiva de las infecciones invasoras por *Candida* spp. La tasa media de mortalidad atribuible a la infección por *Candida* en Estados Unidos es del 38% [3], en Israel del 21,5% [22] y en España oscilan entre el 22 y el 33,3% [2]. En el último estudio multicéntrico realizado en España, la tasa de mortalidad cruda fue del 33,8% en niños y del 42,3% en adultos [23]. En otro estudio realizado en el hospital La Fe (1995-1997), la tasa media de mortalidad cruda fue del 44% y la asociada del 30% (33,3% en adultos y 24% en niños) [24]. Entre los pacientes pediátricos, la mayor tasa de mortalidad asociada se observa en los neonatos. Los pacientes adultos que tienen mayor probabilidad de supervivencia son los ingresados en los servicios quirúrgicos; por el contrario, los ingresados en las unidades de cuidados intensivos son los que presentan un peor pronóstico [24].

Los factores que influyen en la elevada tasa de mortalidad de las infecciones fúngicas son múltiples; pero entre todos destaca el retraso en la instauración del tratamiento: bien por la dificultad de atribuir a un aislamiento el carácter de patógeno en determinadas muestras, bien por la gravedad de la enfermedad de base que puede enmascarar la participación de la levadura en el proceso, o bien por la baja sensibilidad diagnóstica de los hemocultivos (50%). Además, los factores de virulencia producidos por algunas especies de *Candida* (fosfolipasas, hidrolasas, adherencia) y las pocas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento también contribuyen a la elevada tasa de mortalidad de estas infecciones.

Los factores asociados a mortalidad que se han identificado hasta la fecha son: enfermedad de base grave, gravedad del estado clínico (elevada puntuación en las

escalas APACHE II y III) y persistencia de hemocultivos positivos. Por otra parte, en los pacientes con cáncer y candidemia, la neutropenia y la candidosis diseminada son factores que también contribuyen a la mortalidad [25].

**Infección nosocomial por *Candida spp.* en pediatría.** Todo recién nacido debe considerarse como un individuo inmunodeficiente funcional ya que los componentes de su sistema inmunológico son inmaduros en el momento del nacimiento. El grado de inmunosupresión está inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacer. En este grupo de pacientes también se ha experimentado un incremento de las infecciones fúngicas nosocomiales, aumento que está ligado a la mayor supervivencia de la población pediátrica y a los avances que se han producido en los medios diagnósticos y terapéuticos. Las áreas hospitalarias donde suelen presentarse con mayor frecuencia son las unidades de cuidados intensivos (neonatales y pediátricas), considerándose que el 1,2% de los pacientes ingresados en estas unidades desarrollan una candidemia. Los niños tienen los mismos factores de riesgo que se han descrito para los adultos pero, al contrario que en estos, la gravedad de la enfermedad de base no es un factor de riesgo. El análisis multivariante ha mostrado como factores de riesgo independientes el bajo peso al nacer, la prematuridad y la hiperalimentación [26]. La candidemia, en este grupo de pacientes, se suele presentar en el primer año de vida y a partir del décimo día [6,24,27]. Al igual que en los adultos, el mecanismo de transmisión puede ser endógeno, a partir de la flora colonizante, o bien exógeno, a través de la piel, catéter o de la alimentación parenteral. En el recién nacido, la colonización puede ser secundaria a la transmisión vertical de madre a hijo (demostrada por cariotipado electroforético en un 14% de las mismas), o bien horizontal (nosocomial) adquirida en el cubículo [28,29]. La frecuencia de colonización es mayor en los niños prematuros que en los niños a término.

## INFECCIÓN NOSOCOMIAL POR OTRAS LEVADURAS

En las últimas décadas se ha observado un aumento importante de pacientes con una mayor sensibilidad a las infecciones, entre ellas a las producidas por distintos géneros de levaduras, también reconocidos como patógenos nosocomiales. Desde un punto de vista epidemiológico las nuevas levaduras emergentes se les puede encontrar en el medio ambiente y, especialmente, en el tracto gastrointestinal y genital. Las especies que se han asociado a infección nosocomial más frecuentemente se muestran en la tabla 1.

Diversas especies del género *Malassezia*, cuya taxonomía ha sido recientemente revisada [30], producen con relativa frecuencia infecciones nosocomiales, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos neonatales. *Malassezia globosa*, ahora considerada como el agente etiológico de la pitiriasis versicolor, es una levadura lipófila que coloniza habitualmente la piel y desde donde puede producir infecciones invasoras en enfermos inmunodeprimidos a través de la contaminación de las infusiones intravenosas lipídicas. *Malassezia pachydermatis* es un patógeno animal causante de otitis externa en perros que se ha descrito como agente causal de brotes epidémicos en unidades de cuidados intensivos neonatales [31]. La vía de transmisión puede ser a través de las manos del personal sanitario o mediante la infusión parenteral de sustancias lipídicas contaminadas. Para su diagnóstico la sangre debe extraerse del catéter de la línea de infusión de

lípidos. Además, al ser una levadura lipófila, requiere para su crecimiento *in vitro* enriquecer el medio con aceite de oliva o la utilización de medios de cultivo específicos como el de Dixon.

*Trichosporum asahii (beigelii)* causa, habitualmente, una infección superficial en la base del pelo conocida como piedra blanca. En los enfermos hospitalizados se han dado casos esporádicos de trichosporosis profundas en pacientes con inmunodepresión profunda. Clínicamente se manifiesta como infección grave de la piel, endocarditis, infección sistémica o peritonitis asociada con el catéter de la diálisis [32]. Suele ser moderadamente resistente a los polienos (CMI de anfotericina B: 0,12 - >8 µg/ml, CMI de nistatina: 0,5 - 8 µg/ml) y sensible a los azoles [33].

Se han descrito varios casos de fungemia producidas por *Rhodotorula* y se le ha relacionado siempre con el uso de catéter intravenoso, aislándose, casi siempre, de la sangre tomada del catéter. Se encuentra generalmente en el agua, aire, suelo, en el queso, leche, y también se ha aislado en la piel, pulmones, orina, heces, y en las manos del personal sanitario (es una de las levaduras más frecuentemente aislada junto con *C. parapsilosis*) [34]. Es una levadura poco virulenta, de todos los enfermos en los que ha producido fungemia sólo se ha asociado a un caso de muerte. Como factor de riesgo para la adquisición de esta levadura sólo se ha encontrado la implantación de catéter [35]. Es sensible a 5-fluorocitosina y a la combinación anfotericina B y rifampicina más que a la anfotericina B sola.

*Hansenula* es el telemorfo de *Candida pelliculosa* (anamorfo). Es un contaminante habitual en la industria cervecera. Se ha descrito un brote epidémico en neonatos en un hospital de Liverpool. Todos los afectados eran niños de bajo peso y habían sido colonizados previamente con esta levadura. El brote remitió cuando se utilizó profilaxis con nistatina y un iodóforo tópico antes de la aplicación del catéter, no pudiéndose determinar el reservorio [36]. Sin embargo, en otros casos se la ha relacionado con la utilización de catéter [37]. *Hansenula* es sensible a nistatina, anfotericina B, miconazol y 5-fluorocitosina.

En resumen, en la actualidad las levaduras son una importante causa de sepsis de origen nosocomial, tanto en Estados Unidos como en Europa, que origina unas tasas de morbilidad y mortalidad elevadas, sobre todo en enfermos inmunodeprimidos.

Aunque *C. albicans* continua siendo la especie más implicada en las infecciones nosocomiales profundas por levaduras, en los últimos años se ha observado un importante aumento de las especies distintas a *C. albicans*, menos sensibles a los azoles. La transmisión horizontal de estas infecciones ha sido demostrada mediante la tipificación molecular tanto de paciente a paciente, como de personal sanitario a paciente.

Los factores de riesgo identificados hasta la fecha son numerosos y pueden variar entre instituciones pero habitualmente incluyen el uso de antibacterianos, los catéteres intravenosos, la hiperalimentación, las terapias anti-neoplásicas e inmunosupresoras, la permanencia en unidades críticas y la colonización previa por levaduras. Es pues un proceso ligado estrechamente a los avances médicos siendo de esperar un aumento de su incidencia en las próximas décadas por lo que toda medida encaminada a mejorar nuestro conocimiento de sus aspectos epidemiológicos, profilácticos o terapéuticos deberá reflejarse en un descenso de sus, nada despreciables, tasas de mortalidad.

## Bibliografía

1. Berrouane YF, Herwaldt A, Pfaller MA. Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in an university hospital. *J Clin Microbiol* 1999; 37:531-537.
2. Sota M, Ezpeleta C, Cisterna R, et al. Descripción de 165 episodios de fungemia de un estudio multicéntrico. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16:30-35.
3. Beck-Sagué MC, Jarvis WR, and the National Nosocomial Infections surveillance system. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993; 167:1247-1251.
4. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of the mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15:414-421.
5. Fridkin S, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:499-511.
6. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-324.
7. Pfaller MA. Epidemiology and control of fungal infections. *Clin Infect Dis* 1994; 19 (suppl.1): S8-S13.
8. Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol*; 17: 73-81.
9. Price, MF, La Rocco MT, Gentry LO. Fluconazole susceptibilities of *Candida* species and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1422-1424.
10. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. Blood stream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrobial Agents Chemother* 2000; 44:747-751.
11. Pfaller MA. Epidemiology of candidiasis. *J Hosp Infect* 1995; 30 (suppl.): S329-S338.
12. Vazquez JA, Sanchez V, Dmuchowski C, Dembry LM, Sobel JD, Zervos M. Nosocomial acquisition of *Candida albicans*: An epidemiologic study. *J Infect Dis* 1993; 168:195-201.
13. Weems JJ Jr. *Candida parapsilosis*: Epidemiology, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 1992; 14:756-766.
14. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1122-1128.
15. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *C. glabrata*: Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:80-96.
16. Vazquez JA, Dembry LM, Sanchez V, et al. Nosocomial *Candida glabrata* colonization: an epidemiologic study. *J Clin Microbiol* 1998; 36:421-426.
17. Sugar AM, Stevens DA. *Candida rugosa* in immunocompromised infection: case reports, drug susceptibility and review of the literature. *Cancer* 1985; 56:318-320.
18. Dubé MP, Heseltine PN, Rinaldi MG, Evans S, Zawacki B. Fungemia and colonization with nystatin-resistant *Candida rugosa* in a burn unit. *Clin Infect Dis* 1994; 18:77-82.
19. Sanchez V, Vazquez JA, Barth-Jones D, Dembry L, Sobel JD, Zerve MJ. Epidemiology of nosocomial acquisition of *Candida lusitanae*. *J Clin Microbiol* 1992; 30:3005-3008.
20. Fowler SL, Rhoton B, Springer SC, Messer SA, Hollis RJ, Pfaller MA. Evidence for person-to-person transmission of *Candida lusitanae* in a neonatal intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 5:343-345.
21. D'Antonio D, Violante B, Mazzoni A, et al. A nosocomial cluster of *C. inconspicua* infections in patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol* 1998; 36:792-795.
22. Rennert G, Pittlik S, Finkelstein R, Kitzes-Cohen R. Epidemiology of candidemia. A nationwide survey in Israel. *Infection* 2000; 28:26-29.
23. Pemán J, Cercós A, Peñalver MC, et al. Epidemiological survey of candidemia in Spain. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17:S143.
24. Viudes A. Fungemias por género *Candida*: Sensibilidad *in vitro* y correlación *in vivo*. Tesis doctoral. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia, Valencia, 2000.
25. Nucci M, Colombo AI, Silveira F, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:846-850.
26. McDonald L, Baker C, Cheneweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 26:642-645.
27. Rangel-Frausto S, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): Variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999; 29:253-258.
28. Waggoner-Fountain LA, Walker WM, Hollis J, et al. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis* 1996; 22:803-808.
29. Reef SE, Lasker BA, Butcher DA, et al. Nonperinatal nosocomial transmission of *Candida albicans* in a neonatal intensive care unit: prospective study. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1255-1259.
30. Aspiroz MC, Moreno LA, Rubio MC. Taxonomía de *Malassezia furfur*: estado de la cuestión. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14:147-149.
31. Welbel SF, McNeil MM, Pramanik A, et al. Nosocomial *Malassezia pachydermatis* bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:104-108.
32. Hajjeh RA, Blumberg HM. Blood stream infection due to *Trichosporon beigelii* in a burn patient: case report and review of therapy. *Rev Infect Dis* 1995; 20:913-916.
33. Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, Rodrigues JR, Chen E, Rex JH. *In vitro* antifungal susceptibility of *Trichosporon* species. Abstract 935 of 40th ICAAC, 2000. Toronto, Ontario, Canada.
34. Strausbaugh LJ, Sewel DL, Ward TT, Pfaller MA, Heitzman T, Tjoelker R. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2299-2300.
35. Kiehn TE, Gorey E, Brown AE, Edwards FF, Armstrong D. Sepsis due to *Rhodotorula* related to use of indwelling central venous catheter. *Clin Infect Dis* 1992; 14:841-846.
36. Muypthy N, Damjanovik V, Hart CA, Buchanan CR, Whitaker R, Cooke RW. Infection and colonisation of neonates by *Hansenula anomala*. *Lancet* 1986; i:291-293.
37. Muñoz P, Leoni EG, Berenguer J, Bernaldo de Quirós JCL, Bouza E. Catheter-related fungemia by *Hansenula anomala*. *Arch Inter Med* 1989; 149:709-712.
38. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the european SENTRY program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35:19-25.