



Distribución y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela (años 2003-2005)

Maribel E. Dolande Franco^{1,2}, Vera Reviákina¹, María Mercedes Panizo¹, Carolina Macero³, Xiomara Moreno³, Alberto Calvo⁴, Sofía Selgrad¹, Juana Papatzikos⁵, Vivian Vergara⁵ y María José Mendoza⁶

¹Departamento de Micología, Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos, Caracas; ²Laboratorio de Microbiología, Clínica Santa Sofía, El Cafetal, Caracas; ³Laboratorio de Microbiología, Instituto Médico La Floresta, La Floresta, Caracas; ⁴Laboratorio de Microbiología, Policlínica Metropolitana, Caurimare, Caracas; ⁵Laboratorio de Microbiología, Hospital de Clínicas Caracas, San Bernardino, Caracas; ⁶Laboratorio de Microbiología, Clínica El Ávila, Altamira, Caracas, Venezuela

Resumen

El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia y la sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* provenientes de pacientes con candidiasis en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela. Se revisaron retrospectivamente los informes de laboratorio desde enero de 2003 hasta agosto de 2005. La identificación de las levaduras aisladas se realizó por los métodos convencionales y se evaluó la susceptibilidad a los antifúngicos por los métodos ATB-Fungus (bioMérieux, Francia) y Etest (AB Biodisk, Solna, Suecia). Se aislaron 1.977 levaduras y a 1.414 se les realizaron pruebas de sensibilidad. *Candida albicans* fue la levadura aislada con más frecuencia (46,7%) y el resto de las especies de *Candida* representaron más de la mitad de los aislamientos (53,4%). Todas las levaduras evaluadas presentaron valores de CMI <1 µg/ml para la anfotericina B y porcentajes de sensibilidad variable al fluconazol (91,5%), itraconazol (80%) y voriconazol (98,6%).

Palabras clave

Antifúngicos, Candidiasis, Epidemiología, Infección fúngica invasora, Susceptibilidad

Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* clinical isolations coming from six health care centers in the metropolitan area of Caracas, Venezuela (years 2003-2005)

Summary

The aim of this study was to investigate the frequency and antifungal susceptibility of *Candida* clinical isolations coming from patients with candidiasis in six health care centers of Caracas, Venezuela metropolitan area. The laboratory reports were retrospectively revised from January 2003 through August 2005. The isolated yeasts identification was carried out by conventional methods and antifungal susceptibility was evaluated by ATB-fungus (bioMérieux, France) and Etest (AB Biodisk, Solna, Sweden). One thousand nine hundred seventy seven (1,977) yeasts were studied and their susceptibility testing were carried out only in 1,414 of them. *C. albicans* was the most isolated yeast (46.7%) and none-*albicans* *Candida*-species represented more than half of the isolations (53.4%). All the isolated yeasts evaluated presented CMIs <1 µg/ml to anfotericina B and showed variable susceptibility percentages to fluconazole (91.5%), itraconazole (80%) and voriconazole (98.6%).

Key words

Antifungals, Candidiasis, Epidemiology, Invasive fungal infection, Susceptibility

Dirección para correspondencia:

Dra. Maribel Dolande F.
Departamento de Micología, Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos
ZP. 1050 Caracas, Venezuela
Tel.: +58 2125371991
Fax: +58 2126934551
E-mail: mdolandef@yahoo.com

Aceptado para publicación el 19 de noviembre de 2007

El aumento de las infecciones fúngicas invasoras y nosocomiales que se ha observado en las últimas tres décadas a nivel mundial, constituye una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes inmunocomprometidos [4,5]. Las inmunodeficiencias primarias o adquiridas, los tratamientos con antibióticos de amplio espectro, los fármacos antineoplásicos e inmunosupresores, los trasplantes de órganos sólidos y médula ósea, la alimentación parenteral, el empleo de catéteres intravenosos y la prolongada permanencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), entre otras causas, constituyen los factores predisponentes de mayor riesgo para desarrollar una infección fúngica invasora grave [10,11,15,16,21,25,27-29].

La infección fúngica nosocomial causada por levaduras del género *Candida* se presenta con mayor frecuencia en estos pacientes, y su incidencia global es difícil de determinar, ya que no todos los centros hospitalarios cuentan con un laboratorio especializado en diagnóstico micológico [4]. En las UCI, las candidemias constituyen un grave problema, debido a que la permanencia prolongada de los pacientes en las mismas trae como consecuencia la colonización por *Candida* spp. en aproximadamente un 50% de los casos [18].

La candidiasis invasora, es una enfermedad grave, progresiva y de difícil diagnóstico con las pruebas microbiológicas tradicionales. La clínica de esta enfermedad es inespecífica y los signos y síntomas son de aparición tardía. En el estudio realizado por Roosen et al., se demostró que la mortalidad atribuida a candidiasis invasora puede llegar hasta un 30% y el tratamiento solo se inicia precozmente en el 15-40% de los enfermos [4,18,26].

El desarrollo de los antibióticos antifúngicos y su uso clínico, trajo como consecuencia cambios epidemiológicos, como la aparición de cepas con resistencia secundaria y la sustitución de especies sensibles por otras con resistencia intrínseca, esto último relacionado específicamente al uso de los triazoles, como fluconazol e itraconazol, en terapia empírica, y profilaxis en pacientes inmunocomprometidos [5,32].

Se han estandarizado varias técnicas para la evaluación de la sensibilidad de las levaduras del género *Candida* a los antifúngicos, con el fin de detectar la resistencia in vitro y correlacionarla con la clínica del paciente. La identificación adecuada de las levaduras hasta el nivel de especie, en conjunto con las pruebas de susceptibilidad, contri-

buye a la instauración del tratamiento adecuado y eficaz para el paciente con candidiasis invasora [15].

Debido a la escasez de información relacionada con la epidemiología de la candidiasis invasora en Venezuela, el objetivo de esta investigación fue conocer la distribución y el perfil de sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* spp. en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, durante los años 2003 a 2005.

Materiales y métodos

Se revisaron retrospectivamente los informes de laboratorio de 1.977 pacientes hospitalizados con impresión diagnóstica de candidiasis, en un período de tiempo comprendido entre enero de 2003 y agosto de 2005, en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas: Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, Clínica Santa Sofía, Instituto Médico La Floresta, Policlínica Metropolitana, Hospital de Clínicas Caracas y Clínica Ávila.

Las muestras procesadas fueron secreciones respiratorias, líquidos biológicos, orina, sangre, puntas de catéter, biopsias y secreciones diversas. La identificación de las levaduras aisladas se realizó por métodos convencionales, incluyendo morfología macroscópica y microscópica en agar harina de maíz (Difco, EE.UU), producción de tubo germinal en suero, producción de clamidoconidias en bilis agar (Difco), prueba de asimilación de carbohidratos según el método de Haley [12], sensibilidad a cicloheximida en agar Mycosel (Difco), termotolerancia [3,6,12-14], uso del medio CHROMagar *Candida* (Oxoid, Canadá) y del sistema comercial Vitek-2 YBC (bioMérieux, Francia), según su disponibilidad en cada uno de los centros participantes en el estudio.

Adicionalmente, se realizaron pruebas de susceptibilidad in vitro a los antifúngicos por el sistema ATB-Fungus (bioMérieux) y Etest (AB Biodisk, Solna, Suecia), siguiendo las recomendaciones de los fabricantes y utilizando como control de calidad las cepas *Candida parapsilosis* ATCC 22019 y *Candida krusei* ATCC 6258. Con los valores CMI obtenidos, cada aislamiento fue interpretado como susceptible (S), susceptible dosis-dependiente (SDD) o resistente (R), siguiendo los puntos de corte recomendados por el documento M27-A2 [20] y la conferencia del

Tabla 1. Distribución de las especies de *Candida* aisladas en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas (n= 1.977).

Especie	Centro de Salud						Total	(%)
	PM	HCC	CSS	CA	IMLF	INHRR		
<i>C. albicans</i>	324	318	103	109	49	20	923	(46,7)
<i>C. tropicalis</i>	108	135	29	41	52	10	375	(19)
<i>C. glabrata</i>	28	82	30	15	14	12	181	(9,2)
<i>C. parapsilosis</i>	17	27	19	22	24	10	119	(6)
<i>C. krusei</i>	15	21	5	8	2	3	54	(2,7)
<i>C. lusitanae</i>	2	16		1			19	(0,96)
<i>C. guilliermondii</i>	1			8			9	(0,45)
<i>C. kefyr</i>	2	6					8	(0,4)
<i>C. famata</i>						3	3	(0,15)
<i>C. zeylanoides</i>		1					1	(0,05)
<i>C. rugosa</i>	1						1	(0,05)
<i>C. intermedia</i>	1						1	(0,05)
<i>Candida</i> spp.	15	183			85		283	(14,3)
Total	514	789	186	204	226	58	1.977	(100)

subcomité de antifúngicos del Clinical Laboratory Standard Institute 2005 (CLSI 2005) [7,22]. Los puntos de corte establecidos, expresados en µg/ml, son: fluconazol S: ≤ 8; SDD: 16-32; R: ≥ 64; itraconazol S: ≤ 0,125; SDD: 0,25-0,5; R: ≥ 1; voriconazol S: ≤ 1; SDD: 2; R: ≥ 4 y 5-fluorocitosina S: ≤ 4; I: 8-16; R: ≥ 32. No se indican los puntos de corte para anfotericina B porque no se han estandarizado. En el caso del Etest, debido a que su escala de medición posee un gradiente continuo de concentración, aquellos valores de CMI que se encontraran entre dos diluciones consecutivas fueron llevados a la dilución inmediatamente superior, para poder comparar los resultados con el método de referencia. Los valores de CMI en el límite superior fueron llevados a la máxima concentración permitida y los valores en el límite inferior no fueron modificados [23].

Se calculó la incidencia porcentual de los aislamientos obtenidos por tipo de muestra y los porcentajes de sensibilidad a los antifúngicos.

Resultados

Se aislaron 1.977 levaduras de diversas muestras clínicas procedentes de pacientes hospitalizados con impresión diagnóstica de candidiasis. *Candida albicans* se aisló en el 46,7%, mientras que el resto de especies del género representaron el 53,3% de los aislamientos. La distribución de las levaduras aisladas según el centro hospitalario se muestra en la tabla 1. *Candida tropicalis* se ubicó en el segundo lugar, representando un 19% de los aislamientos, seguida de *Candida glabrata* (9,2%), *C. parapsilosis* (6%) y *C. krusei* (2,7%). El resto de las especies se aislaron en porcentajes muy bajos.

En la tabla 2 se presenta la distribución de las diferentes especies de *Candida* según el tipo de muestra clínica. Sólo se realizaron pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos en 1.414 de las levaduras identificadas. En la tabla 3, se muestra la sensibilidad a los antifúngicos de las distintas especies de *Candida* aisladas. El 92,6% de los

Tabla 2. Distribución de las especies de *Candida* aisladas según el tipo de muestra clínica analizada.

Especie	Muestra clínica							
	TR ¹	Liq ²	Orina	Sangre	SD ³	Catéter	Bx ⁴	Total
<i>C. albicans</i>	646	24	86	29	123	23	18	949
<i>C. tropicalis</i>	164	14	62	60	64	12	3	379
<i>C. glabrata</i>	63	20	41	12	37	1	6	180
<i>C. parapsilosis</i>	10	7	9	40	20	13	7	106
<i>C. krusei</i>	21	7	6	4	8		1	47
<i>C. lusitaniae</i>	6	2	1	7		1	1	18
<i>C. guilliermondii</i>	1							1
<i>C. kefyr</i>	5		3					8
<i>C. famata</i>	2				1			3
<i>C. zeylanoides</i>		1						1
<i>C. rugosa</i>	1							1
<i>C. intermedia</i>	1							1
<i>Candida</i> spp.	226	1	11	2	42	1		283
Total (%)	1.146 (58)	80 (4)	219 (11)	154 (7,8)	295 (15)	51 (2,6)	36 (1,8)	1.977 (100)

TR: Tracto respiratorio; Liq: Líquidos; ³SD: Secreciones diversas; ⁴Bx: Biopsia

¹Incluye esputo, lavado bronquial, secreción bronquial, secreción endotraqueal. ²Incluye líquido pleural, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo. ³Incluye secreciones abdominales, secreciones de heridas post-operatorias.

Tabla 3. Sensibilidad (%) de las especies de *Candida* a los antifúngicos (n= 1.414).

Especie	Antifúngico									
	FCZ			ICZ			AB*	VCZ	5FC	
	S	S-DD	R	S	S-DD	R		S	S	R
<i>C. albicans</i>	92,6	6,3	1,1	97,4	1,5	0,97	100	100	69,6	13,2
<i>C. tropicalis</i>	87,1	6,6	6,3	82,9	7,1	10	100	98	82,9	6
<i>C. glabrata</i>	56,7	26,7	16,7	60	13,3	26,7	100	95	66,7	5,3
<i>C. parapsilosis</i>	90	9	1	95	2	3	100	100	61	
<i>C. krusei</i>	4		96		6	94	100	97	30	54
<i>C. lusitaniae</i>	89,5		10,5	94,7		5,3	100		94,7	5,3
<i>C. guilliermondii</i>	55,6		44,4	22,2		77,8	100		77,8	22,2
<i>C. kefyr</i>	100			100			100		100	
<i>C. famata</i>	100			66,6		33,3	100	100	100	
<i>C. zeylanoides</i>	100					100	100		100	
<i>C. rugosa</i>			100			100	100		100	
<i>C. intermedia</i>	100			1			100		100	

FCZ: Fluconazol; ICZ: Itraconazol; AB: Anfotericina B; VCZ: Voriconazol; 5FC: 5-Fluorocitosina

S: Sensible, S-DD: Sensible dosis dependiente, R: Resistente

* CMI < 1 µg/ml.

aislamientos de *C. albicans* resultaron sensibles a fluconazol, mientras que los de *C. tropicalis* y *C. glabrata* mostraron una sensibilidad del 87,1% y 56,7%, respectivamente. Todos los aislamientos estudiados (100%) presentaron una CMI <1 µg/ml para anfotericina B y casi todos resultaron sensibles a voriconazol (98,6%). El rango promedio de la CMI por Etest fue de 0,002 - 0,125 µg/ml para la anfotericina B, 0,003 - 256 µg/ml para el fluconazol, 0,003 - 32 µg/ml para el itraconazol y 0,016 - 1 µg/ml para el voriconazol.

Discusión

Los resultados de este estudio reflejan un incremento notable en el aislamiento de especies de *Candida* diferentes a *C. albicans* de muestras clínicas, consistentes con lo descrito a nivel internacional, que también refleja esta tendencia [4,17,19,30]. Sin embargo, la distribución de las especies de *Candida* puede variar según el centro hospitalario y el tipo de muestras clínicas analizadas. De esta forma, los resultados de esta investigación no son comparables con los estudios multicéntricos latinoamericanos [17,19] ni con los llevados a cabo en Canadá, Estados Unidos y Europa, en donde se encuentra que *C. parapsilosis* es la segunda especie más frecuentemente aislada después de *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis* y *C. glabrata* [2,4,17,30].

Debido a que la candidiasis representa cerca del 80% de las infecciones fúngicas nosocomiales, la identificación de la especie implicada en la etiología de la candidiasis constituye la base de la epidemiología de estas infecciones, y el conocimiento de la sensibilidad a los antifúngicos permite establecer estrategias terapéuticas empíricas y profilácticas adecuadas [10,11].

Es interesante resaltar que *C. parapsilosis* ocupa el cuarto lugar en frecuencia de aislamiento en nuestra serie, precedida por *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Probablemente este hecho se deba al uso del fluconazol como terapia profiláctica, lo que trae como consecuencia la selección que se observa en las especies de *Candida*, coincidiendo con lo descrito por Trick et al. [31]. García Ruíz menciona que *C. krusei* y *C. glabrata* son especies escasamente sensibles a fluconazol, posiblemente seleccionadas por la utilización de este antifúngico en regímenes profilácticos [9]. Adicionalmente, todos los autores mencionados anteriormente, coinciden en que la incidencia de *C. parapsilosis* está relacionada con la utilización de catéteres intravenosos y nutrición parenteral [8,9,31].

La elevada incidencia de *C. glabrata* también está relacionada con el uso del fluconazol como tratamiento profiláctico o empírico [31]. Rocco y cols., señalaron que los pacientes que recibían fluconazol como tratamiento profiláctico tenían más infecciones por especies de *Candida* resistentes a fluconazol y una prolongaba estancia en UCI con mortalidad elevada [24], coincidiendo con los resultados obtenidos en este estudio, donde *C. tropicalis* y *C. glabrata* muestran una menor sensibilidad a fluconazol (87,1% y 56,7% respectivamente) que otras especies.

En este trabajo, se pudo observar que las especies de *Candida* no-*C. albicans* se aislaron con mayor frecuencia que *C. albicans* en hemocultivos, resultado similar al obtenido por Antunes et al. [1]. Mesa et al., en Venezuela, determinaron que de 92 levaduras aisladas de hemocultivos, solo 33,7% fueron *C. albicans* y el 66,3% restante pertenecían a especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, de las cuales *C. tropicalis* ocupó el segundo lugar en frecuencia (30,4%) [16]. Estos resultados difieren de los de nuestro estudio, donde *C. tropicalis* fue la levadura más frecuentemente aislada en hemocultivos (39%), seguida de *C. parapsilosis* (26%) y *C. albicans* (19%).

Por lo anteriormente señalado, es sumamente importante identificar las especies del género *Candida*, determinar su sensibilidad antifúngica antes de iniciar un tratamiento empírico e implementar medidas de vigilancia epidemiológica, ya que la frecuencia de aislamiento, la incidencia y la sensibilidad de las mismas, varían considerablemente según el centro hospitalario y el tipo de muestras clínicas analizadas. El personal de laboratorio encargado de las pruebas de identificación y sensibilidad de las levaduras, debe estar debidamente entrenado para su realización e interpretación, y mantener una buena comunicación con el médico tratante.

Se agradece a todos los colegas que trabajan en los laboratorios de Microbiología de los Centros de Salud que participaron en este estudio su dedicación y aportación al diagnóstico micológico para orientar de manera adecuada y certera a los médicos involucrados en el tratamiento de las micosis y, además, contar con una casuística propia, por lo menos en Caracas.

Bibliografía

1. Antunes Ab, Pasqualotto AC, Díaz MC, D'Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: Species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2004; 46: 239-241.
2. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Marone WJ. The National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 1991; 91: 86-89.
3. Barnett JA, Payne RW, Yarrow D. A guide to identifying and classifying yeasts. Cambridge, Cambridge University Press, 1979.
4. Cantón E, Viudes A, Pemán J. Infección sistémica nosocomial por levaduras. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 51-55.
5. Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. ¿Pueden basarse las indicaciones de los antifúngicos en los estudios de sensibilidad? *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 133-138.
6. Cuétara MS, Alhambra A, del Palacio A. Diagnóstico microbiológico tradicional de la candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 4-7.
7. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, Pfaller MA, Rinaldi M, Rodríguez-Tudela JL, Verweij PE. International and multicentric comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution method for testing susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3884-3889.
8. Galván B, Mariscal F. Epidemiología de la candidemia en UCI. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 12-15.
9. García Ruiz JC. Micosis en los pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 13-16.
10. Godoy P, Almeida LP, Lopes Colombo A. Identificación de *Candida albicans* utilizando el medio cromogénico Albicans ID. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 197-199.
11. Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC, Bustamante B, Calvo B, De Almeida LP, Da Matta DA, Colombo AL. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98: 401-405.
12. Haley LD, Callaway CS. Laboratory methods in Medical Mycology. 4th edition. Atlanta, Georgia, U.S. Department of Health, Education and Welfare - Centre for Diseases Control, 1978.
13. Lodder J. The Yeasts: A taxonomic Study. 3th edition. Nueva York, American Elsevier Publishing Company, 1988.
14. McGinnis M. Laboratory Handbook of Medical Mycology. Londres, Academic Press Inc, 1980.
15. Mendoza M. Importancia de la identificación de levaduras. *Rev Soc Ven Microbiol* 2005; 25: 13-21.
16. Mesa LM, Arcaya NM, Pineda MR, Beltrán-Luengo H, Calvo BM. Candidemia en el Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela 2000-2002. *Rev Soc Ven Microbiol* 2005; 25: 109-113.
17. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from SENTRY antimicrobial surveillance program (2003). *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1782-1787.
18. Montejo JC, Del Palacio A. Importancia de la candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 2-3.
19. Mujica MT, Finquelievich JL, Jewtuchowicz V, Iovannitti CA. Prevalencia de *Candida albicans* y *Candida* no *albicans* en diferentes muestras clínicas. Período 1999-2001. *Rev Arg Microbiol* 2004; 36: 107-112.
20. National Committee for Clinical Laboratory Standards - Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standards. Wayne PA: NCCLS 2002; 22: 1-29.
21. Pemán J, Cantón E, Orero A, Viudes A, Frassetto J, Gobernado M y los participantes españoles del Estudio Multicéntrico Epidemiológico Survey of Candidemia in Europe patrocinado por la Confederación Europea de Micología Médica (ECCM). Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de las candidemias en España. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 30-35.
22. Pfaller MA, Boyken I, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Comparison of results of voriconazole disk diffusion testing for *Candida* species with results from a central reference laboratory in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5208-5213.
23. Pfaller MA, Messer SA, Karlsson A, Bolmstrom A. Evaluation of the Etest method for determining fluconazole susceptibilities of 402 clinical yeast isolates by using three different agar media. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2586-2589.
24. Rocco TR, Reinert E, Simms H. Effects of fluconazole administration in critically ill patients. *Arch Surg* 2000; 135: 160-165.
25. Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Córdoba S, Canteros CE, Saporiti A y participantes del Grupo EMIFN. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la República Argentina. *Rev Arg Microbiol* 2005; 37: 189-195.
26. Roosen J, Frans E, Wilmer A, Knockaert DC, Bobbaers H. Comparison of pre-mortem clinical diagnoses in critically ill patients and subsequent autopsy findings. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 562-567.
27. Sánchez M. Espectro clínico de la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 8-11.
28. Silva V, Díaz MC, Febré N, and the Chilean Invasive Fungal Infections Group. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period. *Med Mycol* 2004; 42: 333-339.
29. Silva V, Zepeda G, Abarca C, Cabrera M, Contreras L. Aspectos epidemiológicos de las infecciones del torrente sanguíneo por levaduras. Confrontando nuestra realidad con el mundo. *Rev Ciencia Salud* 2002; 6: 51-58.
30. St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, Bourgault A-M, Libman M, Lemieux C, Noel G. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 949-953.
31. Trick WE, Fridkin K, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP, and the National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 627-630.
32. Zaragoza R, Pemán J. Invasive fungal infections in critically ill patients: Different therapeutic options and a uniform strategy. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 59-63.