

Sensibilidad frente a drogas antifúngicas de levaduras aisladas en fungemias

Sensitivity opposite to antifungal drugs of yeasts isolated from fungemias

María del Carmen Halley Posada

Especialista de II Grado en Microbiología. Máster en Enfermedades infecciosas. Servicio de Microbiología. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

RESUMEN

Las candidemias o fungemias por *Candida spp.* son cada vez más frecuentes en la práctica médica y han aumentado su incidencia hasta 500 % en las últimas 2 décadas en hospitales de alta complejidad,¹ con impacto significativo en las tasas de mortalidad, morbilidad y estadía hospitalaria. La necesidad de identificar hasta especie en todos los aislamientos relacionados con candidiasis en infecciones graves, se relaciona con las opciones terapéuticas requeridas para cada caso y con la mayor frecuencia de resistencia de las especies de candidas a los antifúngicos utilizados en la actualidad. La utilización de sistemas automatizados en el aislamiento e identificación de diversos tipos de candida, permitió realizar la identificación de un mayor número de agentes etiológicos de fungemias hasta especie, la *Candida guilliermondii* es la que mostró mayor resistencia al itraconazol. Se realizó además un mayor aislamiento de patógenos emergentes como *Candida pelliculosa* y *Trichosporum spp.* Sugerimos la creciente necesidad de contar con pruebas eficaces para la identificación y determinación de resistencia a los agentes fúngicos en septicemias y otras infecciones fúngicas de pacientes críticos.

Palabras clave: fungemias, cultivos, nuevas drogas.

ABSTRACT

The candidemias or fungemias due to *Candida ssp* are more and more frequent in the medical practice and its incidence has increased up to 500% in two past decades in very complex hospitals with a significant impact on the mortality, morbidity and hospital stay rate. The need to identify the presence of an species in all isolations related to candidiasis in severe infections, it is related to all therapeutical options required for each case and the great frequency of resistance of the *Candida* species to antifungal agents used nowadays. Use of automated systems in the isolation and identification of different types of *Candida* allowed us to perform the identification of a significant number of etiological agents of fungemias until species; *Candida guilliermondii* had the greater resistance to itraconazole. Also, we carried out a significant isolation of emergent pathogens like *Candida pelliculosa* and *Trichosporum spp.* Authors suggest the increasing need of availability of effectiveness tests to identify and determination of fungal agents-resistance in septicemias and other fungal infections of critical patients.

Key words: Fungemias, cultures, new drugs

INTRODUCCIÓN

Las candidemias o fungemias por *Candida spp.* son cada vez más frecuentes en la práctica

médica y han aumentado su incidencia hasta un 500 % en las últimas 2 décadas en hospitales de alta complejidad¹ y por ejemplo en Estados Unidos, la candidemia es la cuarta causa más frecuente

de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes hospitalizados, después de estafilococo coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.*,² y se ha reportado que el 5 % de las infecciones nosocomiales son debidas a alguna especie de *Candida*.¹

Es harto reconocido que la candidemia tiene un significativo impacto sobre las tasas de mortalidad total y las tasas causa-específica y se asocia con la extensión de la morbilidad y la prolongación de la estadía hospitalaria.³

El incremento en la incidencia de candidemia se ha atribuido a que en estas instituciones se llevan a cabo procedimientos como: tratamientos citotóxicos, tratamientos inmunosupresores, aplicación cada vez más frecuente de antibacterianos de amplio espectro, inclusive en combinaciones, utilización de catéteres intravenosos, realización de maniobras diagnósticas y terapéuticas invasivas, trasplantes tanto de órgano sólido como hematológicos, aplicación de los avances en el control del shock séptico, prolongación de la esperanza de vida de los pacientes críticos y además el incremento en la incidencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.^{4,5}

Todas las especies de *Candida* pueden causar el mismo tipo de enfermedad, desde una candidiasis superficial hasta una infección invasora,¹ sin embargo, la gravedad de los cuadros que producen y las opciones terapéuticas difieren entre las distintas especies, por ello es tan importante identificar hasta especie en todos los aislamientos de *Candida* en infecciones graves.⁶

Por otra parte cada vez con mayor frecuencia se observa que estas infecciones dejan de ser originadas por las especies que habitualmente se aíslan, para dar paso a otras levaduras que en no pocas ocasiones muestran resistencia a los diferentes antifúngicos, inclusive de manera primaria, y provocan fallas terapéuticas, que con frecuencia llevan al deceso del paciente.³ Tan es así, que, en los inicios del incremento en las infecciones por *Candida spp* en la casi totalidad de estas, el protagonismo de estos episodios estaba monopolizado prácticamente por *Candida albicans*, y en segundo lugar por especies como *Candida tropicalis* y *Candida krusei*.⁷

Ya alrededor de los años 90, comenzaron aparecer otras especies de *Candida* u otros géneros

de levaduras, que antiguamente no se consideraban patógenos o simplemente se les conocía como inocentes integrantes de la microbiota y que se presentan cada vez con mayor frecuencia, como responsables de infecciones mortales, con gran resistencia a los antifúngicos.

Al igual que para las bacterias, los mecanismos de resistencia para el tratamiento antimicótico son variados. Actualmente, se considera que dichos mecanismos conforman una situación emergente que contribuye al fracaso de la terapéutica empleada, sumado además el hecho de que se ha demostrado que la respuesta inmunológica deteriorada del individuo afectado, puede jugar un papel coadyuvante en la ineficacia de los medicamentos empleados, es por esto que las pruebas de sensibilidad a antifúngicos adquieren cada vez mayor importancia en la práctica médica y en el tratamiento de los pacientes graves.

El microbiólogo clínico juega un decisivo papel en el diagnóstico etiológico de las candidemias y candidiasis profundas, contribuye con la identificación del agente y las pruebas de sensibilidad al conocer los hongos integrantes del pequeño ecosistema del ambiente hospitalario.^{8,9}

El hemocultivo constituye, el mejor método diagnóstico para las micosis sistémicas, aunque con sus limitaciones, pues las levaduras necesitan más tiempo de incubación que las bacterias para detectar su crecimiento y por su gran tamaño suelen circular en el torrente sanguíneo de forma transitoria, dificultando su recuperación, en muestras de sangre, por lo que la sensibilidad global de esta prueba se sitúa alrededor del 50%. A pesar de ello, el cultivo de sangre, sigue siendo la mejor herramienta diagnóstica de la que se dispone actualmente y es por ello esencial que los laboratorios de este tipo de instituciones, cuenten con métodos de diagnóstico que favorezcan una más rápida recuperación del germen en este tipo de infecciones.

Se considera que los hemocultivos con candida en pacientes neutropénicos son indicadores de candidiasis sistémica y las candidemias no tratadas en los pacientes sin granulocitopenia pueden sufrir complicaciones graves y la muerte en el 10 al 20 % de los casos.^{8,10}

En nuestro hospital por las características de los pacientes que atiende, hemos advertido, ade-

más del ascenso en las infecciones bacterianas y del aumento de la multiresistencia de los gérmenes aislados, el incremento cada vez mayor de los aislamientos de cepas de levaduras, por lo general del género *Candida* en hemocultivos de pacientes ingresados, y nos hemos propuesto determinar las especies involucradas en este proceso y la sensibilidad que presentan frente a 5 antifúngicos de los más utilizados en la práctica clínica, se utiliza el sistema de procesamiento de hemocultivos BacT/ALERT® y el sistema semiautomatizado para identificación mini API ID 32 C y ATB Fungus 3.¹¹⁻¹³

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de tipo retrospectivo, donde se analizaron 152 aislamientos de levaduras de muestras de hemocultivos de pacientes ingresados (una cepa por muestra y por paciente), durante el período enero de 2007 a noviembre 2008, a los que se les realizó identificación y antifungigrama por sistema API.¹⁴

Las muestras de hemocultivo fueron inoculadas en frascos del sistema de procesamiento de hemocultivos BacT/ALERT®. Este método utiliza un sensor colorimétrico y de luz reflejada para detectar la presencia de CO₂ disuelto en el medio de cultivo. Si la muestra examinada contiene microorganismos, se produce CO₂ procedente del metabolismo de los sustratos del medio de cultivo y se desata una alarma que avisa que el frasco tiene crecimiento, es decir, es positivo.

La detección de *Candida* por este método se realiza cuando hay < 10 unidades formadoras de colonia/mililitro (UFC/mL), entre 19,7 a 32,5 horas. Cuando hay < 100 UFC/mL la detección se realiza de 17,7 a 28,2 horas después de inoculada la muestra.

Este método realiza lecturas periódicas de manera automatizada cada 20 a 30 minutos.¹⁵

A los hemocultivos que resultaron positivos de levaduras se les realizó identificación de las cepas mediante el sistema ID 32 C, que es un sistema estandarizado de identificación de levaduras, compuesto por 32 ensayos de asimilación miniaturizados, así como una base de datos.¹²

Además se realizaron otras pruebas complementarias al diagnóstico, como tubo germinativo y

prueba de crecimiento en Sabouraud líquido y morfología en agar arroz más Tween 80, hidrólisis de la urea, etc.¹⁴

Para el ensayo de la actividad de los antifúngicos frente a las cepas aisladas, se utilizó la galería ATB FUNGUS 3,¹³ permite determinar la sensibilidad de especies de levaduras frente a flucitosina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol, en medio semisólido en condiciones muy próximas a las de la técnica de referencia de micro dilución (según las recomendaciones de EUCAST y de la CLS).^{16,17}

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De las 152 cepas de levaduras estudiadas, observamos que su distribución por género fue como se muestra en la tabla 1, donde el mayor por ciento correspondió al género *Candida*, lo que se compara con lo reportado en la literatura.¹⁸ Además del género *Candida* se aislaron otros 4 géneros diferentes, que cada vez con más frecuencia aparecen como agentes de infecciones fúngicas en pacientes graves,¹ entre ellos, 7 cepas del género *Trichosporum* que además de encontrarse en ascenso exhibe una resistencia marcada a los antifúngicos.

Tabla 1. Distribución de las cepas de levaduras aisladas de fungemias por género HCQ HA enero 2007- noviembre 2008

Género	Número de cepas	%
<i>Candida</i> spp	138	90,8
<i>Trichosporon</i> spp	7	4,6
<i>Debaryomyces</i> spp	3	2,0
<i>Kodamaea</i> spp	3	2,0
<i>Cryptococcus</i> spp	1	0,6
Total	152	100

En el análisis del género *Candida* nuestro estudio arrojó, que 15,9 % de las cepas correspondieron con la especie *Candida albicans*, ocupando esta, el tercer lugar en frecuencia de aislamiento dentro del género. El 84,1 % correspondió a otras especies de *Candida* y tal como se reporta en la literatura, nuestras cepas ya advierten un cambio en su epidemiología,^{19,20} pues en esta serie, quien ocupa el primer lugar es la especie *Candida guilliermondii*, con un 29,7 % de frecuencia. A esta especie, algunos autores la consideran infre-

cuente en cultivos de sangre, de 1 a 5 % de frecuencia,²¹ y otros autores la consideran de frecuencia variable (0,4 a 17 %).²² Esta especie aparece provocando infecciones en pacientes quirúrgicos, con cáncer y pacientes de unidades de cuidados intensivos de adultos y de neonatos y además provoca casos de osteomielitis. La segunda especie en nuestro estudio fue de *Candida parapsilosis*, con un 18,1 % de frecuencia de aislamiento, especie esta que se cita cada vez con mayor frecuencia en la literatura asociada a pacientes manipulados con abordajes venosos profundos, válvulas cardíacas, en infecciones en neonatos²³ y otros factores de riesgo y como importante agente fúngico en infecciones nosocomiales.^{24,25}

Se plantea que la infección por *Candida parapsilosis* es de origen exógeno, ya que no forma parte de la microbiota, se suele adquirir a través de los fluidos intravenosos o del catéter y se considera una de las especies de *Candida* menos patógenas, aunque es capaz de desarrollar virulencia.^{24,26}

El cambio en la epidemiología de las infecciones por *Candida* se debe a diferentes factores dentro de los que se citan: la población de alto riesgo, la prolongación de la vida de los pacientes críticos, especialmente los pacientes de unidades de cuidados intensivos. Otros factores son: la utiliza-

ción de nuevos agentes antifúngicos, sobre todo su empleo, en estrategias de profilaxis y tratamiento empírico con estos agentes, que cada vez son más frecuentes, lo que produce presión selectiva de especies resistentes,²⁷ elimina los organismos más sensibles a ellos, como por ejemplo *Candida albicans*, que a pesar de que fue la primera especie en que se describió resistencia a anfotericina B, en un paciente con tratamiento prolongado con ketoconazol, resulta ser una especie que exhibe baja resistencia a los antifúngicos.

El cuarto lugar de nuestras cepas lo ocupa *Candida tropicales*, un patógeno veterano muy temido por su resistencia a antifúngicos, seguido por la especie *Candida pelliculosa* que antiguamente no se relacionaba con infecciones clínicas y que en estos momentos se considera una especie emergente, que provoca candidemias y candidiasis profundas, y ha sido responsable de brotes epidémicos en neonatos bajo peso, y además se ha relacionado con utilización de catéter (Fig.).

En cuanto al comportamiento de las cepas estudiadas frente a los antifúngicos probados (tabla 2), observamos que el 3,3 % del total fue resistente al anfotericin B, que es la droga de elección para el tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes graves y no con poca frecuencia se utiliza de manera empírica, es decir, sin la presencia del estudio microbiológico confirmatorio de la es-

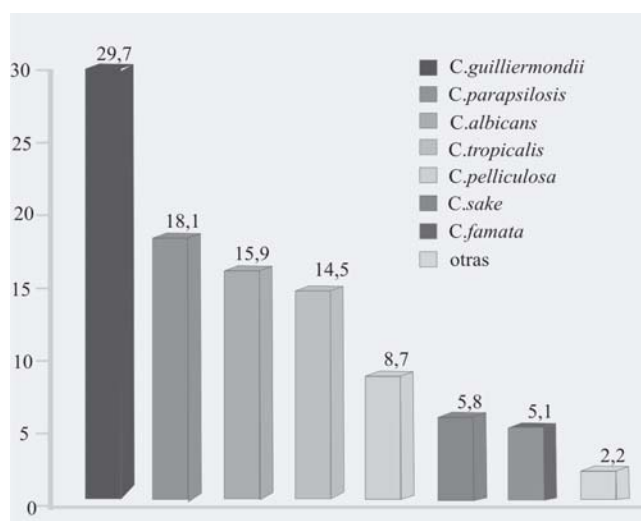


Fig. Distribución de las especies del género *Candida*
HCQ HA enero 2007-noviembre 2008 n=138

pecie y el antifungigrama, por lo que este tipo de pruebas se hace cada vez más necesaria,¹⁰ pues se imponen como un arma para el clínico que en muchas ocasiones deposita su confianza en un tratamiento que a la postre puede conducir a la falla terapéutica.

En cuanto al fluconazol, teniendo en cuenta que se considera un marcador de resistencia a los antifúngicos, como resulta el meticilín, en el caso de los antibacterianos, se debe seguir de cerca en las pruebas de sensibilidad, porque no solo traduce la resistencia al resto de los antifúngicos azólicos, sino que se ha observado que las cepas resistentes a este fármaco, también exhiben sensibilidad disminuida frente a anfotericina B y es un fármaco que con frecuencia se utiliza como profilaxis en protocolos de trasplante hematológico.

Las cepas de nuestro estudio mostraron una resistencia del 1,3 %, frente a fluconazol y observamos que en el caso del género *Trichosporon* 2 cepas fueron resistentes y una de las cepas resultó además resistente a anfotericina B y a voriconazol, que inclusive no es un fármaco utilizado en nuestro medio. Tal como se ha reportado, el género *Trichosporon* presenta resistencia marcada a los antifúngicos y aparece cada vez con mayor frecuencia en infecciones clínicas como responsable de cuadros fatales,²⁷ en endocarditis, infección sistémica y peritonitis asociada con el catéter de diálisis.²⁷

Frente a itraconazol el 5,3 % de las cepas resultó resistente a expensas del género *Candida*, evento que comentaremos posteriormente. El 100 % de las cepas de nuestro estudio fue sensible a flucitosina.

Al analizar el comportamiento de las especies del género *Candida* frente a los antifúngicos (tabla 3) observamos que el 10 % de las cepas de *Candida tropicalis* resultó resistente a anfotericina B, no es una cifra de gran significación, ya que este germen se plantea como de gran resistencia a los antifúngicos y una de las cepas presentó además de resistencia a este fármaco, resistencia a fluconazol y a itraconazol. *C. pelliculosa* mostró resistencia a anfotericina B y a itraconazol, especie esta que debe ser observada de cerca, por su emergencia en infecciones fúngicas profundas, responsable de cuadros fatales y con resistencia a antifúngicos.¹²

Frente a itraconazol el 9,8 % de las cepas de *Candida guilliermondii*, la especie más frecuente de nuestro estudio resultó resistente, además se señala que el 58,5 % presentó sensibilidad intermedia en el laboratorio, término que se traduce clínicamente como sensibilidad dependiente de la dosis (SDD), es decir, que son agentes que se pueden utilizar en la terapéutica antifúngica o en grandes dosis, o en combinación con otras drogas para lograr eficacia clínica, que a los efectos de los pacientes de que se trata con comorbilidad extrema, sumado a la toxicidad de estas drogas se pueden considerar como ineficaces para el tratamiento de estas infecciones. Por otra parte, en particular en esta especie las pruebas de antifungigrama deben realizarse en todos los casos, pues por su carácter haploide es muy susceptible a mutaciones de resistencia.⁸

El 100 % de las cepas del género *Candida* de nuestro estudio, resultó sensible al voriconazol, antifúngico este que no ha sido introducido en la práctica de nuestra institución (tabla 3).

Tabla 2. Comportamiento de la resistencia a antifúngicos por género

Antimicótico	<i>Candida</i> spp n=138	<i>Trichosporon</i> spp n=7	<i>Kodamoec</i> spp n=3	<i>Debaryomyces</i> spp n=3	<i>Cryptococcus</i> spp n=1	Total n=152100%
Flucitosina	0	0	0	0	0	0
Anfotericina B	2,2	28,6	0	0	0	3,3
Fluconazol	0,7	14,3	0	0	0	1,3
Itraconazol	5,8 *	0	0	0	0	5,3
Voriconazol	0	14,3	0	0	0	0,7

*17,4% Sensibilidad intermedia (SDD)

Tabla 3. Comportamiento de la resistencia a antifúngicos de las especies del género *Candida*

Especie Antifúngico	<i>C. guilliermondii</i> n=41	<i>C. parapsilosis</i> n=25	<i>C. albicans</i> n=22	<i>C. tropicalis</i> n=20	<i>C. pelliculosa</i> n=12	<i>C. sake</i> n=8	<i>C. famata</i> n=7	Otras n=3
Flucitocina	0	0	0	0	0	0	0	0
Anfotericina B	0	0	0	10,0	8,3	0	0	0
Fluconazol	0	0	0	5,0	0	0	0	0
Itraconazol	9,8 *	0	0	5,0	16,7	12,5	0	0
Voriconazol	0	0	0	0	0	0	0	0

* 58,5 % Sensibilidad intermedia (SDD) HCQ HA enero 2007-noviembre 2008

CONCLUSIONES

- Se impone la necesidad de la identificación hasta especie de los agentes etiológicos de fungemias.
- Es una realidad en la práctica clínica el cambio en la epidemiología de las candidemias
- *Candida guilliermondii* fue la especie aislada con mayor frecuencia con marcada resistencia a itraconazol.
- Se aislaron patógenos fúngicos emergentes: *Candida pelliculosa* y *Trichosporum spp.*
- Es creciente la necesidad que los laboratorios de Microbiología cuenten con pruebas eficaces para la identificación y determinación de resistencia de los agentes fúngicos de septicemias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cantón, E., Viudes, Á y Pemán, J: Infección sistémica nosocomial por levaduras. Forum micológico. Rev Iberoam Micol 2001; 18: 51-55
2. Galván B. y Mariscal F.: Epidemiología de la candidemia en UCI. Rev Iberoam Micol 2006; 23: 12-15
3. Pappas P. G., Rex JH, Lee J, Hamill R J., Larsen , R A, Powderly W., Kauffman C.A., Hyslop N, Mangino J.E., Chapman S., Horowitz H. W., Edwards J. E, y Dismukes W. E.: A Prospective Observational Study of Candidemia: Epidemiology, Therapy, and Influences on Mortality in Hospitalized Adult and Pediatric Patients. CID 2003; 37
4. Salavert M., Jarque I., Pemán J.: Aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínico-terapéuticas. Control de calidad de la SEIMC. 2006 Disponible en: http://www.seimc.org/control/revi_Mico/Candidemia.htm
5. Rivas P., Paredes M. C., Cortés J. A.: Infecciones fúngicas invasivas y cáncer. Rev Colomb Cancerol 2006; 10(1): 67-70
6. Vázquez Tsuji O., Campos Rivera T.: Candidemia. Acta Pediatr Mex 2006; 27 (1): 30-35
7. Galván B. y Mariscal F.: Epidemiología de la candidemia en UCI. Rev Iberoam Micol 2006; 23: 12-15
8. Pemán J. Papel del Microbiólogo clínico en las candidosis sistémicas 2000. Hospital Universitario La Fé. Valencia. Disponible en: www.seimc.org/control/revi_mico/pdf/candida.pdf
9. Pappas P. G., Rex J. H., Sobel J. D., Filler S. G., Dismukes W. E., Walsh T. J. and Edwards J. E.: Guidelines for Treatment of Candidiasis Clinical Infectious Diseases 2004; 38:161-89
10. Tapia C., González P., Díaz MC., Corvalán V., Gaete M., Cuenca-Estrella M., Rodríguez-Tudela JL: Infecciones sistémicas por levaduras en un hospital general. Correlación entre estudio de susceptibilidad in vitro y supervivencia de los pacientes al episodio de infección fúngica Rev. méd. Chile v.130 n.6 jun. 2002. 130: 661-665
11. Bact/ALERT 3D® Microbial Detection Sistem. www.biomerieux.es
12. Sistema API ID 32 C www.biomerieux.es
13. Sistema ATB Fungus 3 www.biomerieux.es
14. Hospital Hermanos Ameijeiras [sede Web] Manual de normas y procedimientos Hospital Hermanos Ameijeiras. 2006 Disponible: <http://www.hha.sld.cu> : Acceso 12 de Diciembre 2008.
15. Bact/ALERT 3D® Microbial Detection Sistem. www.biomerieux.es
16. EUCAST discusión Document. E dis. 7.1. junio 2002
17. Cuenca-Estrella M., Lee Yang W., Ciblak M.A., Arthington-Skaqqs B, Mellado E, Warnock D.W., Rodríguez-Tudela J.L Comparative Evaluation of NCCLS M 27-A and EUCAST Broth microdilution procedures for antifungal susceptibility testing of *Candida* species. 2006. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?artid=128746>
18. Horn D., Neófitos D., Anaissie E., Fishman J., Steinbach W., Olyaei A., Marrk A., Pfaller M.: PATH Alliance Registry: Review of 1214 patients with candidemia. October 6, 2007. Copyright 2007. Infectious Diseases Association of America.
19. Sánchez Huerta G., Díaz Ramos R. D., Jiménez Galicia C., Solórzano F., Miranda novales M. G.: Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Bol Med Hosp. Infant Mex. 2004; 61 (4): 289-296
20. Valencia M., Torres A.: Distribución global y evolución de diferentes especies de *Candida* causando candidiasis invasiva. Antibióticoterapia. Rev 3/2004.

21. Cantón E, Pemán J, Sastre M, Romero M, and Espinel-Ingroff A: Killing Kinetics of Caspofungin, Micafungin, and Amphotericin B against *Candida guilliermondii*. Antimicrob Agents Chemother. 2006 August; 50(8): 2829–2832
22. Pemán J., Cantón E., Calabuig E., Bosch M. Valentín A., Viudes A. y Gobernado M.: Actividad *in vitro* del voriconazol frente a levaduras y algas con los nuevos puntos de corte del patrón de resistencia .Rev Esp Quimioterap, Marzo 2006; Vol.19 (Nº 1): 21-33
23. Durán E., Ramírez de Ocariz I, Ventura P., Gil J. y Rubio C: Candidemia: *Candida parapsilosis* en una unidad de Neonatología. Rev Iberoam Micol 2005; 22
24. García San Miguel L, Cobo J.,Otheo E., Sánchez-Souza A., Abraira V., Moeno S.: Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000 : Emergence of *Candida parapsilosis*. Infection control and hospital epidemiology 2005, vol. 26, nº6, pp. 548-552
25. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, Boldrini A, Campa M, and Senesi S.: Horizontal Transmission of *Candida parapsilosis* Candidemia in a Neonatal Intensive Care Unit J Clin Microbiol. 2002 July; 40(7): 2363–2369.
26. Sandven P: Epidemiology of candidemia. Rev. Iberoam. Micol. 2000; 17: 73-81
27. Salavert M., Jarque I.: Efecto de los nuevos antifúngicos en la etiología de las micosis invasoras: emergencia, resistencia e infección de brecha. Rev Esp Quimioterap, Marzo 2006; Vol. 19 (Nº 1).

Recibido: 14 de mayo de 2010
Aprobado: 17 de agosto de 2010



Pesquisa antifúngica en el Laboratorio de Microbiología.