

# Susceptibilidad de levaduras aisladas de hemocultivos en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Ana María del Rocío Hernández-Dueñas,\*  
Ma. del Rosario Vázquez-Larios,\* Gabriel Israel Soto-Nieto,\* Eduardo Rivera-Martínez\*

\* Departamento de Infectología y Microbiología Clínica. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

**Yeast susceptibility isolated from blood cultures of patients at the National Cardiology Institute Ignacio Chávez**

## ABSTRACT

**Introduction.** With the increasing prevalence of blood stream infections caused by *Candida* sp. is necessary to establish the susceptibility of resistant strains in various geographical regions. **Objective.** To determine the in vitro susceptibility to fluconazole, itraconazole, voriconazole and amphotericin B in yeasts isolated from blood through E test method. **Material and methods.** In the period from 1992 to 2007, a total 112 strains of *Candida* species were isolated from blood of patients at the National Institute of Cardiology Ignacio Chavez. Susceptibility of these strains was performed to know the level of resistance to Itraconazole, Fluconazole, Voriconazole and Amphotericine B by E test method. **Results:** *C. albicans* was the most common species (60.2%), followed by *C. tropicalis* (9.8%). A five percent of resistance to itraconazole, 1.8% to fluconazole; and 0.9% to amphotericine B and voriconazole were found. *C. glabrata* was the most resistant species to the four antifungal agents. **Conclusion.** The yeasts resistance to the four antifungal agents is still low in our patients.

**Key words.** *Candida*. Fluconazole. Itraconazole. Amphotericine B. Voriconazole.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente *Candida* sp. ocupa el cuarto lugar como agente causal de infecciones del torrente sanguíneo;<sup>1</sup> la severidad del problema requiere de un inicio oportuno del tratamiento, siendo éste en la

## RESUMEN

**Introducción.** Ante la creciente prevalencia de infecciones del torrente sanguíneo provocadas principalmente por *Candida* sp., es preciso establecer la susceptibilidad de las cepas resistentes en diversas regiones geográficas. **Objetivo.** Determinar la susceptibilidad *in vitro* a fluconazol, itraconazol, voriconazol y anfotericina B de levaduras aisladas en hemocultivos por medio de epsilómetro. **Material y métodos.** En el periodo de 1992 a 2007 se obtuvieron 112 levaduras del género *Candida* aisladas de hemocultivos de pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, a las que se les realizaron pruebas de susceptibilidad para conocer su perfil de resistencia a itraconazol, fluconazol, voriconazol y anfotericina B utilizando el método de epsilómetro. **Resultados.** *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (60.2%), seguida de *C. tropicalis* (9.8%). Del total de aislamientos, se obtuvo 5% de resistencia para itraconazol, para fluconazol fue de 1.8% y para voriconazol y anfotericina B se tuvo 0.9% de resistencia. La especie con mayor resistencia a los antimicóticos fue *C. glabrata*. **Conclusión.** La frecuencia de resistencia de las levaduras a los cuatro antimicóticos evaluados es todavía baja en la población del Instituto Nacional de Cardiología.

**Palabras clave.** *Candida*. Fluconazol. Itraconazol. Anfotericina B. Voriconazol.

mayoría de los casos empírico.<sup>1-3</sup> Una identificación rápida de las especies y el conocimiento de los perfiles de susceptibilidad brindan una mejor oportunidad de tratamiento. La anfotericina B ha sido durante casi cuatro décadas el único fármaco disponible para el tratamiento de las infecciones fúngicas

invasivas;<sup>4</sup> sin embargo, debido a sus efectos tóxicos, en los últimos años se han desarrollado nuevos agentes antimicóticos menos tóxicos como los derivados de azoles, que incluyen a los imidazoles y triazoles (fluconazol, voriconazol, etc.) y las equinocandinas (casposfungina), disminuyendo además la oportunidad de seleccionar cepas resistentes *in vivo* y ampliando en algunos casos el espectro de la actividad del fármaco.<sup>3</sup>

A partir de 1980 se reportó la resistencia de *C. albicans* a los agentes antimicóticos en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica tratados con ketoconazol; donde las cepas aisladas de estos pacientes presentaban una susceptibilidad intermedia y resistencia cruzada a otros azoles.<sup>5</sup> Asimismo, se han descrito cepas de *C. albicans* aisladas en la cavidad oral de pacientes con SIDA resistentes a los triazoles en diferentes partes del mundo.<sup>5</sup> La escasa información de datos referentes a la susceptibilidad de levaduras a los diferentes antimicóticos hace cuestionable si la resistencia cruzada de los azoles es un fenómeno mundial y en especial si se presenta también en cepas que causan enfermedad invasiva.<sup>5,6</sup> Debido a esto, las pruebas de susceptibilidad antifúngicas *in vitro* han adquirido importancia, con el fin de establecer la susceptibilidad de las cepas a los nuevos antimicóticos, así como reconocer y detectar el surgimiento de cepas resistentes en diferentes regiones geográficas. El Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos (CLSI por sus siglas en inglés), antes NCCLS, creó en 1983 un subcomité para el desarrollo de técnicas para las pruebas de susceptibilidad en levaduras con la finalidad de estandarizar los métodos de susceptibilidad por macro y microdilución (documento M27-A2). Recientemente se ha introducido la prueba de epsilómetro (E-test) como un método alternativo, debido a su reproducibilidad y confiabilidad de 95%.<sup>7-11</sup>

Con base en lo anterior, se determinó la susceptibilidad *in vitro* a fluconazol, itraconazol, voriconazol y anfotericina B, de levaduras aisladas en hemocultivos de pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, por el método de epsilómetro (E-test).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Microorganismos

Se incluyeron 112 cepas de levaduras del género *Candida* aisladas de hemocultivos de pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICh), en el periodo de enero 1992 a diciembre de 2007.

Las cepas fueron preservadas en medio de citrato de sodio-glicerol al 20% y almacenadas a -70 °C hasta su análisis. La identificación se efectuó por técnicas convencionales de laboratorio (tubo germinativo), CHROMagar y el microsistema MicroScan®.<sup>12</sup>

Se emplearon las cepas de *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 y *Candida tropicalis* ATCC 750 como controles.

### Características clínicas

Se procedió a la revisión retrospectiva de expedientes de los pacientes para la obtención de los datos epidemiológicos y clínicos como: edad, sexo, tratamiento antimicótico y desenlace.

### Determinación de las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) en levaduras por la prueba de epsilómetro

Para esta prueba se emplearon tiras plásticas de anfotericina B, itraconazol y voriconazol con concentraciones de 0.002 a 32 µg/mL y fluconazol con concentraciones de 0.016 a 256 µg/mL (AB BIO-DISK) y el medio RPMI 1640 suplementado con 0.165 M MOPS, glucosa al 2% y Bacto-agar.

El inóculo se ajustó a la escala 0.5 Mc Farland y se distribuyó uniformemente sobre la superficie de la placa con un hisopo estéril. Se colocaron las tiras y se incubó a 35 °C por 48 horas. Se realizó la lectura de las CMI.

La CMI se determinó como la concentración menor en la que el borde de la zona de inhibición de la elipse se intercepta con la escala de la tira, tomando en cuenta los siguientes criterios:

- Para anfotericina B se debe tener 100% de inhibición del crecimiento.
- Para los azoles debe ser al menos 80% de inhibición.

La interpretación de los resultados se realizó conforme a los lineamientos del CLSI en su documento "Método de referencia de dilución en caldo, para pruebas de susceptibilidad de levaduras" (M27-A2 2002).<sup>9-11</sup>

El término Sensible Dependiente de Dosis (SDD) indica que para tener una respuesta clínica adecuada, la susceptibilidad de este microorganismo depende de alcanzar el máximo nivel de antifúngico en sangre. En el caso de fluconazol se requiere dosis de ≥ 400 mg/día en adultos de 70 Kg aproximadamente y con una función renal normal. Esta interpretación se basa entre otros factores, en el estudio de los mecanismos de resistencia, en el análisis de la farmaco-

dinámica del antimicótico y estudios de la eficacia clínica incluyendo casos de candidiasis sistémicas y de infecciones causadas por aislamientos con CMI elevadas.<sup>9,13</sup>

## RESULTADOS

De las 112 cepas, se identificaron como *Candida albicans* 70 cepas (62.5%), *C. tropicalis* 22 (19.6%),

**Cuadro 1.** Características clínicas de las candidemias.

Características clínicas	n	%
<b>Edad</b>		
< 1 a 6 años	39	35
7 a 18 años	7	6
19 a 50 años	16	14
> 51 años	50	45
<b>Sexo</b>		
Masculino	65	58
Femenino	47	42
<b>Tratamiento antimicótico</b>		
1 antimicótico	72	64
2 antimicóticos	21	19
Sin tratamiento	19	17
<b>Antimicóticos recibidos (n = 93)</b>		
Anfotericina B	52	46.4
Fluconazol	19	17
Fluconazol/Anfotericina B	17	15.2
Itraconazol/Fluconazol	3	2.6
Ketoconazol	1	0.9
Anfotericina B /Caspofungina	1	0.9
<b>Desenlace</b>		
Defunción	71	63
Vivos	41	37
<b>Especies asociadas a defunción (n = 68)</b>		
<i>C. albicans</i>	49	69.1
<i>C. tropicales</i>	15	21.1
<i>C. parapsilosis</i>	3	4.2
<i>C. glabrata</i>	3	4.2
<i>C. guilliermondii</i>	1	1.4

*C. parapsilosis* 11 (9.8%), *C. glabrata* cinco (4.5%), *C. famata* (antes *Torulopsis candida*) dos (1.8%), *C. guilliermondii* una (0.9%) y *C. lipolytica* una (0.9%).

## Características clínicas

De los 112 pacientes estudiados, 58% (65) fueron del sexo masculino y 42% (47) del sexo femenino.

Por edad, 35% fueron menores de 6 años, 6% entre 7 y 18 años, 14% adultos entre 19 y 50 años y 45% adultos mayores de 50 años.

El 17% no recibió tratamiento antimicótico debido a que fallecieron antes del aislamiento del microorganismo, 64% recibió un antimicótico y 19% recibió dos antimicóticos, es decir, que se efectuó cambio de antimicótico. El 46.4% recibió anfotericina B, 17% recibió fluconazol, 0.9% recibió ketoconazol, 15.2 % recibió tanto fluconazol como anfotericina B, 2.6% recibió itraconazol y fluconazol y 0.9% recibió anfotericina B y caspofungina.

El 63% (71/112) de los pacientes fallecieron y la especie más frecuentemente aislada en estos casos fue *C. albicans* 69.1% (49/71) seguida de *C. tropicalis* 21.1% (15/71), *C. glabrata* 4.2% (3/71) y *C. parapsilosis* 4.2%(3/71) y una *C. guilliermondii* con 1.4% (1/71) (Cuadro 1).

Es importante mencionar que este trabajo no es un estudio clínico diseñado para analizar los factores de riesgo de candidemias y/o su asociación con la mortalidad.

## Perfil de resistencia antimicótica

Del total de los 112 aislamientos, 5.3% fueron resistentes a itraconazol, 1.8% a fluconazol, 0.9% a voriconazol y 0.9% a anfotericina B. La cepa resistente a anfotericina B fue confirmada por triplicado. Al analizar los CMI<sub>90</sub> de los antimicóticos, se observó que 90% de las cepas fue inhibido a una concentración de 0.38 µg/mL de itraconazol, para anfotericina

**Cuadro 2.** Perfil de resistencia\* de las 112 levaduras del género *Candida* aisladas en el INCICH.

Antimicóticos	Sensible n (%)	SDD** n (%)	Resistente n (%)	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>
Itraconazol	78 (69.7)	28 (25)	6 (5.3)	0.094	0.38
Fluconazol	107 (95.5)	3 (2.7)	2 (1.8)	0.25	2.0
Voriconazol	110 (98.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	0.012	0.094
Anfotericina B	111 (99.1)	–	1 (0.9)	0.19	0.5

\* Se realizó por el método de E-test y la interpretación de resultados fue de acuerdo a los lineamientos del CLSI (M27-A2, 2002).<sup>9</sup> \*\* SDD: Sensible dependiente de dosis.

**Cuadro 3.** Porcentaje de resistencia de las especies de levaduras aisladas en el INCICH.

Especie	n	Itraconazol			Fluconazol			Voriconazol			Anfotericina B		
		n (%)	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	n (%)	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	n (%)	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	n (%)	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i>	70	0	0.064	0.19	0	0.19	0.5	0	0.006	0.012	0	0.125	0.38
<i>C. tropicalis</i>	22	0	0.25	0.5	0	0.75	3	0	0.064	0.19	0	0.19	0.38
<i>C. parapsilosis</i>	11	1/11 (9)	0.064	0.19	0	0.38	2	0	0.032	0.094	1/11 (9)	0.5	0.5
<i>C. glabrata</i>	5	4/5 (80)	> 32	> 32	2/5 (40)	16	16	1/5 (20)	1	1.5	0	0.25	0.38
<i>C. famata</i>	2	0	0.25	0.25	0	0.75	0.75	0	0.032	0.032	0	0.25	0.25
<i>C. guilliermondii</i>	1	0	0.19	0.19	0	1.5	1.5	0	0.023	0.023	0	0.125	0.125
<i>C. lipolytica</i>	1	0	0.5	0.5	0	0.38	0.38	0	0.023	0.023	0	0.25	0.25

B fue de 0.5 µg/mL; la CMI<sub>90</sub> para fluconazol fue 2 µg/mL y para voriconazol de 0.094 µg/mL (Cuadro 2).

En cuanto a la resistencia por especie, las cepas de *C. albicans* y *C. tropicalis* no mostraron resistencia a ningún antimicótico. Mientras que *C. parapsilosis* mostró resistencia a itraconazol y anfotericina B. En el caso de *C. glabrata* no hubo cepas sensibles a itraconazol (80% fueron resistentes y 20% tuvieron una sensibilidad intermedia), además fue la única especie que presentó resistencia a fluconazol (40%) y a voriconazol (20%); además que sus CMI<sub>90</sub> fueron elevadas para itraconazol (> 32 µg/mL), fluconazol (16 µg/mL) y voriconazol (1.5 µg/mL) (Cuadro 3).

De las 112 cepas estudiadas, cinco aislamientos presentaron una CMI ≥ 16 µg/mL para fluconazol (susceptibilidad disminuida) y las especies identificadas fueron: *C. glabrata* (cuatro) y *C. parapsilosis* (una). De estas cepas, las cinco fueron resistentes a itraconazol, en el caso de voriconazol una fue resistente y una fue SDD (susceptible dependiente de dosis), ambas siendo de la especie *C. glabrata*; sólo una de estas cepas fue resistente a anfotericina B (*C. parapsilosis*).

Al analizar la evolución del perfil de resistencia por años, en el periodo de 1992 a 2007, no se observó aumento de la resistencia.

## DISCUSIÓN

La presencia cada vez mayor de levaduras resistentes a los antimicóticos y la existencia de resistencia intrínseca de algunas especies a ciertos antifúngicos, en conjunto con las cepas que presentan una resistencia secundaria, hace necesario la implementación de pruebas de susceptibilidad en los laboratorios clínicos en forma rutinaria, por lo que se requirió estandarizar la técnica de susceptibilidad *in vitro*. Sin embargo, desde que se iniciaron los estudios referentes a las pruebas de susceptibilidad de levadu-

ras, existieron muchas discrepancias en la metodología, que incluía desde el medio de cultivo empleado, el inóculo, tiempo de incubación, etc. Por lo que desde 1997 el Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos (CLSI) estableció las condiciones y los puntos de corte para la interpretación de las pruebas de susceptibilidad por la técnica de microdilución en caldo;<sup>6</sup> pero la preparación de las diluciones de antifúngicos por este método es laboriosa y requiere de mucho tiempo. Por ello, se ha desarrollado la prueba de epsilómetro (E-test), que conserva el principio del método de dilución en agar y consiste en una tira plástica que contiene diferentes concentraciones del antimicótico y debe colocarse en la superficie del agar previamente inoculado. Este método posee una alta concordancia con el método estándar de microdilución y es fácil de realizar.<sup>8-11</sup>

Otro aspecto importante a considerar es el incremento de las infecciones causadas por especies de *Candida* no-albicans de 50 a 80% en las últimas dos décadas, lo cual se ha relacionado con el empleo indiscriminado de azoles y la existencia de una variación geográfica en la distribución de especies y su susceptibilidad a los azoles.<sup>3,15</sup> Como se refiere en el estudio SENTRY donde se observa una variación geográfica en la prevalencia de las especies: *C. albicans* mostró mayor prevalencia en Canadá (60%), que en Europa (58%), EUA (55%) y América Latina (45%). Respecto a las especies no albicans, *C. glabrata* fue la de mayor frecuencia en EUA y *C. parapsilosis* en América Latina y Europa.<sup>15,16</sup> En España, las especies no-albicans causan más episodios de fungemias que *C. albicans*, siendo *C. parapsilosis* la especie más aislada (39.1%).<sup>15-22</sup> En algunos hospitales de América Latina también se informa que *C. albicans* es el principal causante de candidemias, con un porcentaje mayor a 50%; mientras que la distribución de las no-albicans es muy variable: en Argentina<sup>17</sup> se reportó una frecuencia de *C. tropicalis* de 14%, seguida de *C. parapsilosis* (12%) y *C. gla-*

*brata* (9%); en Canadá<sup>18</sup> reportaron una frecuencia de *C. glabrata* de 18%, seguido de *C. tropicalis* con 9% y *C. parapsilosis* con 5%; en EUA<sup>19</sup> obtuvieron a *C. glabrata* con 34%, *C. parapsilosis* (14%) y *C. tropicalis* (9.8%). En México, en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) reportaron una frecuencia de levaduras de 4.6% en aislados de hemocultivos, siendo *C. albicans* la principal especie aislada<sup>20</sup> Mientras en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, reportaron que 60% de los aislamientos en hemocultivos por levaduras corresponde a *C. albicans*, seguido de *C. tropicalis* con 15.5% (dato semejante a lo reportado en este estudio), *C. guilliermondii* con 10.3%; *C. glabrata* con 6.8% y *C. parapsilosis* con 0.86%.<sup>21</sup>

En cuanto al perfil de resistencia, varios autores<sup>14,15,17,23</sup> han reportado de una buena actividad de la anfotericina B contra las levaduras, similar a lo observado en este estudio. Para voriconazol los porcentajes de resistencia varían desde 1% hasta 7%,<sup>16,18,22</sup> para itraconazol, los resultados mostrados en este estudio fueron mayores a lo obtenido por otros autores que reportan un porcentaje menor de 3%; aunque Duran, *et al.* reportan una resistencia de 7.5%;<sup>15,22,23</sup> con respecto a fluconazol, los porcentajes de resistencia reportados por varios autores abarcan desde 2%<sup>16,22</sup> hasta 7-11%,<sup>18,19</sup> además que se ha informado el incremento de especies de *Candida* no-*albicans* resistentes a fluconazol;<sup>24</sup> sin embargo, en este estudio la resistencia a este antimicótico fue baja, lo que hace que se considere un medicamento útil en el tratamiento de las candidemias.

Al analizar los resultados por especie y descartando las especies en donde sólo se tuvo un solo aislamiento, *C. glabrata* fue la especie en la que se obtuvo resistencia a los cuatro antimicóticos; además que las cepas de esta especie con sensibilidad disminuida a fluconazol fueron resistentes a itraconazol y voriconazol. Es importante mencionar que se ha reportado *C. glabrata* como la especie que presenta una resistencia secundaria a los azoles<sup>20</sup> y la resistencia secundaria a anfotericina es muy rara y se reporta en su mayoría en la especie *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, aunque *C. guilliermondii* y *C. glabrata* expresan más fácilmente las mutaciones de resistencia para este antimicótico.

La resistencia antifúngica es la principal causa de fallo terapéutico y los mecanismos principales por los cuales las células fúngicas adquieren resistencia son: en los azoles se debe a un cambio en el gene *ERG 11*, el cual no permite remover el grupo metilo del carbono 14 $\alpha$  del precursor del ergosterol; mientras que la resistencia a anfotericina se debe a una

alteración del gen *ERG 2* o *ERG 3* el que origina una disminución de la cantidad de ergosterol en la membrana, lo que reduce la capacidad de incorporar la anfotericina.

## CONCLUSIONES

- La especie de *Candida* aislada con mayor frecuencia en candidemias en este Instituto fue *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.
- La mayor frecuencia de resistencia fue para itraconazol; para los otros antimicóticos evaluados la frecuencia de resistencia fue baja.
- La especie que presentó un perfil de mayor resistencia fue *C. glabrata*.
- La especie con mayor índice de mortalidad fue *C. albicans*, muy probablemente por ser la más frecuente; sin embargo, no es posible asociarla como factor de riesgo ya que este trabajo no es un estudio clínico.

## REFERENCIAS

1. Salavert M, Jarque RI, Pemán GJ. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínicas terapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(Supl. 1): 36 45.
2. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital acquired candidemia. A matched case control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349 53.
3. Edwards JE. Invasive candida infections. *N Engl J Med* 1991; 324(15): 1060 2.
4. Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. Antifúngicos de uso sistémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(7): 336 80.
5. Martínez Suarez JV, Rodríguez Tudela JL. Patterns of in vitro activity of itraconazole and imidazole antifungal agents against *Candida albicans* with decreased susceptibility to fluconazole from Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(7): 1512 6.
6. White TC. Antifungal drug resistance in *Candida albicans*. *ASM News* 1998; 63(8): 427 33.
7. Galgiani J. Susceptibility testing of fungi: current status of the standardization process. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(12): 2517 21.
8. Cantón E, Pemán J, Bosch M, Viudes A, Gobernado M. Actividad del voriconazol sobre levaduras aisladas de hemocultivos determinada por dos métodos. *Rev Esp Quimioterap* 2005; 18(4): 308 312.
9. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; approved Standard. 2nd Ed. M27 A2. 2002 Vol 22 Number 15. Villanova, PA
10. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeast; approved guideline M44 A 2002.
11. Etest technical Manual. Edition 2000 AB Biodisk Sweden. Technical Guide 4.
12. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White
13. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretative breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the

- future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 435-47.
14. Torres Rodríguez JM, Madrenys N, Jiménez T, Saballs P. Concentraciones mínimas inhibitorias de levaduras a cinco antifúngicos utilizando un micrométodo de dilución estandarizado y el E test. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 115-8.
  15. Durán MT, Velasco D, Canle D, Moure R, Villanueva R. Susceptibilidad antifúngica de aislados de *Candida* spp. de hemo cultivos en un periodo de cinco años (1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 488-92.
  16. Pfaller MA, Diekeman DJ, Jones RN, Sader HS, Fliut AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol* 2001; 39(9): 3254-9.
  17. Martínez J, Albrecht C. Sensibilidad al fluconazol y a la anfotericina B en cepas de *Candida* provenientes de aislamientos clínicos. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 298-9.
  18. Pelletier R, Loranger L, Marcotte H, De Carolis E. Voriconazole and fluconazole susceptibility of *Candida* isolates. *J Med Microbiol* 2002; 51: 479-83.
  19. Magill SS, Shields C, Sears C, Choti M, Merz WG. Triazole cross resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2006; 44(2): 529-35.
  20. Cornejo JL, Velásquez AC, Diás GA, Volkow FP. Tendencia del perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sangre en un hospital oncológico (1998-2003). *Salud Pública Mex* 2005; 47(4): 288-93.
  21. Ramírez AML, Pérez Miravete A, Santos Preciado JI. Biological features and experimental pathogenicity of *Candida* strains isolated by hemoculture at the Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Latinoam Microbiol* 1992; 34(4): 259-65.
  22. Cuenca Estrella M, Rodríguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almela M, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: result from a population based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(2): 194-9.
  23. Arcaya NM, Mila L, Pineda MR, Beltran H, Calvo BM. Perfil de sensibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos en un hospital universitario, Maracaibo, Venezuela. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 97-100.
  24. Gallego Luque CP, De la Torre J. Actualización diagnóstica y terapéutica en infecciones fúngicas invasoras: de los antiguos tópicos a las nuevas evidencias. *Farmacia Hospitalaria* 2001; 25(5): 345-55.

Reimpresos:

**QFB Ana María del Rocío Hernández-Dueñas**

Juan Badiano No. 1,  
Col. Sección XVI, Tlalpan,  
14080, México D.F.  
Tel.: 5573 2911, Ext. 1270  
Fax: 5573 0994  
Correo electrónico: anishernandez@hotmail.com

Recibido el 29 de octubre de 2008.

Aceptado el 5 de junio de 2009.