

Prevalencia de *Candida albicans* y *Candida no albicans* en diferentes muestras clínicas. Período 1999-2001

M.T. MUJICA*, J.L. FINQUELIEVICH, V. JEWUCHOWICZ, C.A. IOVANNITTI

Centro de Micología. Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155, 1121 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

*Correspondencia. E-mail: micología@fmed.uba.ar

RESUMEN

Las levaduras implicadas en procesos patológicos son de indiscutible importancia debido al incremento experimentado por estas infecciones en las últimas décadas, a los cambios observados en las especies causales y al uso empírico de antifúngicos. En el Centro de Micología se estudiaron 1006 aislamientos provenientes de una amplia gama de muestras clínicas durante el periodo 1999-2001. *Candida albicans* con 40,3% resultó la especie de mayor frecuencia de aislamiento, pero las especies de *Candida no albicans* con 54,9% resultaron de mayor prevalencia y el 4,8% fueron otras levaduras. En los hemocultivos *Candida parapsilosis* con 34,9%, *C. albicans* con 30,2% y *C. tropicalis* con 25,6% resultaron las más recuperadas, mientras que *C. glabrata* se presentó con un 2,3%. En las secreciones mucosas *C. albicans* con 60%-80% fue la especie preponderante. Hemos detectado especies de *Candida* causantes de mediastinitis, lo que nos alerta sobre su importancia en estos procesos. Las infecciones del tracto urinario por levaduras se detectaron en mayor frecuencia en individuos hospitalizados, resultando *C. albicans* con 47,7% la especie más aislada, y dentro de *Candida no albicans*, *C. glabrata* con 24,8% y *C. tropicalis* con 20,0%. En las onixis candidiásicas *C. parapsilosis* con 37,7% desplazó a *C. albicans* con 22,0% de este lugar anatómico. Los estudios de sensibilidad al fluconazol de las especies de *Candida* nos permiten concluir que *C. albicans* es una especie sensible y que los mayores porcentajes de resistencia se observaron en *C. glabrata* (21,41%) y en *C. krusei* (69,23%).

Palabras clave: *Candida albicans*, *Candida no albicans*, candidiasis, sensibilidad, fluconazol, difusión en disco.

SUMMARY

Prevalence of *Candida albicans* and *Candida no albicans* in clinical samples during 1999-2001. The importance of epidemiological monitoring of yeasts involved in pathologic processes is unquestionable due to the increase of these infections over the last decade, the changes observed in species causing candidiasis, and empirical antifungal treatment. At the Mycology Center, 1006 isolates from a wide range of clinical samples were studied during 1999-2001. *Candida albicans* (40.3%) was the most isolated species, although, the *Candida no albicans* species with 54.9% showed the major prevalence. In blood cultures *Candida parapsilosis* (34.9%), *C. albicans* (30.2%) and *C. tropicalis* (25.6%) were recovered most frequently while *C. glabrata* represented only 2.3%. *C. albicans* with 60%-80% was the predominant specie in mucosal surface. We also detected *Candida* mediastinitis, which alert us over the importance at this location. Urinary tract infections caused by yeasts were more frequent in hospitalized patients, being *C. albicans* (47.7%), the most commonly isolated, followed by *C. glabrata* (24.8%) and *C. tropicalis* (20.0%). In the candidal onychomycoses, *C. parapsilosis* (37.7%) outplaced *C. albicans* (22.0%). Fluconazole susceptibility studies of *Candida* species allowed us to conclude that the majority of *C. albicans* isolates are susceptible, and that the highest resistance averages were observed in *C. glabrata* (21.41%) and *C. krusei* (69.23%).

Key words: Epidemiology surveillance, susceptibility, fluconazole, disk diffusion, *Candida no albicans*

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de los microorganismos involucrados en las infecciones de pacientes internados y/o ambulatorios está en revisión debido a los continuos cambios en la microbiota residente del hombre. En los últimos 20 años se observó un importante incremento en las infecciones producidas por levaduras, debido probablemente a la utilización de procedimientos de diagnóstico y/o terapéuticos agresivos, así como al incremento de pacientes inmunocomprometidos (6, 13, 14, 41). La incorporación del fluconazol al tratamiento de las infecciones fúngicas ha producido la selección de cepas con sensibilidad disminuida a éste antifúngico (9, 18) y cambios en la prevalencia de especies.

De las aproximadamente 150 especies del género *Candida*, sólo un pequeño número causa infecciones en

humanos (4). *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* son las especies más frecuentemente aisladas de diversos materiales. En pacientes hospitalizados las especies de *Candida* ocupan el cuarto lugar en orden de frecuencia en las infecciones del torrente sanguíneo en los Estados Unidos (14). Su incidencia varía en relación con el espacio geográfico, el grupo etario considerado, el período analizado y el estado inmunológico de los pacientes (29, 33, 35, 36, 41). Los estudios sobre la prevalencia en otros materiales biológicos resultan escasos, especialmente en nuestro país (33, 34, 37).

El objetivo de nuestro estudio fue conocer la distribución de especies de levaduras aisladas de infecciones superficiales y profundas en pacientes ambulatorios e internados en hospitales generales, y establecer sus patrones de sensibilidad frente al fluconazol.

MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio

Durante los años 1999 a 2001 se estudiaron 1006 aislamientos de levaduras provenientes de muestras clínicas de pacientes de ambos sexos, internados en hospitales generales, y de pacientes ambulatorios que padecían de síndromes compatibles con micosis.

Las muestras fueron enviadas al Centro de Micología para su estudio y agrupadas de acuerdo a su origen en: 1) sangre, 2) catéteres venosos periféricos 3) secreciones respiratorias (lavado broncoalveolar y esputo), 4) secreciones genitales (vaginales y uretrales), 5) orina, 6) escamas de piel y uñas, 7) líquidos obtenidos de punción peritoneal, 8) secreciones de mucosas (orofaríngea, digestiva), 9) otros (líquido cefalorraquídeo, biopsia de mediastino, biopsia renal, líquido pleural).

Identificación de las levaduras

Todos los aislamientos se sembraron para una identificación preliminar en un medio cromogénico (CHROMagar Company, París, Francia) y se incubaron a 37 °C. La identificación se completó por: a) el estudio micromorfológico en lámina con agar-leche al 1% con Tween 80, (15); b) el uso del método semiautomatizado API ID32C (BioMérieux, Francia) y c) la producción de ureasa y fenoloxidasas para las levaduras pertenecientes al género *Cryptococcus* (32)

Estudio de sensibilidad frente al fluconazol

Los estudios de sensibilidad antifúngica se realizaron sobre 974 cepas del género *Candida* mediante una prueba de difusión. Se usaron placas de Petri que contenían agar Mueller-Hinton con el agregado de 2% de glucosa y azul de metileno a razón de 0,5 µg /ml. Dichas placas se inocularon, en tres direcciones de manera de agotar su superficie, con un hisopo impregnado con una suspensión de la levadura equivalente al 0,5 de la escala de Mc Farland.

En el centro de cada placa se colocó un disco con 25 mg de fluconazol (Becton Dickinson Sparks, Maryland, EEUU). La incubación se realizó a 37 °C durante 24-48 horas y el diámetro de inhibición se determinó automáticamente al 80% de inhibición mediante un lector de placa de video BIOMIC, versión 6,0 (Giles Scientific Inc. New York, NY) (11, 24, 25).

Las cepas se registraron como sensibles (S), sensibles dosis-dependientes (S-DD) y resistentes (R) si presentaban halos de inhibición que correspondieron a ≥ 19 mm, 15-18 mm y ≤ 14 mm, respectivamente.

En este método se incluyeron como controles de calidad a *Candida parapsilosis* ATCC 22019 (CIM/fluconazol 2-8 µg/ml, halos de inhibición 22 a 33 mm) y *Candida albicans* ATCC 90028 (CIM/fluconazol 0,125 µg/ml, halos de inhibición 28 a 39 mm).

RESULTADOS

Las 1006 levaduras estudiadas se recuperaron 511 de escamas de uñas y piel, 145 de orinas, 138 de secreciones de mucosas oral y digestiva, 73 de secreciones genitales, 43 de sangre, 38 de secreciones respiratorias, 25 de líquidos de punción peritoneal, 17 de punta de catéteres y 16 de otras fuentes.

El uso del CHROMagar *Candida*, facilitó el aislamiento y la rápida identificación presuntiva de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Los criterios morfológicos y bioquímicos permitieron la confirmación de las especies de levaduras cuya distribución, según su origen, se encuentra en las figuras N° 1 y N° 2.

Las especies con mayor prevalencia fueron: *C. albicans* N=405 (40,3%), *C. parapsilosis* N=226 (22,5%), *C. tropicalis* N=142 (14,1%), *C. glabrata* N= 112 (11,1%).

De las 974 cepas de *Candida* a las que se les realizó la prueba de sensibilidad, el 84,2% fueron sensibles, el 9,3% fueron SDD y el 6,5% fue R al fluconazol. La distribución por especies de cepas R y material analizado se encuentra en la tabla 1.

DISCUSIÓN

Las infecciones por especies del género *Candida* han incrementado su incidencia en las tres últimas décadas debido a múltiple factores del huésped y tratamientos o prácticas médicas (14, 41), constituyendo actualmente

una causa importante de morbi-mortalidad, especialmente en las infecciones del torrente circulatorio.

En los hemocultivos se recuperó *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. famata*. *C. albicans* se aisló en un 30,2% y de las *Candida no albicans* se destacó *C. parapsilosis* 34,9%. Estudios de vigilancia epidemiológica demostraron que *C. albicans* resultó ser la especie fúngica más comúnmente recuperada de sangre (7, 27, 28, 29, 41) pero las especies de *Candida no albicans* se encuentran en paulatino aumento entre las candidemias (6, 23). En América del Sur, *C. parapsilosis* se presentó como responsable de candidemia con frecuencia elevada en algunas encuestas (27, 36). Esta especie ha sido responsable de la producción de epidemias intrahospitalarias relacionadas con el mal manejo de los catéteres centrales o periféricos y por la contaminación de las soluciones de perfusión (1, 26, 35), que junto con la particular afinidad que tiene esta levadura por los materiales sintéticos (8), contribuye a explicar su asociación a infecciones relacionadas a los catéteres. Las nuevas técnicas de tipificación molecular (42) demostraron que esta especie se adquiere en forma exógena, no requiere la colonización previa de las mucosas para producir la infección del torrente sanguíneo y fue la especie más frecuentemente recuperada de las manos de los trabajadores de la salud (21). Por lo tanto, es de vital importancia respetar las medidas de control de las infecciones hospitalarias, para prevenir las infecciones locales o generales por esta especie en particular o cualquier otra levadura.

C. tropicalis como agente etiológico de fungemias (25,6%), ocupó el segundo lugar en frecuencia entre las especies de *Candida no albicans*. En las series revisadas se encuentra en los tres primeros lugares dependiendo del espacio geográfico y/o grupo etario (27, 29) y la mayor incidencia fue observada en muestras que provenían de pacientes oncohematológicos. El pasaje de esta especie al torrente circulatorio se encuentra favorecido por la colonización de la mucosa del tracto gastrointestinal, por la mucositis resultante de una quimioterapia antitumoral intensa y por la supresión de la flora bacteriana ocasionada por antibióticoterapia (3, 17, 26). La introducción de la profilaxis con fluconazol en pacientes oncohematológicos, a partir de 1990, redujo en forma significativa las infecciones por *C. albicans* y *C. tropicalis* (1, 31).

C. glabrata presentó baja prevalencia (2,3%), en forma similar a lo publicado por Rodero y col. (34) al relevar diferentes regiones de nuestro país. Esta levadura se considera sujeta a la presión selectiva por los azoles (1, 31), que sería responsable de la alta incidencia observada en ciertas regiones geográficas (7, 23) y grupos etarios que la ubicaron en primer lugar dentro de las especies de *Candida no albicans*.

Los catéteres vasculares constituyen factores de riesgo para las candidemias (17, 41), por una colonización intra o extraluminal, que permite a microorganismos de la piel o del líquido de perfusión migrar al torrente circulatorio. A pesar del bajo número de catéteres estudiados, las especies implicadas en infecciones asociadas a los mismos fueron *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*. Estas levaduras podrían adherirse a materiales protésicos y formar biofilms (8) que hace a estos nichos de microorganismos más resistentes a los mecanismos defensivos del huésped y a los antifúngicos ampliamente usados.

La preponderancia de *C. albicans* como comensal en las mucosas digestivas, genital y respiratoria resulta un hecho de indiscutible observación. Es habitual que este microorganismo, en huéspedes no competentes, sufra transformaciones morfológicas y bioquímicas tales como su adherencia a las células epiteliales, síntesis de enzimas hidrolíticas, formación de hifas o pseudohifas (cambio fenotípico), modulación antigénica que lleva a la invasión tisular y, en definitiva, a una preponderancia en las mismas (22, 40).

En mucosa vaginal, *C. albicans* fue la especie prevalente (65,7%) seguida por *C. glabrata* (13,4%), en concordancia con lo publicado aunque los valores de prevalencia resultaron discrepantes debido probablemente al tamaño de las poblaciones estudiadas (37, 43).

En la candidiasis oral *C. albicans* resultó la de mayor frecuencia de aislamiento, mientras que las especies de *Candida no albicans* registraron una frecuencia inferior al 10%. La prevalencia del género *Candida* en mucosa oral se encuentra en paulatino aumento, debido a múltiples factores del huésped tales como antibióticoterapia, inmunosupresores, antineoplásicos (2) y a la infección por el VIH (33).

Al analizar las muestras provenientes de piel y uñas, se interpretó como candidiasis a las que, en concordancia con las observaciones clínicas, mostraron en los exámenes directos de las escamas, la presencia de levaduras y/o pseudomicelios y los cultivos exhibieron abundante desarrollo de las colonias de levaduras en los puntos de siembra. Esto nos permitió concluir que *C. parapsilosis* fue la especie prevalente en las onixis candidiásicas (37,7%) desplazando a *C. albicans* (22,0%), como ya fuera señalado por numerosos autores (12, 19, 38).

Con respecto a las infecciones del tracto urinario por levaduras, se consideraron aquellas que mostraron un sedimento urinario patológico debido a la presencia de piuria y levaduras con o sin pseudomicelio y en las que

por cultivo se obtuvo un desarrollo masivo de levaduras como único microorganismo. En nuestro estudio las candidurias se encontraron con mayor frecuencia en individuos hospitalizados (75,2%). *C. albicans* (42,8%) representó la especie más común, aunque las *Candida* no *albicans* sumadas fueron prevalentes (57,2%), siendo *C. tropicalis* (20,0) y *C. glabrata* (24,8%) las de mayor aislamiento, en coincidencia con lo publicado por otros autores (10). Las candidurias se encuentran en paulatino aumento (20), pero el real significado de este hallazgo en el laboratorio y su tratamiento, sobre todo en aquellas formas de candidurias asintomáticas, es un tema que permanece en debate (16, 39).

Destacamos la presencia de especies de *Candida* en líquidos obtenidos por punción peritoneal y punción mediastinal. La infección esternal se produce como una complicación en general de cirugías torácicas (30) (puente entre arterias coronarias o implante de válvulas protésicas) y se encuentra en paulatino incremento (5). Aunque estas infecciones son, en su mayoría de origen bacteriano, el aislamiento de *Candida* spp. de materiales de infecciones mediastinales, nos obliga a considerarlas como agentes probables de mediastinitis.

Los estudios de sensibilidad antifúngica mediante el método de difusión con discos (26) nos permitieron concluir que la resistencia al fluconazol es baja, con un 93,5% de la cepas de *Candida* S o S-DD y reafirmar a *C. albicans*, como una especie sensible frente al fluconazol. Los mayores porcentajes de resistencia se encontraron en *C. krusei* y *C. glabrata*, la primera de las cuales se considera intrínsecamente resistente al fluconazol (18), en tanto que la segunda puede mostrar resistencia frente a este azol sin previa exposición, o con mayor frecuencia, luego de su exposición (10).

La distribución de las cepas resistentes en relación con los materiales clínicos es dependiente de la especie de *Candida* aislada, por lo que resulta importante su correcta identificación, para evitar la práctica habitual del tratamiento empírico, en especial, a aquellas que no responden a la terapia convencional o en las formas recidivantes por la posibilidad de selección de cepas con sensibilidad disminuida o resistentes (1, 18).

Agradecimientos: al Dr Ricardo Negroni por la revisión crítica del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abid- Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Piazowski H, Vartivarian S (1997) The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin. Infect. Dis. 24: 1122- 1128.
2. Aguirre Urizar JM (2002) Candidiasis orales Rev. Iberoam. Micol. 19: 17-21.
3. Bow JE, Loewen R, Cheang MS, Schater B (1995) Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenic role of antileukemic regimen. Clin. Infect. Dis. 21: 361-369.
4. Calderone RA (2002) Taxonomy and biology of *Candida*. En: Calderone RA (Ed), *Candida and candidiasis*, ASM Press, Washington, p. 15-27.
5. Clancy CJ, Hong Nguyen M, Morris AJ (1997) Candidal mediastinitis: an emerging clinical entity. Clin. Infect. Dis. 25: 608-613.
6. Clark TA, Hajjeh RA (2002) Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. Curr. Opin. Infect. Dis. 15: 569-574.
7. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, Pfaller MA (2002) Epidemiology of candidemia: 3year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. J. Clin. Microbiol. 40: 1298-1302.
8. Douglas JL (2003) *Candida* biofilms and their role in infection. Trends Microbiol. 11: 30-36.
9. Fan-Havard P, Capano D, Smith SM, Mangia A, Eng RH (1991) Development of resistance in *Candida* isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. Antimicrob. Agents Chemother. 35: 2302-2305.
10. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD (1999) *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. Clin. Microbiol. Rev. 12: 80-96.
11. Finkelievich JL, Iovannitti C, Mujica MT, Relloso S, Carnovale S, Elias Costa MR, Jewtuchowicz VM, Espinel-Ingroff A (2003) Susceptibility of *Candida* species to fluconazole assayed by a disk diffusion method with automated reading versus a microdilution method. Rev. Arg. Microbiol. 35: 214-218.
12. Gautret P, Rodier M.H, Kauffmann-Lacroix C, Jacquemin JL (2000) Case report and review. Onychomycosis due *Candida parapsilosis*. Mycoses 43: 433-435
13. Hazen KC (1995) New and emerging yeast pathogens. Clin. Microbiol. Rev. 8: 462-478.
14. Jarvis WR (1995) Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin. Infect. Dis. 178: 792-802.
15. Jitaurong S, Klamsiri S, Pattararagron N (1993) Milk medium for germ tube and chlamidoconidia production by *Candida*. Mycopathologia 123: 95-98.
16. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, Sugar AM, Kay Sharkey P, Wise GJ et al. (2000) Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. Clin. Infect. Dis. 30: 14-18.
17. Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR (1989) Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. Rev.

- infect. Dis. 11: 379- 390.
18. Korting HC, Ollert M, Georgi A and Froschl M (1988) In vitro susceptibility and biotypes of *Candida albicans* isolates from the oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus. J. Clin. Microbiol. 26: 2626-2631.
 19. Lopez-Jodra O, Torres-Rodriguez JM (1999) Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomicosis. Rev. Iberoam. Micol. 16: S11-S15.
 20. Lundstrom T, Sobel J (2001) Nosocomial candiduria: a review. Clin. Infect. Dis 32:1602-1607.
 21. Luppetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, Boldrini A, Campa M, Senesi S (2002). Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. J. Clin. Microbiol. 40: 2363-2369.
 22. Marcel-Senet J (1997) Risk factors and physiopathology of candidiasis. Rev. Iberoam. Micol. 14: 6-13.
 23. McMullan R, McClurg R, Xu J, Moore JE, Millar BC, Crowe M, Hedderwick S (2002) Trends in the epidemiology of *Candida* bloodstream infections in Northern Ireland between January 1984 and December 2000. J. Infect. 45: 25-28.
 24. Meis J, Petrou M, Billie J, Ellis D, Gibbs D. A global antifungal surveillance group (2000) A global evaluation of susceptibility of *Candida* species to fluconazole by disk diffusion. Diag. Microbiol. Infect. Dis. 36: 215-223.
 25. National Committee for Clinical Laboratory Standards (2003) Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; proposed guideline M44-P. Vol 23 N° 6. NCCLS Villanova, PA.
 26. Pfaller MA (1996) Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin. Infect. Dis. 22 (Suppl 2): S89-S94.
 27. Pfaller MA, Jones RD, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA for the Sentry Participant Group (1998) International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the Sentry Program. J. Clin. Microbiol. 36: 1886-1889.
 28. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A, Coffman S, Hollis RJ the Sentry Participant Group (2000) Bloodstream infections due to *Candida* species: Sentry antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. Antimicrob. Agents Chemother. 44: 747-751
 29. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ, the Sentry Participants Group (2002) Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: Sentry Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J. Clin. Microbiol. 40: 852-856.
 30. Preeti NM, McNeil SA, Bradley SF, Kauffman CA (2002) *Candida albicans* sternal wound infections: a chronic and recurrent complication of median sternotomy. Clin. Infect. Dis. 35: 1316-1320.
 31. Price MF, LaRocco MT, Gentry LO (1994) Fluconazole susceptibilities of *Candida* species and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period. Antimicrob. Agents Chemother. 38: 1422-1424.
 32. Rippon JW (1982) Medical Mycology. The pathogenic fungi and pathogenic Actinomycetes. W. B. Saunders Company Philadelphia, p.532-558.
 33. Rodero L, Boutureira M, Demkura H, Burkett C, Fernández M, Losso M, Jauregui Rueda H, Monticelli A, Vitale R, Canteros C, Hochenfellner F, Vivot W, Davel G (1997). Infecciones por levaduras: agentes causales y su resistencia a antifúngicos en pacientes pediátricos hospitalizados y en adultos HIV positivos. Rev. Arg. Microbiol. 29: 7-15.
 34. Rodero L, Davel G, Córdoba S, Soria M, Canteros C, Hochenfellner F participantes del grupo EMIFN (1999). Estudio multicéntrico sobre candidiasis nosocomial en la República Argentina. Rev. Arg. Microbiol. 31: 114-119.
 35. Safdar A, Perlin DS, Armstrong D (2002) Hematogenous infections due to *Candida parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 44: 11-16.
 36. Sandven P (2000) Epidemiology of candidemia. Rev. Iberoam. Micol. 17: 73-81.
 37. Saporiti AM, Gomez D, Levalle S, Galeano M, Davel G, Vivot W, Rodero L (2001) Candidiasis vaginal: etiología y perfil de sensibilidad a agentes antifúngicos de uso clínico. Rev. Arg. Microbiol. 33: 217-222.
 38. Segal R, Kimchi A, Kritzman A, Inbar R, Segal Z (1999) The frequency of *Candida parapsilosis* in onychomycosis. An epidemiological survey in Israel. Mycoses 43: 349-353.
 39. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, Lee J, Thomas C, Panzer H, Dismukes WE et al. (2000) Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin. Infect. Dis. 30:19-24.
 40. Sturtevant J, Calderone R (1997) *Candida albicans* adhesins: biochemical aspects and virulence Rev. Iberoam. Micol. 14: 90-97.
 41. Verduyn Lunel FM, Meis JFGM, Voss A (1999). Nosocomial fungal infections: candidemia. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 34: 213-220.
 42. Zancopé-Oliveira RM, James MJ, Derossi AP, Sampaio JLM, Muniz MM, Li RK, Nascimento ASA, Peralta JM, Reiss E (2000) Strain characterization of *Candida parapsilosis* fungemia by molecular typing methods. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 19: 514-520.
 43. Ziarrusta G B (2002) Vulvovaginitis candidiásica Rev. Iberoam. Micol. 19: 22-24.