



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

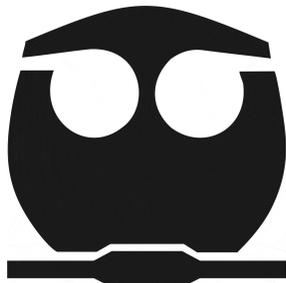
**RESPUESTA *IN VITRO* FRENTE A ANTIFÚNGICOS DE
CEPAS DE LEVADURA AISLADAS DE PACIENTES
PROVENIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, OD**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

MARÍA JOSÉ GUTIÉRREZ MARTÍNEZ



México D. F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: ABEL GUTIÉRREZ RAMOS
VOCAL: Profesor: JOSÉ ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO
SECRETARIO: Profesor: MISAEL GONZÁLEZ IBARRA
1er. SUPLENTE: Profesor: ADRIANA GUADALUPE MEJÍA CHÁVEZ
2° SUPLENTE: Profesor: MARÍA DEL PILAR GRANADA MACÍAS

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, OD

ASESOR DEL TEMA:

QFB JOSÉ ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO

SUPERVISOR TÉCNICO:

QFB JAVIER ARAIZA SANTIBAÑEZ

SUSTENTANTE:

MARÍA JOSÉ GUTIÉRREZ MARTÍNEZ

Gracias...

a Dios, por ser mi fortaleza.

a mis Ángeles, por ser mi guía.

a la UNAM, por ser mi casa y origen.

a mi papá, mi mamá y mi hermano, por su amor, por creer en mí y porque por ustedes soy quien soy.

a Ana y Mayely por su amistad, por crecer juntas y seguir acompañándonos .

a Aimee, Anaid, Bety, Cyntia, Eric, Erika, Jennifer, Liliana, Perla y Rodrigo, por su amistad, su cariño y los momentos vividos.

a Benjamín, César, Edgar, Hugo, Karla, Marce, Olga y Pedro, por su amistad y nuestras aventuras.

al Profesor Alexandro por su apoyo, sus conocimientos y la experiencia de vida que me regaló.

al Profesor Abel, por su afecto, ayuda y consejos.

a Javier y Marco por sus enseñanzas y asesoría.

al Profesor Alexandro, Alma, Ángel, Carine, Constance, Denisse, Erika, Javier, Marco, Margarita, Paola, Tere y Vera, por su amistad y las risas compartidas.

a Octavio, por tu apoyo, tu paciencia,
tu amor y principalmente por estar conmigo.

ÍNDICE

Introducción.....	2
Objetivos.....	2
Hipótesis.....	2
Marco teórico.....	3
Candidosis.....	3
Criptococosis.....	5
Antimicóticos.....	7
Resistencia a antimicóticos.....	14
Pruebas de sensibilidad.....	24
Diseño experimental.....	26
Resultados.....	32
Discusión.....	54
Conclusiones.....	68
Bibliografía.....	70
Apéndice.....	77

INTRODUCCIÓN

La candidosis y la criptococosis son micosis causadas por levaduras oportunistas, que hoy en día son un problema latente en salud pública debido principalmente al aumento de pacientes inmunosuprimidos por diabetes o VIH-SIDA, esto aunado al manejo incontrolable de medicamentos causando así una respuesta inadecuada de éstos en los pacientes y por ende las complicaciones que esto conlleva.

El objetivo de este trabajo es conocer la frecuencia de especies de *Candida* spp y *Cryptococcus* spp que se presentan en las diferentes muestras biológicas de pacientes de los diversos Servicios del Hospital General de México, OD. Analizar la respuesta de los antifúngicos 5-fluorocitosina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol frente a estas cepas aisladas, saber cuál es el comportamiento de estos antifúngicos, si las cepas desarrollan resistencia o se hacen sensibles a los antimicóticos, así como saber como actúan las cepas una vez iniciado el tratamiento.

Se espera que *C. albicans* sea la especie más aislada en las muestras biológicas diferentes a LCR en donde se espera encontrar *C. neoformans*. También se supone que en general todas las cepas sean sensibles a anfotericina B y que haya variabilidad en cuanto a los demás antimicóticos dependiendo si hay resistencia intrínseca de algunas especies a los antifúngicos analizados, así también si se presentan cepas resistentes a una concentración baja de cierto antimicótico se cree que serán sensibles a una concentración alta de este mismo antimicótico y que en el caso de las cepas que ya hayan estado bajo tratamiento se hagan resistentes a cualquiera de estos antimicóticos.

MARCO TEÓRICO

Candidosis

La candidosis es producida por levaduras del género *Candida*, las especies más comunes son: *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*. Afecta a las mucosas, la piel, las uñas y rara vez otros órganos, esto dependiendo de la variedad clínica que presente¹:

Tabla 1. Variedades clínicas de candidosis (Tomada y modificada de Bonifaz A).¹

Candidosis	Tipo clínico
Mucocutánea	Oral Genital (vaginitis y balanitis) Mucocutánea crónica Gastrointestinal Bronquial/pulmonar
Cutánea	Intertrigos Onicomycosis (perionixis, onicólisis y onixis) Del área del pañal Pustulosis Granulomatosis
Sistémica	Tracto urinario Meningitis Endocarditis Candidemia (fungemia)
Misceláneas	Otitis (otomicosis) Úlceras corneales (oculomicosis) Endoftalmitis
Alérgica	Candidides (ides) Eccema Rinitis, alveolitis y asma Gastritis alérgica

La vía de entrada de la candidosis es generalmente de forma endógena, debido a que algunas especies de *Candida* son parte de la flora habitual del humano. Se encuentran en el tracto gastrointestinal y en las mucosas genitales, por lo que se requiere de factores predisponentes para que se presente la candidosis.^{1,2}

Los factores predisponentes más importantes pueden ser por desequilibrio de la flora microbiana o por enfermedades que afectan la respuesta inmune. También hay ocasiones en que se obtiene de forma exógena por inóculo a través de

catéteres y jeringas no estériles, por infección nosocomial y por transmisión sexual.^{3,4}

Es un padecimiento cosmopolita, se presenta en todas las edades, desde recién nacidos hasta ancianos y afecta de igual forma a hombres y mujeres. La ocupación no es relevante, a excepción de los casos donde se mantienen condiciones de humedad.¹

El diagnóstico de laboratorio se confirma principalmente por exámenes directos, tinciones y cultivos a partir de diferentes muestras biológicas dependiendo de la variedad clínica de la candidosis, pudiendo ser exudados, escamas, sangre, orina, esputo, etc. Tanto en los exámenes directos con KOH al 10% como en las tinciones Gram, Wright, Giemsa, PAS y Papanicolau se observan cúmulos de blastoconidios de 2-4µm de diámetro y pseudohifas.^{1,5}

Los cultivos generalmente se realizan en medio agar Sabouraud simple y en agar Sabouraud más antibióticos. El crecimiento de las colonias se obtiene a las 48 horas a una temperatura de 28-37°C desarrollando colonias blanquecinas, lisas, opacas.⁵ También hay medios de cultivo selectivos para este género, como el medio Biggy, un medio de primo aislamiento que contiene citratos que inhibe a las bacterias y presenta sulfitos que se reducen a sulfuros creciendo colonias de color café, y el medio cromogénico CHROMagar® que permite identificar diversas especies de *Candida* dependiendo el color que desarrolle la colonia. Y por último el medio agar Harina de maíz + Tween 80% que permite la formación de clamidoconidios en cepas de *C. albicans*, siendo la prueba determinante para la identificación de ésta especie.^{1,6,7}

El tratamiento depende de la variedad clínica de la candidosis, pudiendo ser tratamientos tópicos, desde soluciones ácidas (vinagre blanco en agua) o básicas (solución saturada de bicarbonato de sodio) para corregir el pH, hasta tratamientos sistémicos.¹

Los tratamientos tópicos duran de 10 a 20 días con una o dos aplicaciones al día:

- Nistatina (ungüento, crema, óvulos, crema vaginal, gel, aerosol).
- Bifonazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol (crema, gel, óvulos).

- Tolciclato.
- Terbinafina (crema, gel, solución).
- Ciclopiroxolamina, amorolfina (laca).

En casos donde no responden a los tratamientos tópicos, así como en casos muy extensos y sistémicos se utiliza el tratamiento sistémico^{1,5,8}:

- Ketoconazol: 200-400mg/día para adultos, 3mg/kg/día para niños y 400mg/día para candidosis vaginal por 5 días.
- Itraconazol: 100-200mg/día para adultos, 200-400mg/día para candidosis vaginal o sistémica por 5 días, 200mg/día o pulsos de 400mg/día/semana por 2 o 3 meses para onicomiasis.
- Fluconazol: 100-150mg a dosis única para adultos, 3-6mg/día o 50mg de dosis única para niños, 200-400mg/día para casos graves.
- Voriconazol: 6mg/kg/12hrs i.v.
- Posaconazol: 800mg/día en 2 tomas.
- Anfotericina B: 0.25-0.75mg/kg, 1-1.5mg/kg/día en casos graves.
- Caspofungina: 50mg/día i.v.

Criptococosis

La vía de entrada de la criptococosis es exógena al inhalar las basidiosporas y/o blastoconidios capsulados de *Cryptococcus* sp o en algunos casos por inoculación en traumatismos, cutáneos primarios.¹

Los principales agentes etiológicos son *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. *C. neoformans* es una levadura oportunista cuyo hábitat más importante es en las aves, donde la fuente de infección son sus desechos; mientras que *C. gattii* tiene como hábitat a los eucaliptos y es una levadura patógena, pudiendo afectar a personas inmunocompetentes donde todavía no se tiene claro si su afección es por una cepa altamente virulenta o por una larga exposición a la levadura.^{1,5}

Los factores predisponentes son las enfermedades autoinmunes o en las que se disminuye el sistema inmune, teniendo al VIH-SIDA como el más importante de los factores al encontrarse asociado en más del 90% de los casos debido a que es la

micosis sistémica más frecuente en estos pacientes, por lo que es el principal grupo de riesgo seguido por los transplantes.^{9,10}

Se presenta de forma aguda en pacientes con VIH-SIDA, con corticoterapia o con neoplasias hematológicas y en los demás pacientes se presenta de forma crónica; tiene como predilección de ataque al sistema nervioso central, pero se puede diseminar hacia la piel o hacia otros órganos, de acuerdo a la variedad clínica^{1,10}:

- Pulmonar.
- Sistema nervioso central:
 - Meningitis.
 - Meningoencefalitis.
 - Criptococomas.
- Cutánea.
 - Cutánea primaria.
- Ósea.
- Ocular.
- Diseminada.

Es de distribución mundial que adquirió protagonismo con la aparición de la epidemia del VIH-SIDA donde afecta mayormente a los hombres (4:1) y en general afecta principalmente a las mujeres (2:1). Se han presentado casos desde recién nacidos hasta ancianos, pero es más frecuente de los 30 a 50 años. No hay importancia en cuanto a la raza ni la ocupación sino su relación con el VIH-SIDA y los factores predisponentes.^{10,11}

La principal muestra biológica para el diagnóstico es el LCR, aunque también se maneja esputo, lavado bronquial, exudados, biopsias, a las cuales se les realiza examen directo con tinta china donde se observan blastoconidios capsulados redondos u ovals de 3-8µm y a veces también hay gemaciones múltiples y pseudohifas capsuladas. Otras tinciones útiles son TCR, mucicarmín de Mayer, Papanicolau y hierro coloidal.^{1,12,13}

La cápsula esta formada por polisacáridos, específicamente glucoro-xilomanana (GXM), que le da virulencia a la levadura (dificultando la fagocitosis, impidiendo la degradación, reducción del complemento) pero en algunos casos se presentan blastoconidios no capsulados, obteniendo un falso negativo, por lo que también se utilizan cultivos para confirmar el diagnóstico.^{5,13}

Los medios de cultivo más utilizados son agar Sabouraud y el medio selectivo de agar alpiste negro. En ambos medios se obtiene un crecimiento a las 48 horas a una temperatura de 28-37°C. En el primero se desarrollan colonias limitadas,

mucoides, convexas de color blanco amarillento y en el medio de alpiste negro las colonias generan un color café.^{9,13,14}

El tratamiento de elección es la anfotericina B:

- Anfotericina B (desoxicolato): 0.7-1mg/kg/día.
- Anfotericina B lipídica: 3-6mg/kg/día.
- Anfotericina B liposomal: 3-5mg/kg/día.
- Anfotericina B de dispersión coloidal: 3-4mg/kg/día.

Este tratamiento tiene una duración de 6 a 12 semanas, se obtienen mejores resultados al tener una terapia combinada con algún azólico: ketoconazol, itraconazol, fluconazol, con este último se tiene la mejor combinación, que además también sirve como terapia de mantenimiento.¹

Otros fármacos que se utilizan son la 5-fluorocitosina (150mg/kg/día), ketoconazol (400mg/día), itraconazol (200-400mg/día), fluconazol (150-400mg/día) y voriconazol (7mg/kg/día), aunque no se obtienen resultados como con la anfotericina B. A pesar de que hay un tratamiento bien establecido para la criptococosis se presenta una mortalidad considerable de 10-25% en pacientes con criptococosis meníngea.⁹

Antimicóticos

Los antimicóticos son medicamentos que actúan contra los hongos patógenos y oportunistas. Pueden ser fungistáticos si sólo detienen el crecimiento de los hongos o fungicidas si matan 99.9% de los hongos. El antimicótico ideal debe eliminar 100% a los hongos, ser hidrosoluble para que su administración sea oral o intravenosa, tener buena distribución tisular incluyendo al SNC, ser poco tóxico, tener pocas interacciones con otros fármacos, ser administrado una vez por día y tener un espectro amplio.¹⁵

Una de sus clasificaciones es de acuerdo a su mecanismo de acción¹:

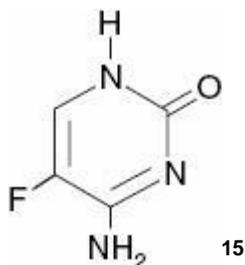
Tabla 2. Clasificación de los antimicóticos (Tomada y modificada de Bonifaz A).¹

Mecanismo de acción	Antimicótico
Inhibidor de la síntesis de la membrana fúngica	Imidazólicos (bifonazol, ketoconazol, miconazol, isoconazol, econazol, butaconazol, oxiconazol, sulconazol) Triazólicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, terconazol) Alilaminas (naftifina, terbinafina) Bencilaminas (butenafina)
Alterador del intercambio iónico	Anfotericina B desoxicolato Anfotericina B lipídica Anfotericina B liposomal Anfotericina B de dispersión coloidal Nistatina Pimaricina (natamicina)
Inhibidor de la síntesis de ácidos nucleicos	5-fluorocitosina
Inhibidor de la mitosis fúngica	Griseofulvina
Inhibidor de la síntesis de proteínas	Sordarinas
Inhibidor de la síntesis de la pared celular fúngica	Equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) Nikkomicinas
Misceláneos	Derivados tiocarbanilados (tolnaftato, tolclolato)

Solo se profundizará en los antimicóticos que se evaluaron en este trabajo, los cuáles son:

- 5-fluorocitosina.
- Anfotericina B.
- Fluconazol.
- Itraconazol.
- Ketoconazol.
- Miconazol.

5-fluorocitosina (5-FC)

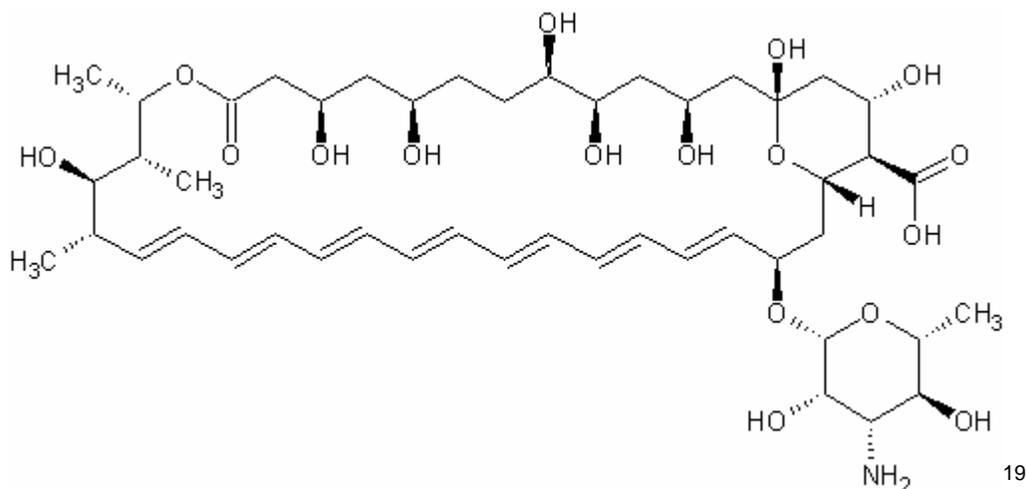


También llamada fluocitosina es una pirimidina fluorada de origen sintético que inicialmente se desarrolló como antineoplásico. Es administrado vía oral o intravenosa porque es altamente hidrosoluble. Es un fungistático que actúa como inhibidor de la síntesis de ácidos nucleicos; primero la 5-fluorocitosina es desaminada por la enzima citosina-deaminasa y se forma el antimetabolito 5-fluorouracilo, que es metabolizado por la enzima uridin-monofosfato-pirofosforilasa a ácido 5-fluorouridílico y se incorpora al RNA fúngico en lugar del ácido uridílico, vía síntesis de la enzima 5-fluorouridina-trifosfato, o puede ser metabolizado a ácido 5-fluorodeoxiuridílico, siendo un potente inhibidor de la enzima timidilato-sintetasa, lo que deteriora la síntesis del DNA fúngico.^{1,9,16}

Tiene como principal espectro de acción contra levaduras (*Candida* sp, *C. neoformans*). También actúa sobre algunos hongos filamentosos (*Aspergillus* sp) y dematiáceos (*Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*, *Cladophialophora carrionii*).^{1,17}

Sus contraindicaciones son en pacientes con daño hepático y renal y en mujeres embarazadas y lactando. Sus efectos colaterales más comunes son náusea, vómito, diarrea, colitis, a veces erupciones cutáneas y cefalea y depresión medular, que lleva a una disminución de leucocitos y plaquetas. Esta toxicidad es más frecuente en pacientes con VIH-SIDA o cuando la concentración en plasma es mayor a 100µg/mL, y puede ser causada por la conversión de la 5-fluorocitosina a 5-fluorouracilo que lleva a cabo la flora microbiana en el intestino, aunque la toxicidad se presenta en pocos casos porque la enzima citosina-deaminasa tiene poca actividad en las células animales. No tiene interacciones medicamentosas.^{9,17,18}

Anfotericina B (AnB)



La anfotericina B es un derivado poliénico extraído de *Streptomyces nodosus*, no se absorbe por vía oral ni intramuscular debido a que es insoluble en agua y sólo puede formar sales solubles en medio ácido y básico, aunque actualmente ya se encuentra disponible una formulación lipídica de AnB que aumenta la solubilidad y disminuye la toxicidad.¹

Actúa uniéndose a las moléculas de ergosterol en la membrana celular resultando la formación de poros acuosos que alteran el intercambio iónico celular provocando una pérdida en los componentes vitales del citoplasma lo que lleva a la muerte de la célula, siendo fungicida. También se ha observado otro mecanismo de acción por medio de daño oxidativo a las células *in vitro*.^{9,17}

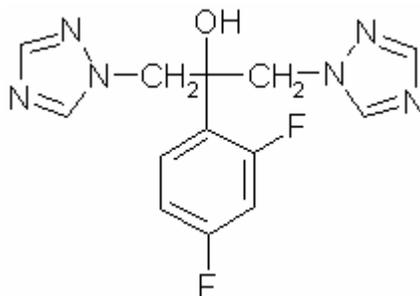
Su espectro de acción es contra levaduras (*Candida* sp, *C. neoformans*, *Rhodotorula* sp), hongos dimórficos y bifásicos (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*) y hongos filamentosos (*Rhizopus* sp, *Mucor* sp, *Absidia* sp, *Aspergillus* sp).^{1,17}

La contraindicación es en pacientes con daño hepático y renal o con hipersensibilidad a la molécula. Los efectos colaterales son asociados a la infusión (fiebre, escalofríos, vómito, alteración en presión arterial, formación de coágulos en venas, insuficiencia respiratoria) o por dosis acumulativa (neurotoxicidad, anemia, disminución de plaquetas, hepatotoxicidad).^{9,18}

Tiene interacciones medicamentosas con pentamidina, aminoglucósidos y ciclosporina, que aumentan la neurotoxicidad; y con los digitálicos, relajantes

musculares y antiarrítmicos, que aumentan la hipopotasemia.^{1,18}

Fluconazol



20

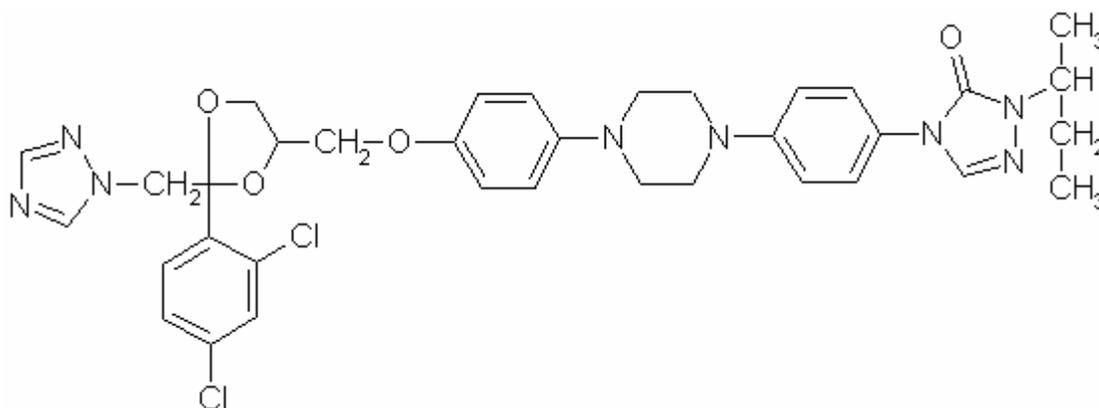
El fluconazol es el único azólico, de molécula di-triazol, que atraviesa la barrera hematoencefálica, cuyo mecanismo de acción es fungistático inhibiendo la membrana fúngica al actuar sobre la 14- α -esterol-desmetilasa (coenzima dependiente de la citocromo P-450-oxidasa), lo que daña la biosíntesis del ergosterol, principal componente de la membrana fúngica, y permite la acumulación de 14- α -metilesteroles que desorganizan los paquetes de las cadenas acilo de los fosfolípidos, deteriorando las funciones de enzimas de la membrana y así la permeabilidad celular se altera. También provoca daño intracelular al actuar sobre algunas enzimas mitocondriales (citocromo-oxidasa, catalasa y peroxidasa), lo que hace que se acumule peróxido de hidrógeno.^{1,9,17}

El espectro de acción es contra levaduras (*Candida* sp, *Malassezia* sp, *C. neoformans*, *C. gattii*), dermatofitos y hongos dimórficos (*Paracoccidioides brasiliensis*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *C. posadasii*, *H. capsulatum*).^{1,17}

Su contraindicación es en pacientes con daño hepático y renal o con hipersensibilidad al compuesto, además en mujeres embarazadas y en lactancia. Se presentan pocos efectos colaterales como náusea, diarrea, dolor abdominal, vómito, cefalea, erupciones cutáneas, eritrodermia y hepatotoxicidad en algunos casos.^{9,18}

Al actuar sobre la citocromo P-450-oxidasa tiene interacción con medicamentos que se eliminan vía hepática, algunas de ellas ocasionan hipoglucemia (sulfonilureas), arritmias cardiacas (ciclosporina, metilprednisolona, quinidina) o disminuyen la concentración de fluconazol (rifampicina, benzodiazepinas).^{1,18}

Itraconazol



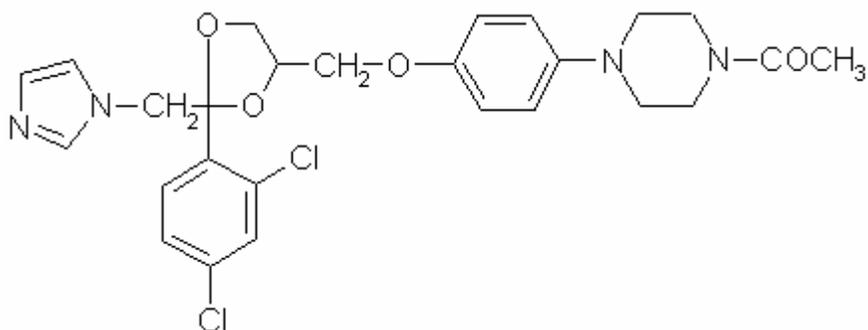
21

También es llamado oriconazol y al igual que el fluconazol es un di-triazol fungistático, además de tener el mismo mecanismo de acción, pero atraviesa muy poco la barrera hematoencefálica. Su espectro de acción es contra dermatofitos, levaduras (*Candida* sp, *Malassezia* sp, *C. neoformans*), hongos dimórficos (*Paracoccidioides brasiliensis*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *C. posadasii*, *H. capsulatum*), hongos dematiáceos (*F. pedrosoi*), *Aspergillus* sp y mucorales.^{1,17}

La contraindicación es en pacientes con hipersensibilidad al compuesto o con daño renal, en mujeres embarazadas y en lactancia. Presenta pocos efectos colaterales: náusea, dolor de esófago y abdominal, diarrea, vómito, cefalea, dificultad para orinar, alopecia, erupciones cutáneas y raramente hepatotoxicidad.^{9,18}

Tiene las mismas interacciones medicamentosas que el fluconazol. Inhibidores de la secreción gástrica (ranitidina), de la bomba de protones (omeprazol) y antiácidos (hidróxido de aluminio) disminuyen la absorción del itraconazol. Así mismo, otros fármacos disminuyen la concentración plasmática (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).^{1,18}

Ketoconazol



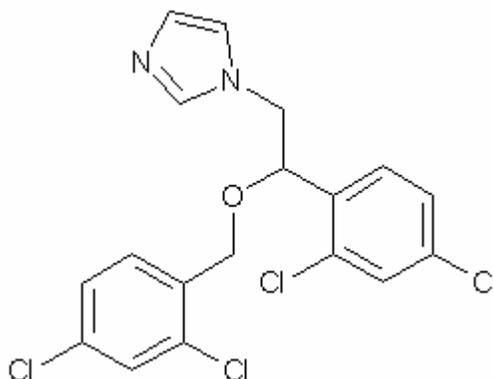
22

Es un imidazol de amplio espectro, fungistático y fungicida, inhibidor de la membrana fúngica, con el mismo mecanismo de acción del fluconazol. El espectro de acción es contra dermatofitos levaduras (*Candida* sp, *Malassezia* sp, *C. neoformans*), hongos dimórficos (*P. brasiliensis*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *C. posadasii*, *H. capsulatum*) y *Aspergillus* sp.^{1,17}

Su contraindicación es en pacientes con hipersensibilidad al componente, daño hepático y renal o en estrés y en mujeres embarazadas o en lactancia. Presenta varios efectos colaterales (nausea, dolor abdominal, diarrea, cefalea, vértigo, fotofobia, reacciones alérgicas, anemia, disminución de plaquetas), siendo los principales los causados por altas concentraciones y tratamientos prolongados, teniendo hepatitis medicamentosa e inhibición de la síntesis de testosterona.^{9,18}

Las interacciones medicamentosas son causadas por inhibidores de la secreción gástrica y de la bomba de protones que disminuyen la absorción del ketoconazol, algunos otros disminuyen la eliminación hepática (anticoagulantes, ciclosporina, esteroides).^{1,18}

Miconazol



23

Es un imidazol tópico fungistático con el mismo mecanismo que el fluconazol. Su espectro de acción es contra los dermatofitos y *Candida* sp. Penetra en el estrato córneo de la piel y permanece por 4 días después de la aplicación. Su contraindicación es en pacientes con hipersensibilidad al componente. Los efectos colaterales solo son dermatitis por contacto y poca irritación en mucosas. No se han reportado interacciones medicamentosas.^{1,9,17,18}

Resistencia a antimicóticos

En los últimos años ha aumentado el fallo de las terapias con antimicóticos debido al desarrollo de resistencia por parte de las levaduras, esto en parte por la aparición de nuevas especies patógenas, así como del uso irracional de los antimicóticos como profilaxis y al aumento de las dosis terapéuticas.^{24,25}

La resistencia es un cambio en la susceptibilidad al antimicótico que puede ser medida *in vitro* por medio de métodos de laboratorio apropiados. Existen dos tipos: la intrínseca que es la que se tiene de por sí al antimicótico antes de que la levadura este en contacto con éste y, la adquirida es la que desarrolla la levadura cuando esta en presencia del antimicótico.^{9,24}

Puede ser estable cuando la cepa mantiene fenotipo resistente cuando crece en ausencia del antimicótico (cepa es genéticamente estable). Por otro lado, también puede ser reversible o transitoria cuando la cepa pierde su fenotipo al crecer en ausencia del antimicótico (cepa es fenotípicamente resistente pero

genotípicamente susceptible). Este último tipo puede ser causado por alteraciones en la expresión de los genes o en la organización de la cromatina y se cree que se puede desarrollar rápidamente después de una exposición a relativas bajas concentraciones de azoles.^{9,26,27,28}

En un estudio con 7 cepas de 2 pacientes con criptococosis (1 aislada de un paciente italiano y 6 de un paciente israelí, éste último sin tratamiento previo alguno), se dieron cuenta que los resultados de punto de corte de los estudios de sensibilidad y de la prueba *E-test*[®] no tenían correlación alguna, porque los puntos de corte a un mismo antimicótico eran diferentes y en el halo de inhibición de la prueba se presentaba crecimiento de algunas colonias. Por lo que llegaron a la conclusión que todos las cepas presentaban un tipo de resistencia llamada heterogénea, esto es que en una misma cepa puede haber colonias resistentes y colonias sensibles a un mismo antimicótico. Así también se dieron cuenta de que en los primeros aislados predominaban las colonias sensibles, pero en el último aislado del paciente israelí predominaban las colonias resistentes.^{29,30}

La observación anteriormente referida los llevó a la idea de que hay un mecanismo de selección por el cual las colonias resistentes predominaban cada vez más sobre las colonias sensibles; así sembraron estas cepas en medios de cultivo con concentraciones crecientes de antimicótico y en todas las resiembras se presentó crecimiento, comprobando el mecanismo de selección de las colonias resistentes y además de un nuevo término de resistencia inducible.^{29,30,31}

También observaron que las colonias sensibles además tienen la capacidad de desarrollar resistencia heterogénea, esto se encontró al sembrar una sola colonia completamente sensible y cuando ya había crecimiento en el medio al realizar las mismas pruebas ya estaban presentes los dos tipos de colonias. Además que esta resistencia es intrínseca al recordar que el paciente israelí nunca tuvo un tratamiento previo con algún antimicótico, pero también puede ser extrínseca porque el paciente italiano sí había estado en tratamiento.^{29,30}

Este fenómeno y sobre todo el mecanismo de selección puede ser una explicación de por qué se desarrolla tan rápido a los azoles; de por qué se han presentado casos de diseminación en pacientes con terapia de mantenimiento y de por qué se

da la enfermedad en los pacientes que ya tienen tratamiento profiláctico. La heterogénea existe en un 4.7% de cepas de *C. neoformans*, pero también se ha descrito en cepas de *Candida* sp, aunque faltan más estudios y con series de cepas más grandes.^{9,28,29,30}

Por ende también se da el término resistencia homogénea cuando todas las colonias de una misma cepa son totalmente sensibles o totalmente resistentes a un mismo antimicótico, y ésta también puede ser intrínseca o extrínseca. Otro tipo, la resistencia parcial se explicará más adelante.^{9,29,30}

Además también existe el término resistencia cruzada positiva, cuando una cepa es resistente a más de un antimicótico mediada por el mismo factor genético, no puede ser evaluada por medio de CMI's ya que cada azol implicado tiene un CMI diferente, por lo que una cepa que presenta este fenómeno no puede ser tratada con ningún azol. Por lo contrario la resistencia cruzada negativa es cuando un factor regula a un antimicótico pero al mismo tiempo incrementa la sensibilidad a otro antimicótico.^{9,28}

5-fluorocitosina (5-FC)

La 5-FC no se usa como monoterapia porque desarrolla rápidamente resistencia, así se administra conjuntamente con otro antimicótico, principalmente AnB. Este fenómeno es por carencia, ausencia o mutación de alguna de las enzimas implicadas en su consumo (enzima citosina-permeasa), por metabolismo (enzimas citosina-deaminasa codificada por el gen *FCA1* y uracilo-fosforibosil-transferasa codificada por el gen *FUR1*), por lo tanto causa resistencia intrínseca, o por una desregulación en la vía de biosíntesis de pirimidina que incrementa su síntesis y cuyos productos pueden competir con los metabolitos de la 5-FC disminuyendo su actividad antimicótica, siendo éste el mecanismo de la resistencia adquirida.^{9,16,28}

Se han descrito 2 fenotipos de cepas resistentes a la 5-FC: la de tipo 1 que no lo es a altas concentraciones de 5-FC presentando una resistencia totalmente intrínseca; y la de tipo 2 que es sensible a bajas concentraciones de 5-FC, pero después de una gran exposición a la 5-FC incluso a altas concentraciones la desarrolla, a esta se le conoce como resistencia parcial.¹⁶

C. parapsilosis y *C. tropicalis* son las especies menos susceptibles a 5-FC *in vitro*, también se han encontrado reportes de resistencia de *C. albicans* y *C. glabrata*. La resistencia intrínseca se presenta de 1-4% en pacientes con criptococosis, pero la adquirida se presenta con mayor frecuencia debido a que se usa como profilaxis o como terapia de mantenimiento en pacientes con VIH-SIDA.^{9,17}

Anfotericina B (AnB)

La resistencia a AnB puede ser intrínseca o adquirida. La primera se presenta comúnmente en *C. tropicalis*, *C. lusitanae* y *Trichosporon* sp, mientras que la segunda se ha presentado pocas veces en aislados patógenos y se asocia con alteraciones en los lípidos de la membrana y en las moléculas de esterol.⁹

La principal causa es una disminución en la cantidad de ergosterol presente en la membrana, debido a que es la molécula a la cual se une la AnB para dañar a la célula. Las cepas resistentes a AnB se encuentran mayormente en pacientes inmunocomprometidos porque la virulencia de estas disminuye al haber alteraciones en su membrana.^{17,28}

En aislados de *C. albicans* resistentes a AnB se ha encontrado carencia de ergosterol y acumulación de otros esteroides debido a un defecto en una enzima llamada $\Delta^{5,6}$ -desaturasa. No se han reportado casos de resistencia intrínseca en cepas de *C. neoformans*, solo en cepas de pacientes con VIH-SIDA y meningitis que fueron tratados previamente con AnB, desarrollando resistencia adquirida, debido a defectos en una enzima llamada $\Delta^{8,7}$ -isomerasa. Otro mecanismo es por medio de la enzima catalasa que al aumentar su actividad disminuye el daño oxidativo causado por el antimicótico.^{9,28}

Azoles

La resistencia a los azoles empezó a reportarse constantemente a finales de la década de 1980. Los primeros casos fueron en aislados de *C. albicans* después de una terapia prolongada de miconazol y ketoconazol. A partir de que se usa fluconazol para una amplia variedad de padecimientos se ha presentado con mayor frecuencia. Este fenómeno se encuentra raramente en pacientes

inmunocompetentes, por lo que el problema es en inmunodeficientes a los cuales se les tiene que administrar tratamientos largos. Los imidazoles difieren a los triazoles en su acción contra las levaduras, debido a que tienen un efecto diferente en la enzima 14- α -desmetilasa y en otras enzimas de la vía de biosíntesis del ergosterol.^{9,17}

C. albicans, *C. tropicalis* son generalmente sensibles a fluconazol y *C. glabrata* es poco sensible, mientras *C. krusei* es resistente a éste y sensible a itraconazol y ketoconazol, en este caso la diferencia de sensibilidad depende del contenido intracelular de cada antimicótico. Como se mostró en un estudio en cepas de *C. krusei* había de 6-41 veces más contenido de itraconazol que de ketoconazol y de 3-19 veces más ketoconazol que fluconazol.^{9,28}

Mecanismos de resistencia a azoles

Alteración de transporte de antimicóticos por flujo dependiente de ATP

En aislados clínicos de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis* y *C. neoformans* se han encontrado bajos niveles de acumulación de azoles siendo ésta la causa de resistencia. Los responsables de este mecanismo son los genes que codifican las cintas de unión a ATP (ABC), que se encuentran sobre regulados en cepas resistentes a azoles. Los más importantes son *CDR1* (*C. albicans* y *C. tropicalis*), *CDR2* (*C. albicans*), *CdCDR1* (*C. dubliniensis*), *CgCDR1* y *CgCDR2* (*C. glabrata*) y *CnAFR* (*C. neoformans*), éste último es el causante de la resistencia a fluconazol.^{9,28,32,33}

En aislados de *C. albicans* con resistencia cruzada a azoles los genes *CDR2* se encuentran más sobre regulados que los genes *CDR1*. *C. glabrata* puede desarrollarse perdiendo su DNA mitocondrial, lo que se llama alta frecuencia de resistencia a azoles (HFAR), porque ocurre con frecuencia *in vitro* y también se presenta sobre regulación de los genes *CgCDR1* y *CgCDR2*.⁹

Este mecanismo puede ser reversible. En un estudio que se realizó con aislados de *C. albicans* de pacientes con transplante de médula ósea en tratamiento con fluconazol se encontró que la CMI del fluconazol era más alta y esto estaba ligado

a la sobre regulación de *CDR1* y cuando los aislados se resembraron en cultivos libres de fluconazol la CMI disminuyó al igual que la sobre regulación del gen. Con este estudio se demostró la resistencia reversible *in vitro*, pero también se ha observado *in vivo* aislando la cepa sensible a fluconazol después de que se suspendió la administración del antimicótico al paciente. Esto no se ha encontrado en aislados resistentes de pacientes con VIH-SIDA, talvez porque en estos aislados el fenómeno ya es estable.^{9,26,28}

En todos los tipos de resistencia anteriormente mencionadas (reversible, inducible, cruzada, heterogénea) se dice que éste tal vez se el probable mecanismo por el cual se llevan a cabo porque en las cepas donde se estudiaron estos fenómenos los genes *CDR* se encontraban sobre expresados.^{9,26,27,28,29,30,31,32,33}

Alteración de transporte de antimicóticos por flujo dependiente del gradiente de protones de membrana

En las cepas de *C. albicans* que se han encontrado sobre regulados los genes *CDR1* también se ha encontrado sobre regulación del gen *CaMDR1* (antes llamado *BEN*), el cual regula a la familia de los principales facilitadores. En cepas de *C. albicans* y *C. dubliniensis* resistentes a fluconazol por sobre regulación del gen *MDR1* se llevó a cabo la supresión de los genes *CaMDR1* y *CdMDR1*, respectivamente, resultando una alta sensibilidad a fluconazol, lo que explica el importante papel que efectúan estos genes en la resistencia a azoles. La sobre regulación del gen *CaMDR1* se ha observado en cepas de *C. tropicalis* que al poner en contacto con fluconazol adquiere resistencia cruzada a itraconazol.^{9,28,32,33}

Alteración en la enzima blanco

La resistencia a azoles también es causada por alteración en la enzima blanco, Erg11p, que desmetila lanosterol en la biosíntesis del ergosterol. Esta alteración puede ser de 3 tipos^{9,28}:

- Sobre expresión del gen.
- El gen puede mutar para que los azoles sean menos activos contra la

enzima.

- Conversión del gen *ERG11* donde diferencias alélicas son eliminadas al desarrollarse la resistencia.

La alteración en la afinidad a los azoles es causada por mutaciones en el gen *ERG11* que por un cambio conformacional (sustitución de 83 aminoácidos) afecta la unión de los azoles, esta alteración se ha descrito en aislados de *C. albicans* y de *C. neoformans*.⁹

La sobre expresión de *ERG11* presente en *C. albicans* y *C. glabrata* se logra por una desregulación en la transcripción o por amplificación del gen, también puede ser por una exposición a inhibidores de la biosíntesis de ergosterol, principalmente a azoles.^{32,33}

Alteración en la vía de biosíntesis del ergosterol

Estudios realizados a la composición de esteroides de aislados de *C. albicans* resistentes a azoles han demostrado varias hipótesis sobre alteraciones de enzimas involucradas en la vía de la biosíntesis del ergosterol. En estos aislados se encontró una acumulación de ergosta-7,22-dienol-3 β -ol por ausencia de actividad de la enzima $\Delta^{5,6}$ -desaturasa codificada por el gen *ERG3*. Como es de esperarse estos aislados también son resistentes a AnB al no tener ergosterol.^{9,28}

El que una cepa active más de un mecanismo de resistencia explica el incremento de la resistencia a azoles y el aumento de los valores de CMI; aunque no siempre es el caso, por ejemplo en cepas de *C. glabrata* se ha observado un alto nivel de resistencia a azoles sólo con el mecanismo de bombas de exportación multidrogas.^{9,28}

Las levaduras pueden usar vías alternas de resistencia a azoles además de los mecanismos ya descritos anteriormente. Una de éstas es la formación en superficies sintéticas (catéteres, válvulas cardíacas artificiales) o naturales (dentadura) de *biofilms* o biofilmes, una red densa de células diferenciadas donde se puede formar una capa de matriz extracelular. Estos *biofilms* son una barrera física para la penetración de los antifúngicos.^{9,17}

Además de estos mecanismos de resistencia hay otros factores que afectan la respuesta del antifúngico frente a las levaduras. Por parte de las levaduras lo que influye son el género, la especie, la cepa, tipo de célula, la cantidad de células presentes. Por el lado del antifúngico lo que altera la respuesta es la dosis que se administra en cuanto a cantidad, frecuencia, dosis acumulativa, absorción, distribución y metabolismo. El estado inmune del paciente también interfiere, ya que el antifúngico trabaja en conjunto con la inmunidad del paciente, también el sitio y la severidad de la infección, así como la presencia de materiales ajenos al organismo (dentaduras, catéteres, formación de abscesos) porque los antifúngicos no pueden penetrar a estos materiales y uno de los factores más importantes es que el paciente cumpla como debe de ser con el tratamiento.^{9,17,28}

Diagrama 1. Tipos de resistencia.

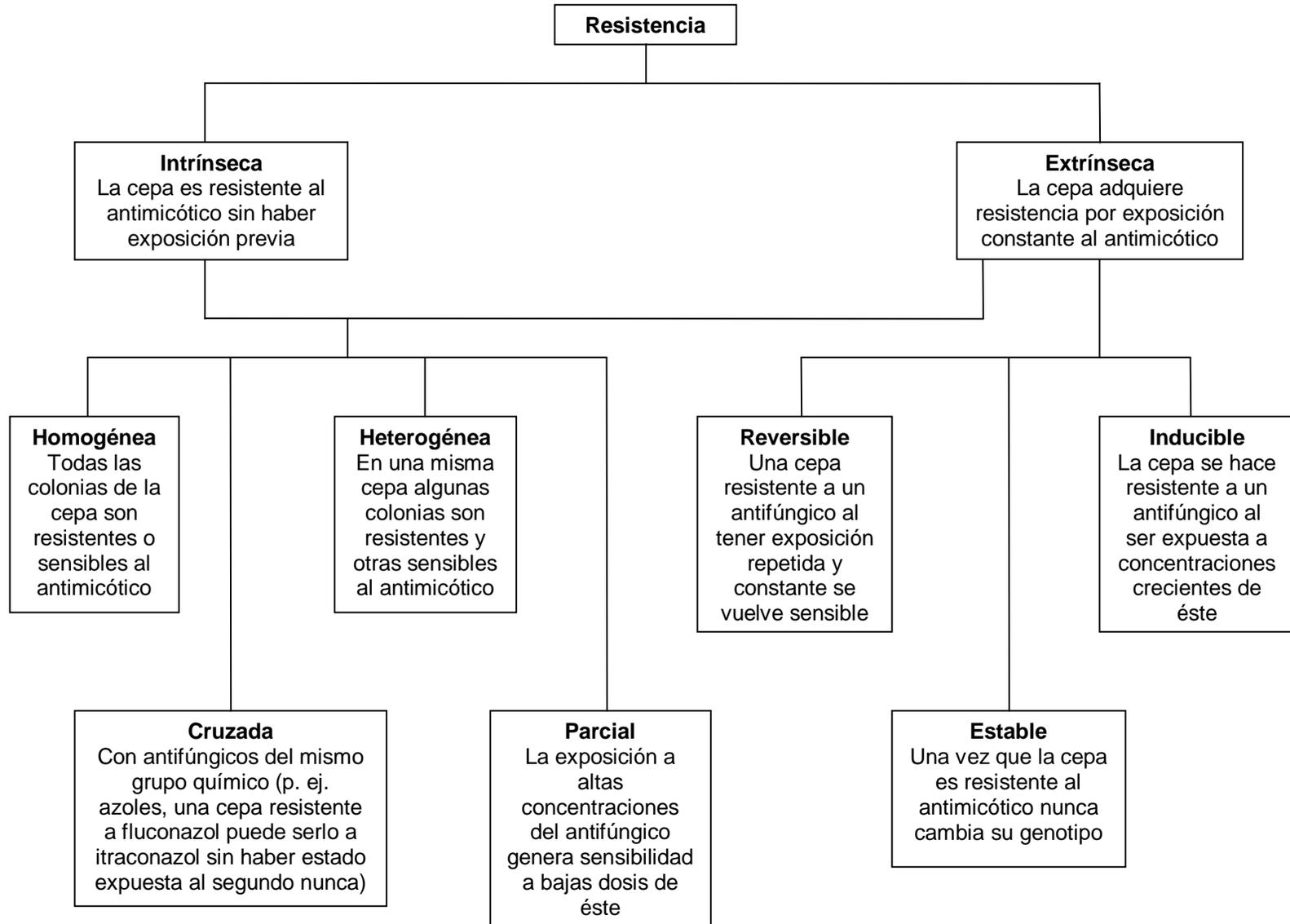
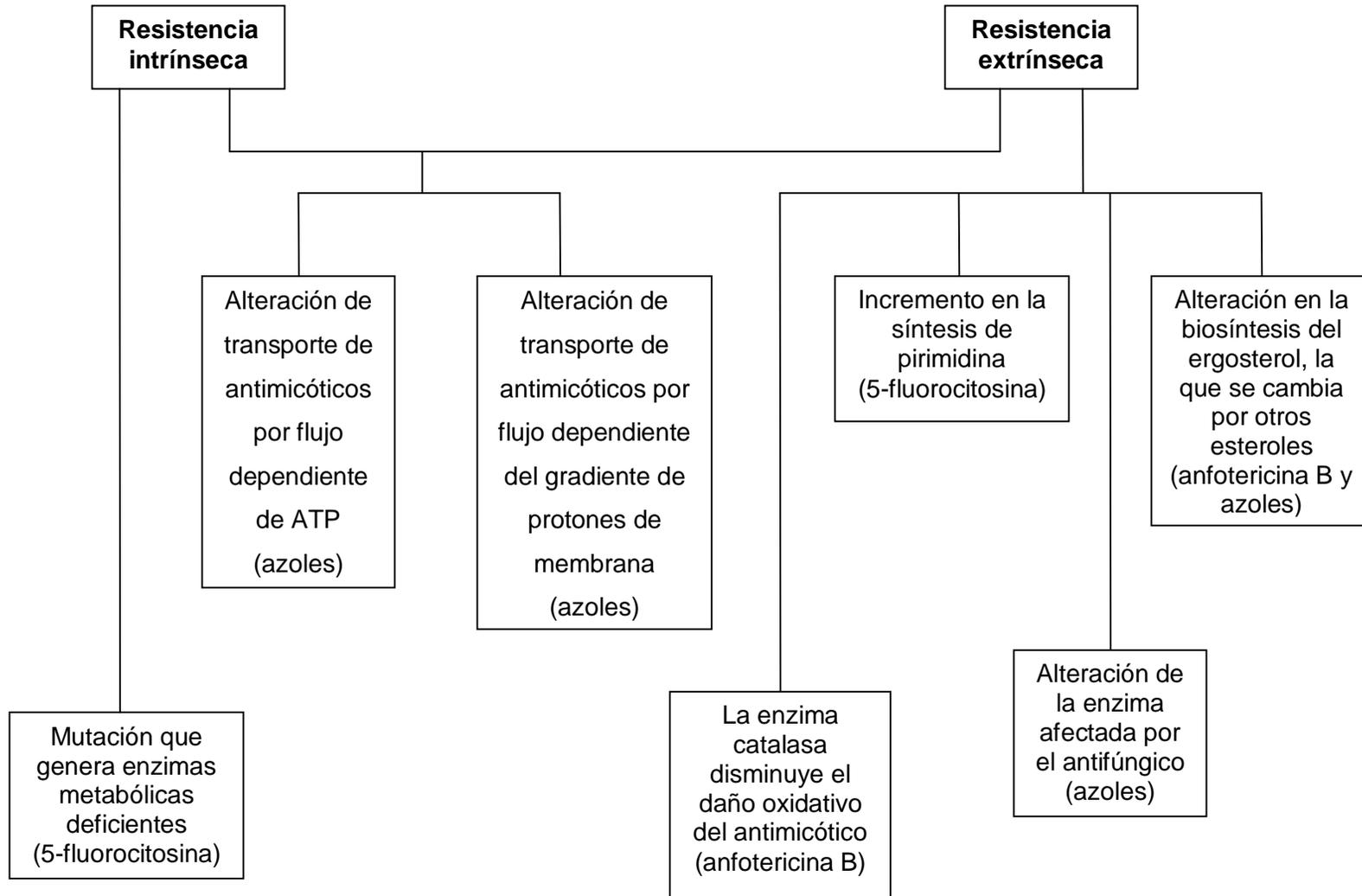


Diagrama 2. Mecanismos de acción de resistencia.



Pruebas de sensibilidad

Las pruebas de sensibilidad se desarrollaron a partir de 1981 en Francia donde hacían técnicas similares a las utilizadas con las bacterias. Después de muchos intentos, en 1997 el Comité Nacional para la Normatización de Laboratorios Clínicos (NCCLS) publicó el documento NCCLS M27-A donde se normalizan las técnicas para las pruebas de susceptibilidad a antimicóticos.³⁴

Hay varios métodos para hacer pruebas de sensibilidad, entre los que se encuentran^{13,34,35,36}:

- Método cualitativo:
 - Difusión en agar: para antimicóticos hidrosolubles, donde se evalúa el halo de inhibición de crecimiento y tiene buena correlación con el método NCCLS.
- Método cuantitativo:
 - *E-test*[®]: también es un método comercializado de difusión en agar pero tiene una correlación variable con el método NCCLS de 60-100%.
- Método colorimétrico:
 - *Sensititre YeastOne*[®]: técnica de microdilución con indicador de crecimiento (azul alamar) y con correlación variable con el método NCCLS de 43-100%.
- Otros métodos:
 - *Yeast Morphology*[®]: método de dilución en agar para fluconazol con buena correlación con el método NCCLS.

En este caso se trabajó con un método colorimétrico FUNGITEST[®] de BIO-RAD[®] el cual es un estuche comercial que permite determinar *in vitro* la sensibilidad de las levaduras de *Candida* sp y *Cryptococcus* sp a 5-fluorocitosina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol a 2 diferentes concentraciones que fueron seleccionadas en un estudio que se realizó por parte del mismo laboratorio. Este estuche consiste en una placa con 16 pocillos, 2 como controles positivos, 2 como controles negativos y los otros 12 correspondientes a los 6 antimicóticos a prueba, siendo 2 pocillos para cada antimicótico, uno para la

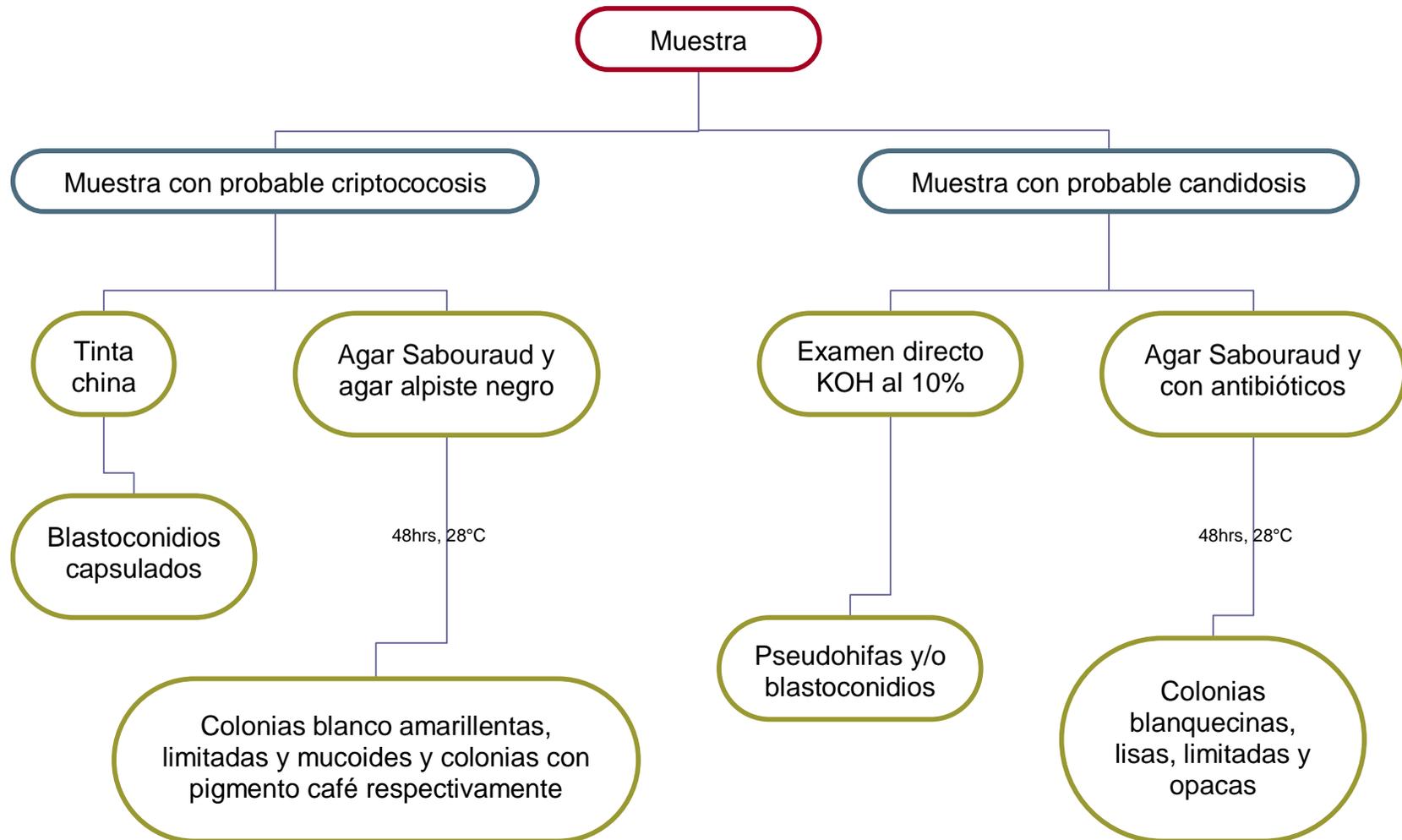
concentración baja y otro para la concentración alta que se encuentran deshidratados en un medio tamponado RPMI 1640 modificado con el indicador oxidoreducción azul alamar.³⁷

DISEÑO EXPERIMENTAL

Para la realización del presente estudio se tomaron en cuenta todas las muestras con diagnóstico confirmado de candidosis y criptococosis provenientes de pacientes que acudieron a consulta o bien se encontraban hospitalizados en los diferentes servicios médicos del Hospital General de México, OD, todos los cuales fueron remitidos al laboratorio de Micología del mismo hospital, durante un periodo de tiempo de un año y dos meses, de octubre de 2008 a diciembre de 2009, tiempo durante el cual se empezaron a implementar las técnicas de evaluación de susceptibilidad a antifúngicos.

Para realizar la selección fue necesario contar con datos de confirmación de candidosis o criptococosis, mediante las siguientes pruebas:

Diagrama 3. Diagnóstico de laboratorio de candidosis y criptococosis.



Después se procedió a la tipificación de especies de *Candida*, de la siguiente forma:

Diagrama 4. Tipificación de especies de *Candida* en medio CHROMagar®.

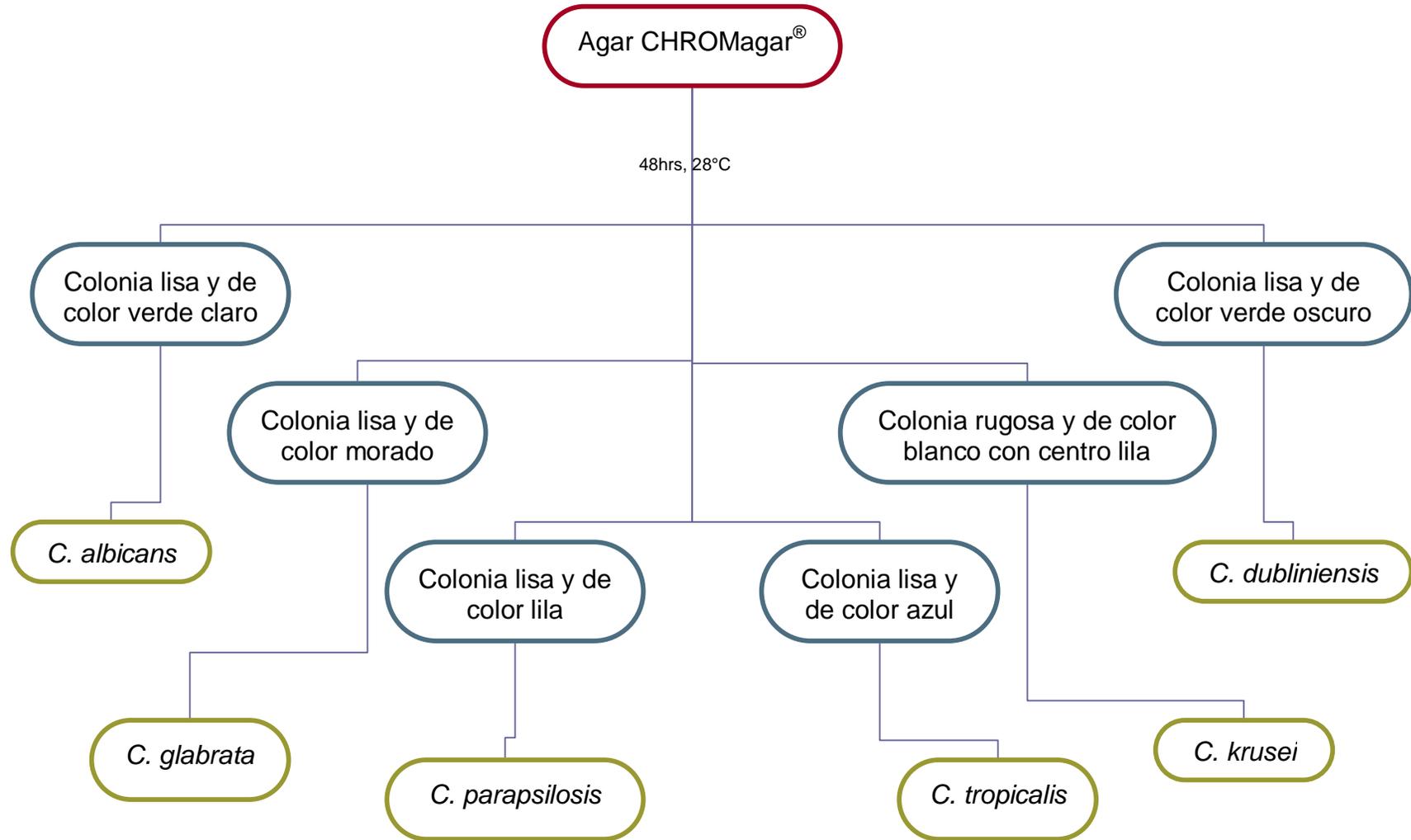
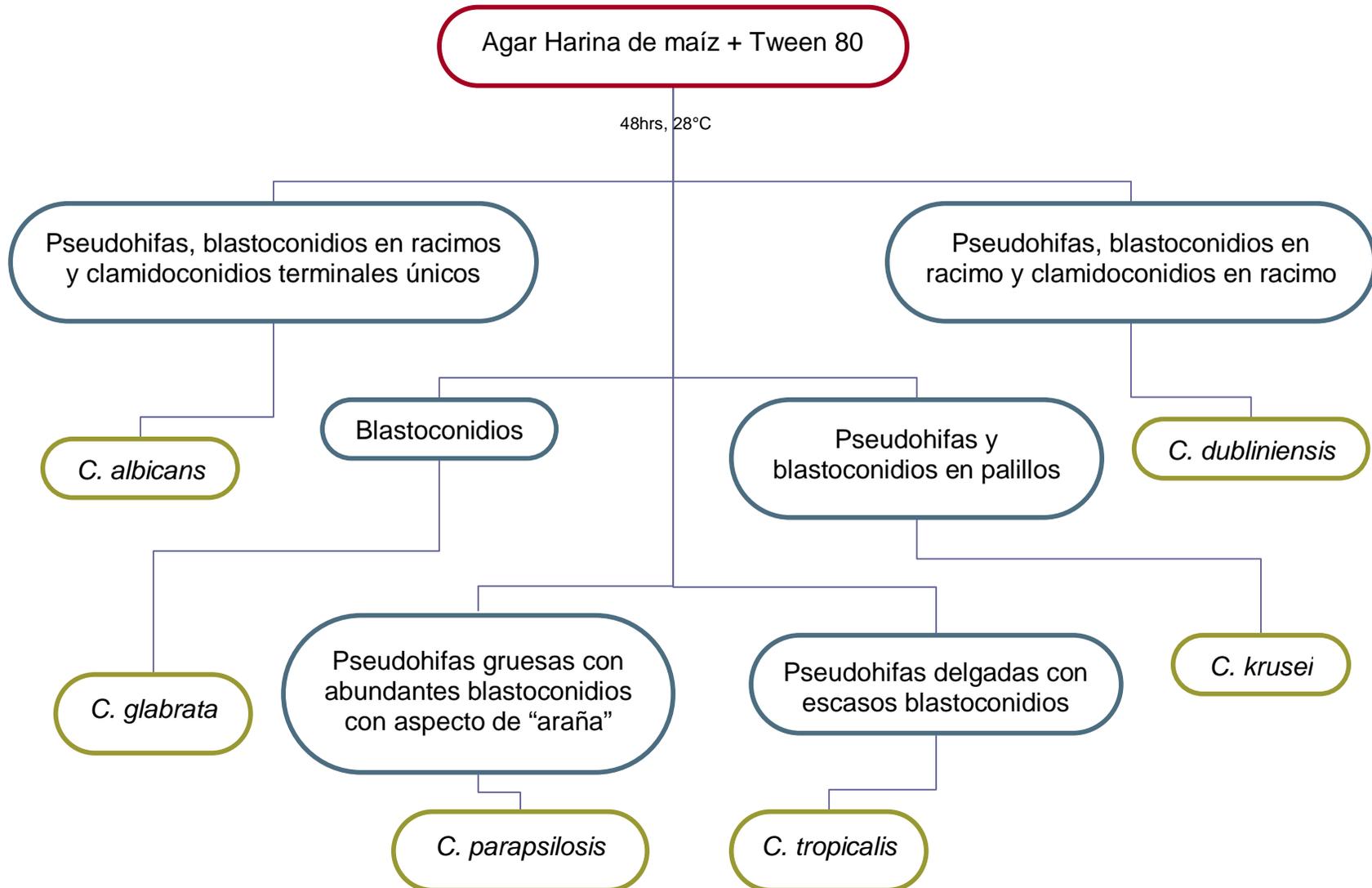


Diagrama 5. Tipificación de especies de *Candida* en medio agar Harina de maíz + Tween 80.



Las 2 colonias de la cepa que se tomaron algunas veces variaron en cantidad dependiendo del tamaño de éstas para obtener en cada caso una opacidad final de 1 Mac Farland en la dilución de agua estéril, teniendo así 3×10^6 UFC/mL. Y toda la serie de diluciones se hizo para tener un inóculo final de 10^3 UFC/mL en el medio de suspensión.

Una vez transcurrido el tiempo de incubación necesario para cada cepa se efectuó la lectura visual de cada placa. Primero se comprobó que la inoculación se realizó correctamente verificando los pozos de control positivo (tenían que estar de color rosa y con crecimiento visible) y negativo (tenían que estar de color morado y sin crecimiento).

Después la lectura de cada pozo con antimicótico se procedió con base en los controles positivo y negativo, siendo que el pozo que haya virado a color rosa y con crecimiento visible se dio como resistente (R) al antimicótico, el pozo que viró un poco a color magenta se dio como resistencia intermedia (I) o sensibilidad dosis dependiente (SDD) y el pozo que no viró y quedó en color morado se dio como sensible (S) al antimicótico.

RESULTADOS

Tabla 3. Respuestas obtenidas de sensibilidad y resistencia a los antimicóticos.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T20-08	1224-08	03-10-08	RVG	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
T27-08	1357-08	09-10-08	HGS	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T29-08	663-08	10-10-08	PHE	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	R	S	S	S
T30-08	1364-08	13-10-08	SCJA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S
T43-08	1431-08	27-10-08	FDJE	Lavado bronquial	<i>C. parapsilosis</i>	R	S	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S
T57-08	1575-08	24-11-08	VMJ	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	R	S	R	R	R	S	R	S	R	S
T65-08	1611-08	03-12-08	CRM	Uña	<i>C. dubliniensis</i>	S	S	R	S	R	S	I	I	R	I	S	S
T82-08	1627-08	15-12-08	GOG	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	R	S	R	S
T93-08	1683-08	26-12-08	BSJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	R	S	R	S
T99-09	1683-08	07-01-09	BSJ	Lavado bronquial	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	R	S	S	R	S	S	S
T121-09	160-09	02-03-09	HGM	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T124-09	284-09	17-03-09	GDJA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	R	S	R	S
T131-09	336-09	20-03-09	CFJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T138-09	355-09	23-03-09	RLJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S

Tabla 3. Continuación.

T139-09	284-09	25-03-09	GDJA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S R S S S R S
T140-09	372-09	27-03-09	BCE	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S R R R S R S
T141-09	284-09	27-03-09	GDJA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S R S S S R S
T147-09	383-09	30-03-09	OTMS	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S S R S R S S S R S S S
T149-09	384-09	31-03-09	RCL	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S S S S S R S
T162-09	336-09	08-04-09	CFJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S R S S S R S
T163-09	284-09	13-04-09	GDJA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S S S S S R S
T165-09	384-09	13-04-09	RCL	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S S S S S I S
T168-09	336-09	13-04-09	CFJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	S S S S R S I S I S R S
T171-09	355-09	27-04-09	RLJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	S S S S S S S S S S S
T190-09	652-09	02-06-09	VRH	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S S S I S R S
T191-09	653-09	02-06-09	BCM	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S S S S S R S
T192-09	672-09	09-06-09	GZA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S S S S S R S
T193-09	611-09	02-06-09	GMO	LCR	<i>C. neoformans</i>	R S S S R S S S I S R S
T211-09	672-09	26-06-09	GZA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S R S S S S S S S S S
T244-09	920-09	30-07-09	UCA	Exudado faríngeo	<i>C. albicans</i>	S S S S R S S S S S S
T245-09	910-09	30-07-09	CCK	Orina	<i>C. albicans</i>	S S S S I S I S I S S I

Tabla 3. Continuación.

T247-09	913-09	04-08-09	HFE	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S
T248-09	933-09	04-08-09	VHMA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S
T249-09	910-09	06-08-09	CCK	Exudado faríngeo	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	I	S	I	S	I	I	I	S
T250-09	943-09	06-08-09	ADCM	Oral	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T251-09	959-09	07-08-09	TRR	Expectoración	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T253-09	913-09	07-08-09	HFE	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T254-09	947-09	10-08-09	GG	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T255-09	955-09	10-08-09	AG(1)	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T256-09	955-09	10-08-09	AG(3)	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T257-09	967-09	10-08-09	TPJC	Expectoración	<i>C. albicans</i>	S	S	I	S	I	S	S	S	S	S	S	I
T258-09	974-09	10-08-09	FCP	Orina	<i>C. glabrata</i>	R	S	S	I	R	S	R	S	I	R	R	R
T259-09	965-09	12-08-09	MMA	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T260-09	910-09	15-08-09	CCK	Exudado faríngeo	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I
T261-09	995-09	14-08-09	TNJ	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T262-09	1001-09	14-08-09	OCF	Expectoración	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T263-09	1003-09	14-08-09	CAM	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	R	S	I	I	I	I	I	I
T264-09	1017-09	17-08-09	CUA	Expectoración	<i>C. glabrata</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 3. Continuación.

T265-09	1002-09	24-08-09	MCA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T267-09	955-09	17-08-09	AG(3)	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T268-09	1025-09	19-08-09	TRA	Orina	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R
T269-09	910-09	21-08-09	CCK	Exudado faríngeo	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T270-09	1042-09	21-08-09	TM	Orina	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T271-09	913-09	24-08-09	HFE	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S
T272-09	1027-09	24-08-09	DSA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T273-09	1046-09	24-08-09	OMSE	Expectoración	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T273-09	1046-09	24-08-09	OMSE	Expectoración	<i>C. krusei</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	R	S	R	S
T274-09	1050-09	26-08-09	SGA	Orina	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T275-09	1049-09	26-08-09	LNJF	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T276-09	1037-09	26-08-09	LGA	Úlcera palatina	<i>C. krusei</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	I	S	R	S
T277-09	1022-09	26-08-09	SJR	Secreción de oído	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T278-09	1061-09	27-08-09	RZ	Secreción de oído	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T279-09	913-09	04-09-09	HFE	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T280-09	1062-09	31-08-09	LNJF	Expectoración	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T281-09	1075-09	31-08-09	AMJ	Expectoración	<i>C. albicans</i>	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 3. Continuación.

T282-09	1085-09	02-09-09	ODR	Orina	<i>C. krusei</i>	I	R	S	S	R	S	R	S	R	S	R	S
T283-09	1086-09	02-09-09	SGAL	Orina	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T284-09	1002-09	04-09-09	MCA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T285-09	1027-09	04-09-09	DSA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T286-09	1108-09	07-09-09	MRE	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T287-09	1002-09	07-09-09	MCA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S
T288-09	1126-09	10-09-09	LGG	Uña	<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	R	S	R	R	R	R	R	R
T289-09	1129-09	10-09-09	NPA	Mucosa nasal	<i>C. dubliniensis</i>	S	S	S	S	R	S	R	R	I	S	S	S
T290-09	44-09	11-09-09	HYY	Oral	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T291-09	1132-09	14-09-09	YHO	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
T292-09	1140-09	14-09-09	MAM	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	R	S	R	R	R	R	R	R
T293-09	1148-09	14-09-09	CVA	Expectoración	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T294-09	1151-09	15-09-09	HG	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T295-09	1146-09	17-09-09	MCM	Vulva	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T296-09	1163-09	17-09-09	GSI	Pliegue submamario	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	R	I	R	R	S	I
T297-09	1168-09	17-09-09	ZRH	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T298-09	1151-09	21-09-09	HG	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 3. Continuación.

T299-09	1170-09	21-09-09	PDV	Uña	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T300-09	1183-09	21-09-09	GZL	Pústulas de espalda	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T301-09	1037-09	21-09-09	LGA	Úlcera palatina	<i>C. krusei</i>	S	S	S	S	R	S	R	S	R	S	S	S	S	S
T302-09	1188-09	23-09-09	PRJA	Oral	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T303-09	1183-09	23-09-09	GZL	Pústulas de espalda	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T304-09	1209-09	28-09-09	JPS	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	I	S	I	I	I	I	I	I	I	S
T304-09	1209-09	28-09-09	JPS	Lavado bronquial	<i>C. krusei</i>	R	S	R	I	R	S	R	S	R	S	R	S	R	R
T305-09	1214-09	28-09-09	ERE	Expectoración	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T305-09	1214-09	28-09-09	ERE	Expectoración	<i>C. glabrata</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
T307-09	1196-09	30-09-09	VGR	Uña	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T308-09	1183-09	30-09-09	GZL	Pústulas de espalda	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T309-09	1227-09	01-10-09	PCS	Expectoración	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	R	I	R	R	R	R	R	I	I	I
T310-09	1228-09	02-10-09	FRMR	Pliegue submamario	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
T311-09	1233-09	02-09-09	LRSJ	Expectoración	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T312-09	1226-09	02-10-09	GMY	Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T314-09	1238-09	05-10-09	ZHC	Oral	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
T315-09	1248-09	05-10-09	MML	Oral	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 3. Continuación.

T326-09	1303-09	16-10-09	QMC	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S
T337-09	1353-09	26-10-09	TLM	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	S	S	S	R	S	R	S	R	S	S	S
T359-09	1411-09	09-11-09	ASC	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S
T360-09	1414-09	09-11-09	FMG	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T368-09	1303-09	20-11-09	QMC	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S
T369-09	1414-09	20-11-09	FMG	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T394-09	1577-09	14-12-09	SBVM	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	I	S	S	S	S	S	I	S

Tabla 4. Tipo y cantidad de muestras biológicas recolectadas.

Tipo de muestra	Cantidad	%
LCR	41	39.8
Lavado bronquial	13	12.6
Expectoración	11	10.7
Orina	7	6.8
Sangre	7	6.8
Oral	5	4.9
Exudado faríngeo	4	3.9
Uñas	4	3.9
Pústulas de espalda	3	2.9
Pliegue submamario	2	1.9
Secreción de oído	2	1.9
Úlcera palatina	2	1.9
Mucosa nasal	1	0.97
Vulva	1	0.97

Tabla 5. Tipificación de las cepas aisladas.

Levadura	Cantidad	% total	% <i>Candida</i>
<i>C. neoformans</i>	42	39.6	-
<i>C. albicans</i>	41	38.7	64.1
<i>C. parapsilosis</i>	12	11.3	18.8
<i>C. krusei</i>	5	4.7	7.8
<i>C. glabrata</i>	3	2.8	4.7
<i>C. dubliniensis</i>	2	1.9	3.1
<i>C. tropicalis</i>	1	0.9	1.6

Tabla 6. Tipificación de especies y cantidad de cepas aisladas por tipo de muestra biológica.

Tipo de muestra	Levadura	Cantidad
LCR	<i>C. neoformans</i>	41
Lavado bronquial	<i>C. albicans</i>	11
	<i>C. krusei</i>	1
	<i>C. neoformans</i>	1
	<i>C. parapsilosis</i>	1
Expectoración	<i>C. albicans</i>	9
	<i>C. glabrata</i>	2
	<i>C. krusei</i>	1
	<i>C. parapsilosis</i>	1
Orina	<i>C. albicans</i>	4
	<i>C. glabrata</i>	1
	<i>C. krusei</i>	1
	<i>C. parapsilosis</i>	1
Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	7
Oral	<i>C. albicans</i>	5
Exudado faríngeo	<i>C. albicans</i>	4
Uñas	<i>C. albicans</i>	1
	<i>C. dubliniensis</i>	1
	<i>C. parapsilosis</i>	1
	<i>C. tropicalis</i>	1
Pústulas de espalda	<i>C. albicans</i>	3
Pliegue submamario	<i>C. albicans</i>	2
Secreción de oído	<i>C. albicans</i>	1
	<i>C. parapsilosis</i>	1
Úlcera palatina	<i>C. krusei</i>	2
Mucosa nasal	<i>C. dubliniensis</i>	1
Vulva	<i>C. albicans</i>	1

Tabla 7. Tipo y cantidad de muestras biológicas por Servicio.

Servicio	Total	Tipo de muestra	Cantidad
Infectología	45	LCR	35
		Lavado bronquial	7
		Úlcera palatina	2
		Expectoración	1
Pediatria	15	Orina	5
		Sangre	5
		Exudado faríngeo	3
		Mucosa nasal	1
		Oral	1
Externos	10	Uña	4
		Pliegue submamario	2
		Secreción de oído	2
		Oral	1
		Vulva	1
Neumología	10	Expectoración	6
		Lavado bronquial	4
Cirugía general	5	Pústulas de espalda	3
		Sangre	2
Medicina interna	5	LCR	3
		Orina	2
Hematología	2	Expectoración	1
		Oral	1
Neurología	2	LCR	2
Reumatología	2	Lavado bronquial	2
Urgencias	2	Expectoración	1
		LCR	1
Cardiología	1	Exudado faríngeo	1
Dermatología	1	Expectoración	1
Gastroenterología	1	Oral	1
Nefrología	1	Expectoración	1
Otorrinolaringología	1	Oral	1

Tabla 8. Muestras biológicas con dos especies tipificadas.

Número micológico	Tipo de muestra	Cantidad	Levadura
1046-09	Expectoración	1	<i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>
1209-09	Lavado bronquial	1	<i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>
1214-09	Expectoración	1	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>

Tabla 9. Pacientes con muestras biológicas consecutivas.

Número micológico	Tipo de muestra	Cantidad	Levadura
1683-08	LCR	1	<i>C. neoformans</i>
	Lavado bronquial	1	
284-09	LCR	4	<i>C. neoformans</i>
336-09	LCR	3	<i>C. neoformans</i>
355-09	LCR	2	<i>C. neoformans</i>
384-09	LCR	2	<i>C. neoformans</i>
672-09	LCR	2	<i>C. neoformans</i>
910-09	Exudado faríngeo	3	<i>C. albicans</i>
	Orina	1	
913-09	LCR	4	<i>C. neoformans</i>
955-09	Sangre	3	<i>C. parapsilosis</i>
1002-09	LCR	3	<i>C. neoformans</i>
1027-09	LCR	2	<i>C. neoformans</i>
1037-09	Úlcera palatina	2	<i>C. krusei</i>
1151-09	Sangre	2	<i>C. parapsilosis</i>
1183-09	Pústulas de espalda	3	<i>C. albicans</i>
1303-09	LCR	2	<i>C. neoformans</i>
1414-09	LCR	2	<i>C. neoformans</i>

Tabla 10. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 1683-08.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T93-08	1683-08	26-12-08	BSJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	R	S	R	S
T99-09	1683-08	07-01-09	BSJ	Lavado bronquial	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	R	S	S	R	S	S	S

Tabla 11. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 284-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T124-09	284-09	17-03-09	GDJA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	R	S	R	S
T139-09	284-09	25-03-09	GDJA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T141-09	284-09	27-03-09	GDJA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T163-09	284-09	13-04-09	GDJA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S

Tabla 12. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 336-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T131-09	336-09	20-03-09	CFJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T162-09	336-09	08-04-09	CFJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T168-09	336-09	13-04-09	CFJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	S	S	S	R	S	I	S	I	S	R	S

Tabla 13. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 355-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T138-09	355-09	23-03-09	RLJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S
T171-09	355-09	27-04-09	RLJ	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 14. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 384-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T149-09	384-09	31-03-09	RCL	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S
T165-09	384-09	13-04-09	RCL	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	I	S

Tabla 15. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 672-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)												
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU		
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64	
T192-09	672-09	09-06-09	GZA	LCR	<i>C. neoformans</i>	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S
T211-09	672-09	26-06-09	GZA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 16. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 913-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)												
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU		
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64	
T247-09	913-09	04-08-09	HFE	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S
T253-09	913-09	07-08-09	HFE	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S
T271-09	913-09	24-08-09	HFE	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S
T279-09	913-09	04-09-09	HFE	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 17. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 1002-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T265-09	1002-09	24-08-09	MCA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T284-09	1002-09	04-09-09	MCA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T287-09	1002-09	07-09-09	MCA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S

Tabla 18. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 1027-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T272-09	1027-09	24-08-09	DSA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T285-09	1027-09	04-09-09	DSA	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 19. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 1303-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T326-09	1303-09	16-10-09	QMC	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S
T368-09	1303-09	20-11-09	QMC	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S

Tabla 20. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 1414-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T360-09	1414-09	09-11-09	FMG	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S
T369-09	1414-09	20-11-09	FMG	LCR	<i>C. neoformans</i>	S	R	S	S	R	S	R	S	S	S	R	S

Tabla 21. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 910-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T245-09	910-09	30-07-09	CCK	Orina	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	I	S	I	S	I	S	S	I
T249-09	910-09	06-08-09	CCK	Exudado faríngeo	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	I	S	I	S	I	I	I	S
T260-09	910-09	15-08-09	CCK	Exudado faríngeo	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I
T269-09	910-09	21-08-09	CCK	Exudado faríngeo	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 22. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 955-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T255-09	955-09	10-08-09	AG(1)	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T256-09	955-09	10-08-09	AG(3)	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T267-09	955-09	17-08-09	AG(3)	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 23. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 1037-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T276-09	1037-09	26-08-09	LGA	Úlcera palatina	<i>C. krusei</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	I	S	R	S
T301-09	1037-09	21-09-09	LGA	Úlcera palatina	<i>C. krusei</i>	S	S	S	S	R	S	R	S	R	S	S	S

Tabla 24. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 1151-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)											
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU	
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64
T294-09	1151-09	15-09-09	HG	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
T298-09	1151-09	21-09-09	HG	Sangre	<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 25. Muestras consecutivas del paciente con el número micológico 1183-09.

Número de identificación	Número micológico	Fecha	Nombre	Localización	Tipificación	Sensibilidad (µg/mL)												
						5FC		AB		MCZ		KET		ITR		FLU		
						2	32	2	8	0.5	8	0.5	4	0.5	4	8	64	
T300-09	1183-09	21-09-09	GZL	Pústulas de espalda	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T303-09	1183-09	23-09-09	GZL	Pústulas de espalda	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
T308-09	1183-09	30-09-09	GZL	Pústulas de espalda	<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Tabla 26. Respuesta de *C. neoformans* a los antimicóticos.

Antifúngico	[µg/mL]	Cepas sensibles (S)		Cepas resistentes (R)		Cepas intermedias (SDD)	
		#	%	#	%	#	%
5FC	2	21	50.0	21	50.0	0	0.0
	32	25	59.5	17	40.5	0	0.0
AB	2	41	97.6	1	2.4	0	0.0
	8	41	97.6	1	2.4	0	0.0
MCZ	0.5	4	9.5	37	88.1	1	2.4
	8	40	95.2	2	4.8	0	0.0
KET	0.5	23	54.8	18	42.9	1	2.4
	4	40	95.2	2	4.8	0	0.0
ITR	0.5	30	71.4	9	21.4	3	7.1
	4	41	97.6	1	2.4	0	0.0
FLU	8	11	26.2	29	69.0	2	4.8
	64	41	97.6	1	2.4	0	0.0

Tabla 27. Respuesta de *C. albicans* a los antimicóticos.

Antifúngico	[µg/mL]	Cepas sensibles (S)		Cepas resistentes (R)		Cepas intermedias (SDD)	
		#	%	#	%	#	%
5FC	2	40	97.6	1	2.4	0	0.0
	32	40	97.6	1	2.4	0	0.0
AB	2	40	97.6	0	0.0	1	2.4
	8	41	100	0	0.0	0	0.0
MCZ	0.5	29	70.7	6	14.6	6	14.6
	8	37	90.2	1	2.4	3	7.3
KET	0.5	31	75.6	4	9.8	6	14.6
	4	33	80.5	3	7.3	5	12.2
ITR	0.5	30	73.2	5	12.2	6	14.6
	4	32	78.0	4	9.8	5	12.2
FLU	8	33	80.5	2	4.9	6	14.6
	64	31	75.6	2	4.9	8	19.5

Tabla 28. Respuesta de *C. parapsilosis* a los antimicóticos.

Antifúngico	[µg/mL]	Cepas sensibles (S)		Cepas resistentes (R)		Cepas intermedias (SDD)	
		#	%	#	%	#	%
5FC	2	11	91.7	1	8.3	0	0.0
	32	12	100	0	0.0	0	0.0
AB	2	10	83.3	2	16.7	0	0.0
	8	12	100	0	0.0	0	0.0
MCZ	0.5	0	0.0	12	100	0	0.0
	8	11	91.7	1	8.3	0	0.0
KET	0.5	2	16.7	10	83.3	0	0.0
	4	12	100	0	0.0	0	0.0
ITR	0.5	9	75.0	3	25.0	0	0.0
	4	12	100	0	0.0	0	0.0
FLU	8	11	91.7	1	8.3	0	0.0
	64	12	100	0	0.0	0	0.0

Tabla 29. Respuesta de *C. krusei* a los antimicóticos.

Antifúngico	µg/mL]	Cepas sensibles (S)		Cepas resistentes (R)		Cepas intermedias (SDD)	
		#	%	#	%	#	%
5FC	2	3	60.0	1	20.0	1	20.0
	32	2	40.0	3	60.0	0	0.0
AB	2	4	80.0	1	20.0	0	0.0
	8	4	80.0	0	0.0	1	20.0
MCZ	0.5	0	0.0	5	100	0	0.0
	8	4	80.0	1	20.0	0	0.0
KET	0.5	0	0.0	5	100	0	0.0
	4	5	100	0	0.0	0	0.0
ITR	0.5	0	0.0	4	80.0	1	20.0
	4	5	100	0	0.0	0	0.0
FLU	8	1	20.0	4	80.0	0	0.0
	64	4	80.0	1	20.0	0	0.0

Tabla 30. Respuesta de *C. glabrata* a los antimicóticos.

Antifúngico	[µg/mL]	Cepas sensibles (S)		Cepas resistentes (R)		Cepas intermedias (SDD)	
		#	%	#	%	#	%
5FC	2	2	66.7	1	33.3	0	0.0
	32	2	66.7	1	33.3	0	0.0
AB	2	3	100	0	0.0	0	0.0
	8	2	66.7	0	0.0	1	33.3
MCZ	0.5	1	33.3	2	66.7	0	0.0
	8	3	100	0	0.0	0	0.0
KET	0.5	1	33.3	2	66.7	0	0.0
	4	3	100	0	0.0	0	0.0
ITR	0.5	1	33.3	1	33.3	1	33.3
	4	2	66.7	1	33.3	0	0.0
FLU	8	1	33.3	2	66.7	0	0.0
	64	2	66.7	1	33.3	0	0.0

Tabla 31. Respuesta de *C. dubliniensis* a los antimicóticos.

Antifúngico	[µg/mL]	Cepas sensibles (S)		Cepas resistentes (R)		Cepas intermedias (SDD)	
		#	%	#	%	#	%
5FC	2	2	100	0	0.0	0	0.0
	32	2	100	0	0.0	0	0.0
AB	2	1	50.0	1	50.0	0	0.0
	8	2	100	0	0.0	0	0.0
MCZ	0.5	0	0.0	2	100	0	0.0
	8	2	100	0	0.0	0	0.0
KET	0.5	0	0.0	1	50.0	1	50.0
	4	0	0.0	1	50.0	1	50.0
ITR	0.5	0	0.0	1	50.0	1	50.0
	4	1	50.0	0	0.0	1	50.0
FLU	8	2	100	0	0.0	0	0.0
	64	2	100	0	0.0	0	0.0

Tabla 32. Respuesta de *C. tropicalis* a los antimicóticos.

Antifúngico	[µg/mL]	Cepas sensibles (S)		Cepas resistentes (R)		Cepas intermedias (SDD)	
		#	%	#	%	#	%
5FC	2	1	100	0	0.0	0	0.0
	32	1	100	0	0.0	0	0.0
AB	2	1	100	0	0.0	0	0.0
	8	1	100	0	0.0	0	0.0
MCZ	0.5	0	0.0	1	100	0	0.0
	8	1	100	0	0.0	0	0.0
KET	0.5	0	0.0	1	100	0	0.0
	4	0	0.0	1	100	0	0.0
ITR	0.5	0	0.0	1	100	0	0.0
	4	0	0.0	1	100	0	0.0
FLU	8	0	0.0	1	100	0	0.0
	64	0	0.0	1	100	0	0.0

DISCUSIÓN

Las levaduras del género *Candida* son microorganismos causantes de una gran diversidad de patologías dependiendo de la condición del paciente y sus factores predisponentes. En este estudio la especie más aislada del género *Candida* fue *C. albicans* (64.1%), seguida de *C. parapsilosis* (18.8%), *C. krusei* (7.8%), *C. glabrata* (4.7%), *C. dubliniensis* (3.1%) y por último *C. tropicalis* (1.6%), como se observa en la Tabla 5; lo que concuerda con lo mencionado en la bibliografía, donde se menciona que *C. albicans*, se aísla hasta entre un 50-85%.¹ Es de llamar la atención que la segunda especie sea *C. parapsilosis*, ya que la mayoría de reportes indica que es *C. glabrata*, esto probablemente se deba a que en este trabajo se incluyeron diversas muestras biológicas y el número de casos de vulvovaginitis fue muy bajo (0.97%) y es en éstas muestras en donde *C. glabrata* es agente de aproximadamente el 20% de los casos.³⁸ Lo segundo que hay que enfatizar es el aislamiento de *C. dubliniensis*, que aunque en baja proporción (3.1%), ya está presente como una levadura que tiende a su incremento.

El que *C. albicans* sea la especie más frecuente habla de sus factores de virulencia que las otras especies también los producen pero en menor cantidad. Algunos de estos factores son las mananas (dan mayor adherencia a las células del hospedero y suprime la respuesta inmune del mismo), las proteinasas (producen proteólisis de las proteínas hospederas permitiendo la entrada de las levaduras más allá de las barreras del tejido conectivo) y las fosfolipasas; esto agregado a las adhesinas, dimorfismo y *switching* o cambio fenotípico.³⁹⁻⁴¹

Dentro de la variedad mucocutánea de candidosis las muestras que se analizaron fueron de lavado bronquial, expectoración, oral, exudado faríngeo y vulva. Aunque la oral es la más común, en este caso sólo se analizaron 5 muestras provenientes de Servicios hospitalarios diferentes y de pacientes con un amplio rango de edades.

La candidosis oral se presenta en niños, principalmente recién nacidos que tuvieron contacto con el microorganismo al momento del parto y en adultos con diabetes, VIH-SIDA, deficiencia de proteínas, tratamiento con esteroides o con

antibióticos y uso de dentadura. La morfología inicia con pequeñas áreas focales de colonización que crecen hasta formar placas pseudomembranosas blanquecinas con eritema sobre todas las superficies bucales, principalmente el dorso de la lengua, paladar y sus carrillos.^{1,42} La importancia de la candidosis oral es que las levaduras pueden expandirse a través de las mucosas pudiendo llegar hasta los pulmones. Este puede ser el caso de los pacientes de las muestras de exudado faríngeo, además que la mayoría de estas muestras provenían del Servicio de Pediatría recordando lo que se mencionó anteriormente de la inoculación en recién nacidos (Tabla 7).

La candidosis de vías respiratorias es otro tipo de la variedad mucocutánea que corresponde a la mayoría de las muestras que se analizaron en este estudio que fueron de lavado bronquial y que fueron llevadas principalmente del Servicio de Neumología queriendo descartar una neumonía por *Candida* o una asociación de ésta a una afección primaria (Tablas 4 y 7). En el caso de la expectoración hay que tomar en cuenta que no es una muestra confiable para el diagnóstico de candidosis respiratoria, ya que la muestra se puede contaminar con las levaduras al pasar a través del tracto respiratorio y de la boca si es que las levaduras están parasitando estas áreas, dando falsos positivos.

El tercer tipo de candidosis mucocutánea fue la genital, específicamente vaginitis, con una muestra de vulva, donde clínicamente se presenta con un exudado blanco amarillento, espeso, grumoso, sin olor y placas pseudomembranosas blancas, es adquirida principalmente de forma endógena por cambios de pH, cambios hormonales, diabetes y tratamiento con antibióticos, pero también hay una alta posibilidad que la causa sea por transmisión sexual, siendo éste un factor de importancia, además del diagnóstico diferencial que se tiene que hacer con la tricomoniasis causada por un parásito. El número bajo de estos casos se debe a que en este estudio se tomaron en cuenta generalmente pacientes hospitalizados y la mayoría de casos de vulvovaginitis provienen de consulta externa.^{1,5,42,43}

En todos estos casos de candidosis mucocutánea, la gran mayoría de tipificaciones fue de *C. albicans* presentándose sólo en lavado bronquial y expectoración 3 especies no-*albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei* y *C. parapsilosis*)

(Tabla 6) y en la vulvovaginitis aunque se aisló *C. albicans* la literatura consultada muestra que hoy en día hay un aumento en el aislamiento de *C. glabrata* hasta en un 18%.³⁸

De manera importante cabe resaltar el caso de las muestras de úlcera palatina de un mismo paciente, que si bien se encuentra dentro de este tipo de candidosis no se analizó como tal debido a que en realidad fue una saprofitación secundaria por *C. krusei* en la lesión causada por una mucormicosis rinocerebral.

En cuanto a la variedad de candidosis cutánea en este estudio se presentaron los tipos de intertrigos, pustulosis y onicomycosis, siendo éste último la forma más común en cuanto a esta variedad se refiere. Los casos de onicomycosis fueron los más frecuentes y en general es el tipo de candidosis por la que más pacientes externos acuden a consulta ya que se presenta principalmente en las uñas de las manos, las cuales hablan de la presentación personal de cada individuo. La onicomycosis tiene como factores predisponentes la diabetes, traumatismos y humedad más en personas cuyo trabajo requiere de mucho contacto con el agua. Su manifestación clínica es inflamación alrededor de la uña (paroniquia), desprendimiento de la uña (onicólisis), pigmentación amarillenta y opacidad.^{1,5,42}

La candidosis intertriginosa se presentó en pliegues submamarios con placas eritemato-escamosas y lesiones satélite, cuyos factores predisponentes son la humedad, diabetes y uso de ropa sintética, ya que las levaduras de *Candida* no son flora habitual de la piel.¹

Y como último tipo de éstas se presentó la pustulosis candidósica en una paciente hospitalizada inmunosuprimida con muchas lesiones pustulosas con bordes anulares húmedos en la espalda. Estos casos se asocian frecuentemente con candidemias, siendo la posible vía de entrada cuando se disemina a la piel después de una larga estancia hospitalaria.¹

Otra vez en todos los casos de candidosis cutánea se tipificó mayormente *C. albicans* y en la intertriginosa y en la pustulosis fue la única especie que se encontró, continuando con el predominio de esta especie en los aislados. Y en los 4 aislados analizados de muestra de uñas se tipificaron 4 especies diferentes (Tabla 6) coincidiendo en 2 de las cepas con lo escrito en la literatura donde se

menciona que *C. albicans* y *C. parapsilosis* son las especies más comunes causantes de onicomycosis.⁴⁴

La siguiente variedad de candidosis es la sistémica que aquí se presentó como candidosis del tracto urinario y candidemia teniendo las mismas muestras de orina y de sangre, 7 de cada una, y la mayoría provenientes del Servicio de Pediatría (Tabla 7).

La candidosis del tracto urinario se presenta principalmente en niños como una infección nosocomial por el uso de catéteres urinarios, obstrucción urinaria y procedimientos quirúrgicos en el tracto urinario, pero también se observa en pacientes adultos con corticoterapia, diabetes, embarazo, tratamiento con antibióticos y también puede ser por una candidemia diseminada. Clínicamente se ven placas blanquecinas en el tracto urinario.^{1,5,42, 45}

La candidemia se presenta generalmente en pacientes muy inmunosuprimidos que pasan largas estadías en hospitales y también por cirugías, hemodiálisis e introducción de catéteres, donde en un estudio se demostró que el uso de estos materiales y la falta de apego a las guías de control de infecciones por parte de los trabajadores del hospital han aumentado las infecciones por *C. parapsilosis*. De acuerdo con otro estudio realizado en un hospital de tercer nivel la candidemia alcanzó su máxima incidencia en la década de 1990 y empezó su baja con la introducción al mercado del fluconazol pasando de 0.11 a 0.06%.^{5,42,46,47}

En el caso de candidosis del tracto urinario se identificó *C. albicans* en la mayoría de las muestras y en todos los casos de candidemia se tipificó solamente *C. parapsilosis*, dato que esta de acuerdo con lo mencionado últimamente en la bibliografía, donde se ha encontrado a esta especie como el principal agente de candidemia.⁴⁸

En casos de candidosis miscelánea se presentaron dos de otomicosis, que son raros, ya que por mucho el principal agente etiológico de esta micosis es *Aspergillus* sp. Se puede adquirir como extensión de lesiones de otras partes del cuerpo al tener el principal factor predisponente para la otomicosis y para el agente que es la humedad. En estas 2 muestras de secreción de oído se tipificó a

C. albicans y a *C. parapsilosis*, teniendo como principal agente causal a *C. albicans* (Tabla 6).¹

Y también como único se presentó una candidosis en mucosa nasal con síntomas de estornudo, prurito nasal y congestión principalmente. En esta muestra se tipificó *C. dubliniensis* la cual tiene características muy similares a *C. albicans* que en la literatura se tiene como principal agente causal (Tabla 6).⁴⁹

En la Tabla 8 se señalan las 3 muestras biológicas en las que se aislaron 2 especies de *Candida*, siendo el 2.9% de todas las muestras analizadas. *C. albicans* estuvo presente en estas muestras, lo que no es tan inusual, ya que se han hecho estudios tanto en personas sanas como en pacientes con neoplasias, diabetes y VIH-SIDA y se ha encontrado una frecuencia de colonización de más de una especie de *Candida* hasta en un 44%.^{5,50}

El otro género de levaduras oportunistas que se analizó en este estudio fue *Cryptococcus* causante de la criptococosis cuya principal variedad clínica es del sistema nervioso central que de hecho fue la única que se encontró en este estudio, ya que todas las muestras de criptococosis fueron de LCR a excepción de una muestra de lavado bronquial proveniente de un paciente con criptococosis meníngea ya diagnosticada, cabe recordar que las levaduras y/o basidiosporas llegan en un inicio a los pulmones y de allí se diseminan principalmente al SNC.

En general el LCR fue la muestra biológica que más llegó al Laboratorio de Micología para su análisis, tipificando a *C. neoformans* en todas las muestras positivas para criptococosis, siendo la levadura más tipificada en el estudio (39.6%) (Tablas 4 y 5). Y la mayoría de estas muestras provenían del Servicio de Infectología, debido a que allí se encuentran los pacientes con VIH-SIDA y se remiten estas muestras por protocolo al saber la relación de la criptococosis con este tipo de pacientes.

Al momento de realizar las pruebas de sensibilidad a todas las cepas tipificadas de muestras consecutivas de criptococosis los resultados obtenidos presentaron concordancia con lo esperado, ya que cuando la cepa era resistente a baja concentración de los antimicóticos se hacía sensible a una alta y si era sensible a

baja concentración se mantenía sensible a alta. Se encontraron cambios entre las respuestas de los aislados una vez iniciado el tratamiento en cada paciente:

En un paciente (1683-08) las cepas fueron de dos muestras biológicas diferentes, aún así tuvieron un comportamiento similar, teniendo un cambio en la respuesta con miconazol a 8µg/mL donde el segundo aislado desarrolló resistencia y con ketoconazol a 0.5µg/mL desarrolló sensibilidad, al igual que con fluconazol a 8µg/mL (Tabla 10).

En otro paciente (284-09) sólo hubo cambios con ketoconazol a 0.5µg/mL donde el cuarto aislado adquirió sensibilidad a este y con itraconazol a 0.5µg/mL sucedió lo mismo pero a partir de la segunda cepa (Tabla 11).

Con el paciente 336-09 hubo cambios con el tercer aislamiento consecutivo, ya que con la 5-fluorocitosina a 2µg/mL adquirió sensibilidad, con el ketoconazol a 0.5µg/mL estaba desarrollando sensibilidad y con itraconazol a 0.5µg/mL estaba desarrollando resistencia, porque en estos dos últimos antimicóticos obtuvo una respuesta intermedia (Tabla 12).

Con el paciente 355-09 el segundo aislado se hizo sensible a todos los antimicóticos, en un poco más de un mes, al desarrollar sensibilidad con miconazol a 0.5µg/mL y fluconazol a 8µg/mL, a los cuales la primer cepa era resistente (Tabla 13).

En el paciente 384-09 el único cambio entre las cepas fue con fluconazol a 8µg/mL, ya que al obtener una respuesta intermedia, la segunda estaba desarrollando sensibilidad (Tabla 14).

Con el paciente 672-09 no se obtuvo la respuesta coherente que se venía presentando, debido a que a baja concentración de 5-fluorocitosina la cepa era sensible y a una alta concentración de este antimicótico era resistente y en cuanto a los cambios de respuesta, el segundo aislado se hizo sensible a miconazol a 0.5µg/mL y fluconazol a 8µg/mL (Tabla 15). El resto de los aislados a los cuales se les realizó la prueba de sensibilidad presentaron la misma respuesta invertida a la 5-fluorocitosina que con el este paciente.

En el paciente 913-09 el tercer aislamiento consecutivo se hizo sensible con miconazol a 0.5µg/mL, con ketoconazol a 0.5µg/mL el segundo aislado se hizo

resistente pero el cuarto se volvió otra vez sensible y con fluconazol a 8µg/mL el tercero desarrolló sensibilidad. A excepción de la respuesta a 5-fluorocitosina la cuarta cepa hubiera sido totalmente sensible a un mes del primer aislamiento, igual que con el paciente 355-09 (Tabla 16).

Con el paciente 1002-09 el único cambio que se presentó fue que la tercer cepa generó sensibilidad a ketoconazol a 0.5µg/mL; en tanto que el paciente 1027-09 también su único cambio fue con miconazol a 0.5µg/mL donde el segundo aislamiento se hizo sensible y también hubiera sido totalmente sensible a los 10 días del primer aislamiento a no ser por la respuesta invertida a 5-fluorocitosina (Tablas 17 y 18).

Con los pacientes 1303-09 y 1414-09 no se presentó cambio alguno en las respuestas a los antimicóticos entre la primer y la segunda cepa de cada uno de los pacientes a poco más de un mes y a 11 días respectivamente después del primer aislamiento (Tablas 19 y 20).

En las muestras consecutivas de candidosis se presentaron menos diferencias entre las cepas de cada paciente, teniendo que los aislados de los pacientes 955-09, 1151-09 y 1183-09 no cambiaron su respuesta a los antimicóticos desde el primer aislamiento hasta el último (Tablas 22, 24 y 25).

Las cepas del paciente 910-09 fueron de dos diferentes muestras biológicas, orina y exudado faríngeo, y las respuestas de estos aislados fueron similares sólo habiendo cambios con itraconazol a 4µg/mL y fluconazol a 8µg/mL, donde la cepa de orina fue sensible y la de exudado faríngeo tenía una respuesta intermedia, y con fluconazol a 64µg/mL fue al revés porque la de orina tenía respuesta intermedia y la del exudado faríngeo era sensible. El segundo aislado de exudado faríngeo cambio sus respuestas siendo sensible a todos los antimicóticos excepto a fluconazol a 64µg/mL donde tenía respuesta intermedia y el tercero fue otra vez sensible a esta concentración de fluconazol, finalmente se llegó a una cepa totalmente sensible a los 15 días del primer aislamiento (Tabla 21).

Con el paciente 1037-09 se presentó la misma respuesta inversa a la 5-fluorocitosina en el primer aislamiento pero el segundo aislado fue sensible a ambas concentraciones, así mismo, con miconazol a 8µg/mL y fluconazol a

8µg/mL desarrolló sensibilidad y con itraconazol a 0.5µg/mL el primer aislado estaba desarrollando resistencia y el segundo aislado ya fue resistente (Tabla 23). En todos estos cambios donde las cepas que primero eran resistentes a los antimicóticos y después desarrollaron sensibilidad se presentó el fenómeno de resistencia reversible y fue principalmente con los azoles y más a baja concentración de éstos; también hubo 3 casos en los que se presentó con la 5-fluorocitosina, 2 de criptococosis (336-09 y 672-09) y 1 de candidosis (1037-09) (Tablas 12, 15 y 23).

En algunos aislados de criptococosis (672-09, 913-09, 1002-09, 1027-09, 1303-09, 1414-09) donde se presentó la respuesta inversa a la esperada tal vez se deba a la presencia de cepas con resistencia parcial, donde la cepa es sensible a bajas concentraciones pero resistente a alta concentración (Tablas 15-20).

El que las cepas hayan desarrollado resistencia en cortos periodos de tiempo habla de que las cepas puedan ser heteroresistentes y también por una posible resistencia inducible, pero esto no se puede comprobar porque la resistencia heterogénea no puede ser determinada por este método y para comprobar la resistencia parcial es necesario saber el tratamiento que se administró a cada paciente.

Por otra parte, al analizar las respuestas de cada antimicótico la mayoría de las cepas de *C. neoformans* y *Candida* fueron sensibles a la 5-fluorocitosina, pero también se presentó resistencia en varias cepas de *C. neoformans* (50.0%) y de *Candida* al menos una de cada especie fue resistente, excepto *C. dubliniensis* y *C. tropicalis*. Esto indica que es una resistencia intrínseca pues en México no hay tal antimicótico y por lo tanto se puede suponer que estas cepas nunca habían tenido contacto con la 5-fluorocitosina (Tablas 26, 27, 31, 32). Los datos son diferentes a los reportados en la bibliografía, donde la especie más resistente es *C. albicans* con un 22% y las demás especies son generalmente sensibles al igual que *C. neoformans* en un 98-99%, ya que en este estudio *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. neoformans* fueron las especies con más resistencia a este antimicótico hasta en un 60.0%.¹⁶

En el caso de la anfotericina B en general todas las cepas fueron sensibles como se sabe, con excepción de una cepa de *C. neoformans* (2.4%) resistente a ambas concentraciones; dos de *C. parapsilosis* (16.7%), una de *C. dubliniensis* (50.0%) y una de *C. krusei* (20.0%) resistentes a baja concentración; una de *C. albicans* (2.4%) dio respuesta intermedia a baja concentración y una de *C. glabrata* (33.3%) y una de *C. krusei* (20.0%) dieron respuesta intermedia a alta concentración. Es importante porque este antimicótico es el tratamiento de elección para la criptococosis y candidosis sistémica y el de rescate para las candidosis que no ceden a azoles y se está observando que ya hay cepas que empiezan a desarrollar resistencia a baja concentración (Tablas 26, 27, 28, 31).^{51,52,53}

Con los azoles se vio un comportamiento muy parecido en las cepas de *C. neoformans* y de *Candida*, casi todas fueron sensibles a los azoles pero a concentración alta, lo que posiblemente habla de las consecuencias del tratamiento profiláctico irracional que se hace con este grupo de antimicóticos, por lo que es necesario administrarlos a altas concentraciones para una buena respuesta terapéutica, por lo menos *in vitro*. (Tablas 26-32).

El miconazol presentó mayor sensibilidad a alta concentración en *C. neoformans* (95.2%) y *C. glabrata* (100%) y mayor resistencia a alta concentración en *C. parapsilosis* (8.3%) y *C. krusei* (20.0%). En el ketoconazol las más sensibles a alta concentración fueron de *C. parapsilosis* (100%), *C. glabrata* (100%) y *C. krusei* (100%) y las más resistentes también a alta concentración fueron *C. albicans* (7.3%), *C. dubliniensis* (50.0%) y *C. tropicalis* (100%) (Tablas 26-32). Estos datos están de acuerdo con un estudio que muestra que estas especies de *Candida* presentan alta resistencia al ketoconazol, siendo *C. albicans* la de menor resistencia con un 50%.⁵⁴

Para el itraconazol *C. krusei* (100%) y *C. parapsilosis* (100%) fueron las cepas más sensibles a alta concentración y *C. albicans* (9.8%), *C. glabrata* (33.3%) y *C. tropicalis* (100%) fueron las más resistentes a alta concentración, pero en un estudio realizado con cepas de *Candida* durante 10 años menciona que las especies más sensibles a este antimicótico son *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*.⁵³

Finalmente para fluconazol *C. parapsilosis* (100%) y *C. dubliniensis* (100%) fueron las más sensibles a alta concentración y *C. albicans* (4.9%), *C. krusei* (20.0%), *C. glabrata* (33.3%) y *C. tropicalis* (100%) fueron las resistentes a alta concentración (Tablas 27-32). En el mismo estudio se mencionó que las especies más sensibles fueron *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, teniendo coincidencia sólo con la última especie.⁵³

En la bibliografía se encontraron otros estudios con características similares a nuestro trabajo: Carrillo et. al.⁵⁵ trabajando con cepas de *C. neoformans* de pacientes hospitalizados de Barcelona y Almería; Archibald et. al.⁵⁶ con aislados clínicos de criptococosis de Tailandia, Malawi y Estados Unidos; Ritcher et. al.⁵⁷ con levaduras causantes de vulvovaginitis de Iowa; St-Germain et. al.⁵⁸ con cepas de candidemia de Québec; Blanco et. al.⁵⁹ con cepas de *C. glabrata* de España; Ozçelik et. al.⁶⁰ con aislados clínicos de Turquía; Sánchez-Vargas et. al.⁶¹ con cepas de candidosis oral de pacientes mexicanos con VIH-SIDA; Alexander et. al.⁶² de Carolina del Norte; Carrilo-Muñoz et. al.⁶³ de Barcelona y Pfaller et. al.⁶⁴ de Iowa, Ohio y Texas. Con estos datos se realizó una comparación de los resultados de este trabajo que a continuación se presenta:

Tabla 33. Comparación de resultados de *C. neoformans*.

Antimicótico	%S		
	Estudio propio	Carrillo et. al. ⁵⁵	Archibald et. al. ⁵⁶
5FC	59.5	42.8	12.0
AB	97.6	90.5	100
FLU	97.6	100	90.0
ITR	97.6	100	100
KET	95.2	100	100

En esta tabla se puede ver que hay discrepancia con la 5-fluorocitosina donde los tres números son completamente diferentes y tal vez la mayor sensibilidad obtenida haya sido porque estas cepas nunca habían estado en contacto con este antifúngico. En cuanto a los demás resultados hay una gran concordancia con ambos estudios, teniendo como mayor diferencia el ketoconazol.

Tabla 34. Comparación de resultados de *C. albicans*.

Antimicótico	%S							
	Estudio propio	Ritcher et. al. ⁵⁷	St-Germain et. al. ⁵⁸	Blanco et. al. ⁵⁹	Ozçelik et. al. ⁶⁰	Sánchez-Vargas et. al. ⁶¹	Alexander et. al. ⁶²	Carrilo-Muñoz et. al. ⁶³
5FC	97.6	96.7	96.9	-	95.5	-	97.0	-
AB	100	-	100	-	100	98.5	-	-
FLU	75.6	100	99.4	100	97.7	91.9	95.0	-
ITR	78.0	99.5	99.0	94.0	-	70.6	94.0	-
KET	80.5	100	-	100	100	71.9	-	90.0
MCZ	90.2	100	-	-	-	89.0	-	82.0

Todos los resultados de la 5-fluorocitosina y la anfotericina B para *C. albicans* fueron prácticamente iguales, mientras que para el fluconazol sí hay diferencia al ver que el 75.6% obtenido en este estudio esta muy por debajo de todos los demás que entre ellos sí son semejantes, pudiendo ser porque este es el azol que se usa más como profilaxis en este país causando ya un importante desarrollo de resistencia. Con los demás azoles no hay tanta diferencia, pero cabe resaltar la similitud de los datos aquí obtenidos con los de la sexta columna, ya que ese estudio se realizó también con aislados clínicos de México.

Tabla 35. Comparación de resultados de *C. parapsilosis*.

Antimicótico	%S							
	Estudio propio	Ritcher et. al. ⁵⁷	St-Germain et. al. ⁵⁸	Blanco et. al. ⁵⁹	Ozçelik et. al. ⁶⁰	Sánchez-Vargas et. al. ⁶¹	Alexander et. al. ⁶²	Carrilo-Muñoz et. al. ⁶³
5FC	100	100	97.7	-	100	-	100	-
AB	100	-	100	-	100	50.0	-	-
FLU	100	96.7	97.7	100	100	100	97.0	-
ITR	100	36.7	69.8	100	-	0.0	84.0	-
KET	100	100	-	100	100	100	-	100
MCZ	91.7	100	-	-	-	50.0	-	100

Los porcentajes de la 5-fluorocitosina, el fluconazol y el ketoconazol son cercanos o iguales. Pero con los demás antifúngicos hay datos muy dispares, como en la anfotericina B donde se menciona un 50.0% contrario a todos los demás, con el itraconazol hay datos mucho más variados al haber desde un 0.0% hasta un 100% y con el miconazol otra vez se presenta un 50.0%; notándose que los valores más alejados son del mismo estudio de cepas mexicanas, sucediendo completamente

lo contrario que con las cepas de *C. albicans*. Aún así, los datos de este estudio coincidieron con la mayoría de los demás.

Tabla 36. Comparación de resultados de *C. krusei*.

Antimicótico	%S					
	Estudio propio	Ritcher et. al. ⁵⁷	St-Germain et. al. ⁵⁸	Blanco et. al. ⁵⁹	Alexander et. al. ⁶⁰	Carrilo-Muñoz et. al. ⁶³
5FC	40.0	16.7	0.0	-	0.0	-
AB	80.0	-	100	-	-	-
FLU	80.0	8.3	0.0	0.0	0.0	-
ITR	100	8.4	0.0	25.0	0.0	-
KET	100	100	-	100	-	37.5
MCZ	80.0	100	-	-	-	25.0

C. krusei fue una de las especies que más diferencias presentó y no sólo con los datos aquí presentados sino también entre los demás estudios. Con la 5-fluorocitosina no coincide con ninguno al ser el más alto; con la anfotericina B es cercano al único valor a comparar; con el fluconazol también hay mucha diferencia, además de ser el dato más importante por el alto porcentaje de sensibilidad obtenido a pesar de la resistencia intrínseca ya sabida; lo mismo sucedió con el itraconazol al tener la mayor sensibilidad; con el ketoconazol si se encontraron dos igualdades y con el miconazol hubo un dato cercano y uno alejado.

Tabla 37. Comparación de resultados de *C. glabrata*.

Antimicótico	%S							
	Estudio propio	Ritcher et. al. ⁵⁷	St-Germain et. al. ⁵⁸	Blanco et. al. ⁵⁹	Ozçelik et. al. ⁶⁰	Sánchez-Vargas et. al. ⁶¹	Alexander et. al. ⁶²	Carrilo-Muñoz et. al. ⁶³
5FC	66.7	100	100	-	85.7	-	95.0	-
AB	66.7	-	100	-	100	100	-	-
FLU	66.7	33.3	24.4	38.0	85.7	62.9	50.0	-
ITR	66.7	0.0	2.6	3.0	-	28.6	3.0	-
KET	100	100	-	94.0	100	54.3	-	26.7
MCZ	100	100	-	-	-	60.0	-	93.3

Otra de las especies con más variedad de datos con respecto a los otros estudios fue *C. glabrata* al tener los valores más bajos en la 5-fluorocitosina y la

anfotericina B; con el mismo porcentaje en el fluconazol el dato más parecido fue otra vez el de la sexta columna habiendo sólo un dato más arriba y todos los demás por debajo; con el itraconazol el mismo valor fue el más alto en comparación con los demás de hasta un 0.0% y en el ketoconazol y el miconazol si hubo datos iguales aunque no dejó de presentarse la diversidad.

Tabla 38. Comparación de resultados de *C. dubliniensis*.

Antimicótico	%S		
	Estudio propio	St-Germain et. al. ⁵⁸	Pfaller et. al. ⁶⁴
5FC	100	100	100
AB	100	100	-
FLU	100	100	-
ITR	50.0	100	-
KET	0.0	-	-
MCZ	100	-	-

En este caso no se encontraron muchos datos para analizar, pero con los pocos valores presentados se nota una buena correlación, la única diferencia es con el itraconazol y el porcentaje e ketoconazol no se pudo comparar.

Tabla 39. Comparación de resultados de *C. tropicalis*.

Antimicótico	%S							
	Estudio propio	Ritcher et. al. ⁵⁷	St-Germain et. al. ⁵⁸	Blanco et. al. ⁵⁹	Ozçelik et. al. ⁶⁰	Sánchez-Vargas et. al. ⁶¹	Alexander et. al. ⁶²	Carrilo-Muñoz et. al. ⁶³
5FC	100	87.5	90.5	-	83.3	-	97.0	-
AB	100	-	100	-	100	90.9	-	-
FLU	0.0	100	95.2	100	83.3	72.7	94.0	-
ITR	0.0	62.5	71.4	82.0	-	36.4	73.0	-
KET	0.0	100	-	100	100	72.7	-	76.9
MCZ	100	100	-	-	-	27.3	-	42.3

Por último con *C. tropicalis* hubo datos semejantes como con la 5-fluorocitosina y la anfotericina B; con el fluconazol, el itraconazol y el ketoconazol todos los valores fueron completamente diferentes pero entre los estudios sí se presentaron números cercanos y con el miconazol aunque hay datos muy diferentes también hay uno igual.

Además en la comparación de los datos obtenidos en este trabajo con los de otros estudios hay que tomar en cuenta las condiciones de los estudios, en especial si los pacientes habían tenido tratamiento previo con algún antimicótico y también hay que tomar en cuenta los lugares en donde se realizaron los estudios por el alcance que se tenga a estos antimicóticos. Cabe mencionar que los resultados obtenidos de las cepas de *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis* y *C. tropicalis* no son tan confiables porque de estas cepas no se tuvieron más aislados necesarios para poder tener datos comparativos.

CONCLUSIONES

- Al tipificar las cepas aisladas de las muestras biológicas que se estudiaron, la especie que más se identificó fue *C. albicans* con 64.1% del total de las especies de *Candida* y *C. neoformans* fue la única especie que se identificó en todos los aislados de *Cryptococcus* en LCR.
- *C. neoformans* independientemente de la resistencia intrínseca a la 5-fluorocitosina, continúa siendo sensible a todos los antimicóticos analizados pero a alta concentración porque las cepas de esta especie ya están desarrollando una notoria resistencia a los antimicóticos a baja concentración, siendo la más alta a miconazol pero la más importante a fluconazol porque este es el segundo antimicótico utilizado en el tratamiento de la criptococosis.
- Con *C. albicans* se muestra poca resistencia a los antimicóticos, ya que la más alta fue al miconazol y este es un antimicótico que prácticamente no se usa y sólo para casos de candidosis superficiales en forma tópica. Lo que es de resaltar es que fueron las que presentaron más respuesta intermedia para los azoles desarrollando resistencia y el valor más alto fue en el fluconazol que es el antimicótico que se usa comúnmente como profilaxis, lo que debe ser una alerta porque esta es la especie que se aísla con más frecuencia de las muestras biológicas, además de ser la principal levadura que se encuentra como flora habitual.
- Las cepas de *C. parapsilosis* fueron completamente sensibles a todos los antimicóticos a alta concentración, excepto al miconazol, otra resistencia marcada fue a la del ketoconazol a baja concentración, que también es de importancia al ser uno de los principales antimicóticos de tratamiento y obviamente de profilaxis.
- El comportamiento de las cepas de *C. krusei* fue un poco diferente, porque las cepas fueron totalmente sensibles al ketoconazol y al itraconazol a alta concentración. Contrario a lo que se sabe en cuanto a la resistencia

intrínseca al fluconazol, la minoría de estas cepas la presentó y no el 100% que se esperaba obtener.

- *C. glabrata* fue completamente sensible a alta concentración de miconazol y ketoconazol. Pocas cepas fueron resistentes al itraconazol y al fluconazol, aunque se esperaba un valor más alto por la misma razón que con la especie anterior.
- Las cepas de *C. dubliniensis* resultaron con respuesta intermedia al itraconazol y al ketoconazol y resistentes al miconazol. Esto contrario a lo que se observó con la cepas de *C. albicans* al ser ésta última más sensible al itraconazol y al ketoconazol y menos al miconazol.
- La única cepa de *C. tropicalis* fue completamente sensible a la 5-fluorocitosina y a la anfotericina B, resistente al itraconazol, al ketoconazol y al fluconazol y a baja concentración del miconazol.
- Es importante analizar y mejorar las medidas profilácticas que se les dan a los pacientes porque éstas son las principales causas del desarrollo de resistencia a los antimicóticos y tienen una gran influencia en el éxito del tratamiento, también es necesario que las pruebas de sensibilidad se realicen de manera rutinaria para tener una idea del posible tratamiento que se le pueda administrar al paciente. Así como realizar más estudios en este tema para saber el comportamiento de las levaduras frente a los antifúngicos y así proporcionar un mejor y más efectivo tratamiento al paciente y no seguir contribuyendo al desarrollo de resistencia a los antimicóticos manejándolos irracionalmente. Sería importante tener acceso a los expedientes de los pacientes para conocer el tratamiento que se les está dando al momento de analizar los datos y hacer los análisis comparativos correspondientes. También se deben realizar estudios para analizar específicamente los fenómenos de resistencia reversible y resistencia heterogénea que se observaron en este estudio y de los cuales aún falta mucho por saber encontrándose pocos estudios y referencias en la bibliografía, porque como ya se observó son de mucho interés al influir directamente en la respuesta favorable a los tratamientos de estas micosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonifaz A. Micología médica básica. 3ra ed. Ed. McGrawHill. D.F., México, 2009.
2. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20:133-163.
3. Li L, Redding S, Dongari-Babtzoglou A. *Candida glabrata*: an emerging oral opportunistic pathogen. J Dent Res 2007; 86:204-215.
4. Bodey GP; Mardani M, Hanna HA, Boktour M, Abbas J, Girgawy E, Hachem RY, Kontoyianis DP, Raad II. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. Am J Med 2000; 112:380-385.
5. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. Clinical Mycology. Ed. Elsevier Science. Pennsylvania, USA, 2003.
6. Bonifaz A, Araiza SJ, De-Pablo P. CHROMagar-*Candida*. Experiencia en la identificación presuntiva de levaduras oportunistas de candidosis oral en pacientes inmunosuprimidos. Bioquímica 1998; 23:794-800.
7. Juárez-Reyes K, Araiza J, Bonifaz A. Formación de clamidoconidios de *Candida albicans* y *Candida dubliniensis* en diferentes medios líquidos y condiciones de incubación. Rev Mex Micol 2007; 25:23-29.
8. Thomas CJ. Triazole therapy for mucocutaneous candidiasis in HIV-infected patients. J Assoc Nurses AIDS Care 1998; 9:36-44.
9. Heitman J. molecular principles of fungal pathogenesis. ASM Press. Washington, USA, 2006.
10. Waters L, Nelson M. Cryptococcal disease and HIV Infection. Expert Opin Pharmacother 2005; 6:2633-2644.
11. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 2006; 20:507-544.
12. Bonifaz A, Garibay C. Estudio comparativo del diagnóstico micológico de criptococosis meníngea. Lab-acta 1991; 2:31-35.

13. Martín-Mazuelos E, Valverde-Conde A. Criptococosis: diagnóstico microbiológico y estudio de la sensibilidad *in vitro*. http://www.seimc.org/control/revi_mico/cripto.htm
14. Bonifaz A, Flores-Romero MP, Araiza J. Criptococosis y su diagnóstico de laboratorio. *Lab-acta* 1996; 8:37-43.
15. <http://www.zct-berlin.de/struktur/azolstruk.html>
16. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 171-179.
17. Sanglard D. Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in yeast. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 462-70.
18. Hardman J. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. McGraw-Hill. New York, USA, 2001.
19. <http://www.ganfyd.org/index.php?title=Amphotericin>
20. <http://www.netdrugs.info/dci/anfote.shtml>
21. <http://www.zct-berlin.de/struktur/azolstruk.html>
22. <http://www.zct-berlin.de/struktur/azolstruk.html>
23. <http://www.zct-berlin.de/struktur/azolstruk.html>
24. Graybill J. Resistencia a los medicamentos antifúngicos. Mecanismos de acción y su impacto en la práctica clínica. <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Cursos/Micosis2003/3/3613>
25. Perea S, Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1073-1080.
26. Calvet HM, Yeaman MR, Filler SG. Reversible fluconazole resistance in *Candida albicans*: a potencial in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 535-539.
27. Marr KA, Lyons CN, Rustad T, Bowden RA, White TC. Rapid, Transient fluconazole resistance in *Candida albicans* is associated with increased mRNA levels of *CDR*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2584-2589.

28. Vanden H. Mechanisms of antifungal resistance. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 44-49.
29. Mondon P, Petter R, Amalfitano G, Luzzati R, Concia E, Polacheck I, Kwon-Chung KJ. Heteroresistance to fluconazole and voriconazole in *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1856-1861.
30. Yamazumi T, Pfaller MA, Messer SA, Houston AK, Boyken L, Hollis RJ, Furuta I, Jones RN. Characterization of heteroresistance to fluconazole among clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 267-272.
31. Marr KA, Lyons CN, Ha K, Rustad TR, White TC. Inducible azole resistance associated with a heterogeneous phenotype in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 52-59.
32. Boker DJ, Swidells S, Rinaldi MG. Fluconazole-resistance *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1993; 17:1018-1021.
33. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39:1-8.
34. National Committee for Clinical and Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility of yeasts. Approved standard M27-A2. National Committee for Clinical and Laboratory Standards, Wayne, PA, 2002.
35. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: technical advances and potential clinical applications. *Clin Infect Dis* 1997; 24:776-784.
36. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturdevi J, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, Gosey LL, Odds FC, Rinaldi MG, Sheehan DJ, Warnock DW. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:643-658.
37. Monografía FUNGITEST[®] de BIO-RAD[®].

38. Buitrón García R, Romero Cabello R, Cruz Talonia F, Bonifaz A, Zamara F. Estudio de especies *Candida* no-*albicans* y su relación con candidosis vulvovaginal recurrente. Ginecol Obstet Méx 2002; 70:431-436.
39. Nelson RD, Shibata N, Podzorski RP, Herron MJ. *Candida* mannan: chemistry, suppression of cell-mediated immunity; and possible mechanisms of action. Clin Microbiol Rev 1991; 4:1.
40. Wu T, Wright K, Hurst SF, Morrison CJ. Enhances extracellular production of aspartyl proteinase, a virulence factor, by *Candida albicans* isolates following growth in subinhibitory concentrations of fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1200.
41. Schaller M, Schackert C, Korting HC. Invasion of *Candida albicans* correlates with expression of secreted aspartic proteinases during experimental infection of human epidermis. J Invest Dermatol 2000; 114:712.
42. Rippon, J. Tratado de Micología Médica. 3ra. ed. Ed. Interamericana McGraw-Hill. México, 1990.
43. Geiger AM, Foxman B, Gillespie BW. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students. Am J Public Health 1995; 85:1146.
44. Haneke E, Roseeuw D. The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. Int J Dermatol 1999; 38:7.
45. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. Crit Care Med 1999; 27:887.
46. Levin AS, Costa SF, Mussi NS. *Candida* parapsilosis fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30:243.
47. Baran J Jr, Muckatira B, Khatib R. Candidemia before and during fluconazole era: prevalence, type of species and approach to treatment in a tertiary care community hospital. Scand J Infect Dis 2001; 33:137.

48. Horasan ES, Ersöz G, Göksu M, Otag F, Oner Kurt A, Karaçorlu S, Kaya A. Increase in *Candida parapsilosis* fungemia in critical care units: A 6-years study. *Mycopathologia* 2010.
49. Wiszniewska M, Swierczyńska-Machura D, Cezary P, Walusiak-Skorupa J. Fungal allergy among art conservators: prevalence, risk factors and clinical symptoms. *Med Pr* 2010; 61(2):133-41.
50. Leung WK, Dassanayake RS, Yau JY. Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of *Candida* species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2219.
51. Arredondo-García JL, Amábile-Cuevas CF and the RedMic2 Study Group. Susceptibility of Mexican isolates of yeasts and moulds to amphotericin B and triazole antifungals. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3:398-401.
52. Bruder-Nascimento A, Camargo CH, Sugizaki MF, Sadatsune T, Montelli AC, Mondelli AL, Bagagli E. Species distribution and susceptibility profile of *Candida* species in a Brazilian public tertiary hospital. *MC Res Notes* 2010; 3:1.
53. Labbé AC, Pépin J, Patiño C, Castonguay S, Restieri C, Laverdiere M. A single-centre 10-year experience with *Candida* bloodstream infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009; 20:45-50.
54. Nguyen MH, Yu CY. Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant *Candida* isolates: in-vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 42:253-6.
55. Carrillo Muñoz AJ, Tur C, Estivill D, Montsant L, Carceller A, Hernández-Molina JM, Torres Rodríguez JM. In vitro resistance to fluconazole and itraconazole in clinical isolates of *Candida* spp and *Cryptococcus neoformans*. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14:50-4.
56. Archibald, LK, Touhy MJ, Wilson DA, Nwanyanwu O, Kazembe PN, Tansuphasawadikul S, Eampokalap B, Chaovavanich A, Reller LB, Jarvis WR, Hall GS, Procop GW. Antifungal susceptibilities of *Cryptococcus neoformans*.

http://findarticles.com/p/articles/mi_m0GVK/is_1_10/ai_112409765/pg_3/?tag=content;col1.

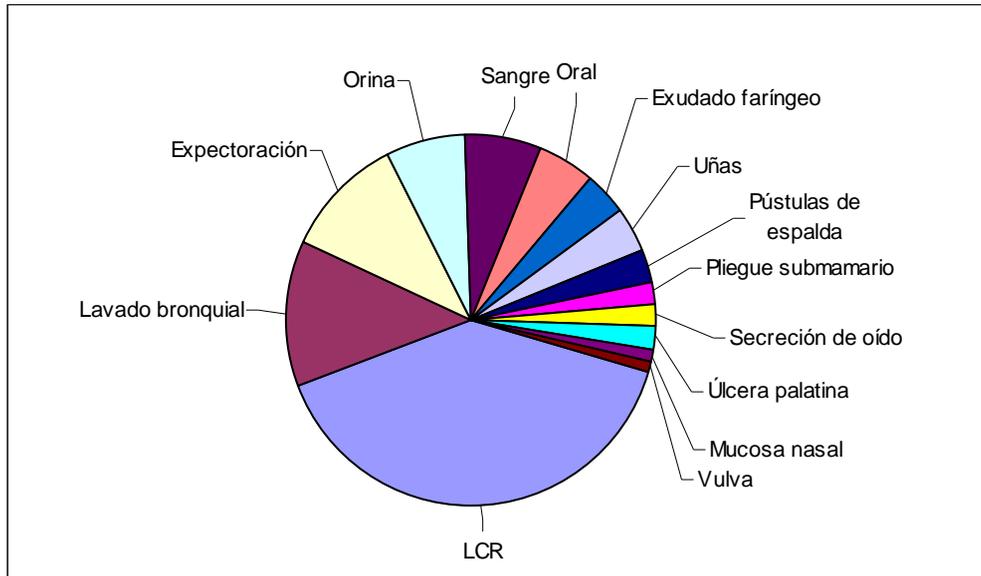
57. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2155-62.
58. St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, René P, Bourgault AM, Lemieux C, Libman M. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream *Candida* isolates in Quebec: Report on 453 cases between 2003 and 2005. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19:55-62.
59. Blanco MT, Cañadas J, García-Martos P, Marín P, García-Tapia A, Rodríguez J. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole and voriconazole against *Candida glabrata*. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22:139-43.
60. Özçelik B, Kaynak F, Cesur S, Sipahi B, Sultan N. In vitro activities of voriconazole as a triazole derivative and caspofungin as an echinocandin were compared with those of some antifungal agents against *Candida* species isolated from clinical specimens. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60:302-4.
61. Sánchez-Vargas LO, Ortiz-López NG, Villar M, Moragues MD, Aguirre JM, Cashat-Cruz M, Lopez-Ribot JL, Gaitán-Cepeda LA, Quindós G. Point prevalence, microbiology and antifungal susceptibility patterns of oral *Candida* isolates colonizing or infecting Mexican HIV/AIDS patients and healthy persons. *Rev Iberoam Micol* 2005;22:83-92.
62. Alexander BD, Byrne TC, Smith KL, Hanson KE, Anstrom KJ, Perfect JR, Reller LB. Comparative evaluation of Etest and sensititre yeastone panels against the Clinical and Laboratory Standards Institute M27-A2 reference broth microdilution method for testing *Candida* susceptibility to seven antifungal agents. *J Clin Microbiol* 2007; 45:698-706.
63. Carrilo-Muñoz AJ, Tur C, Torres J. In-vitro antifungal activity of sertaconazole, bifonazole, ketoconazole, and miconazole against yeasts of the *Candida* genus. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:815-9.

64. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing amphotericin B, flucytosine, and voriconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3522-8.

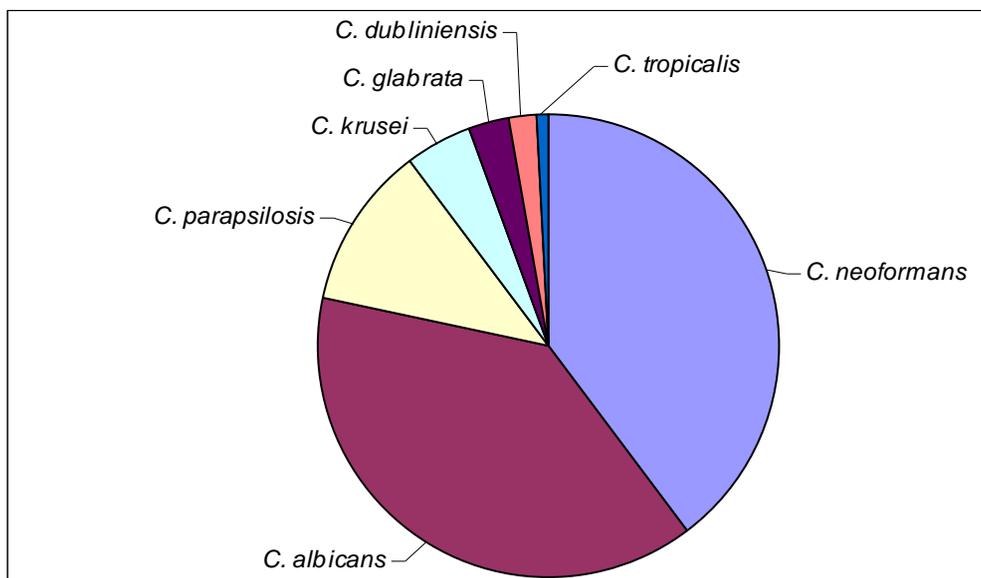
APÉNDICE

Gráficas de las muestras biológicas analizadas y sus tipificaciones:

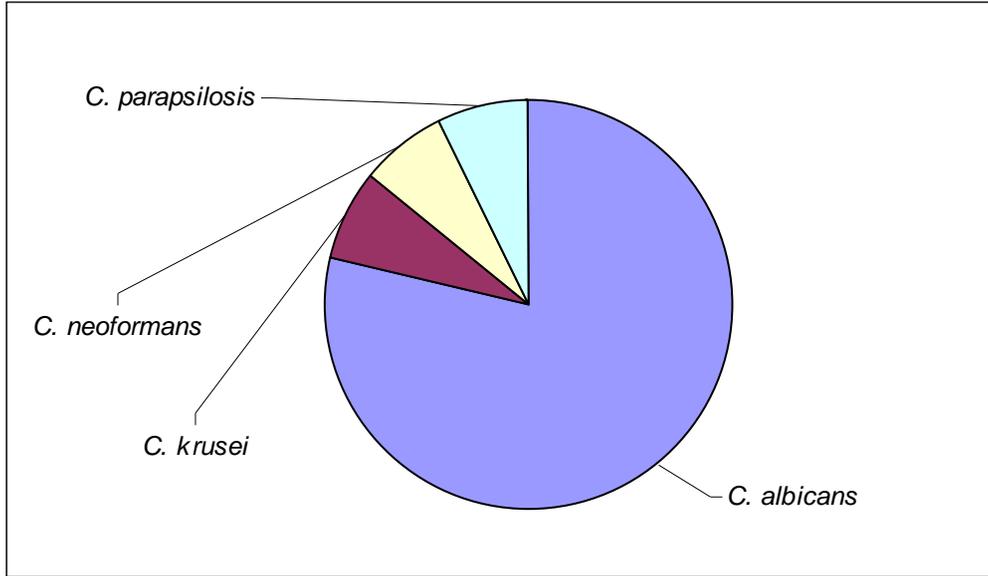
Gráfica 1. Muestras biológicas analizadas.



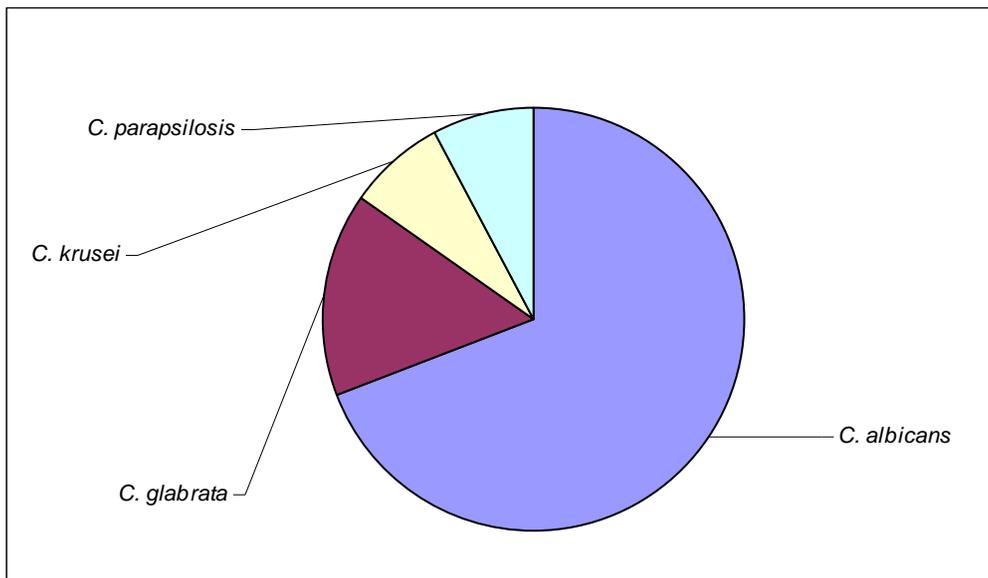
Gráfica 2. Distribución de las cepas aisladas.



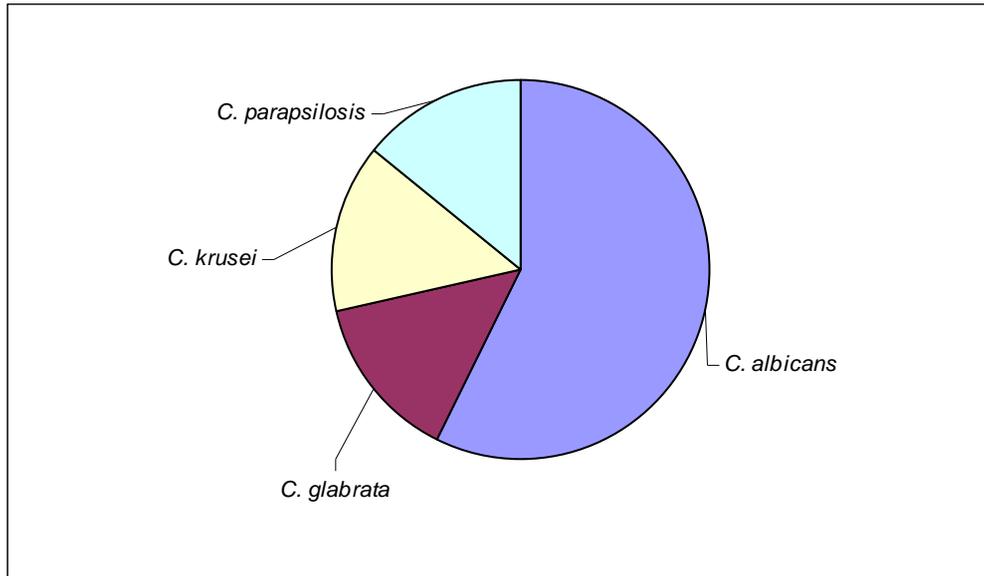
Gráfica 3. Distribución de especies tipificadas en lavado bronquial.



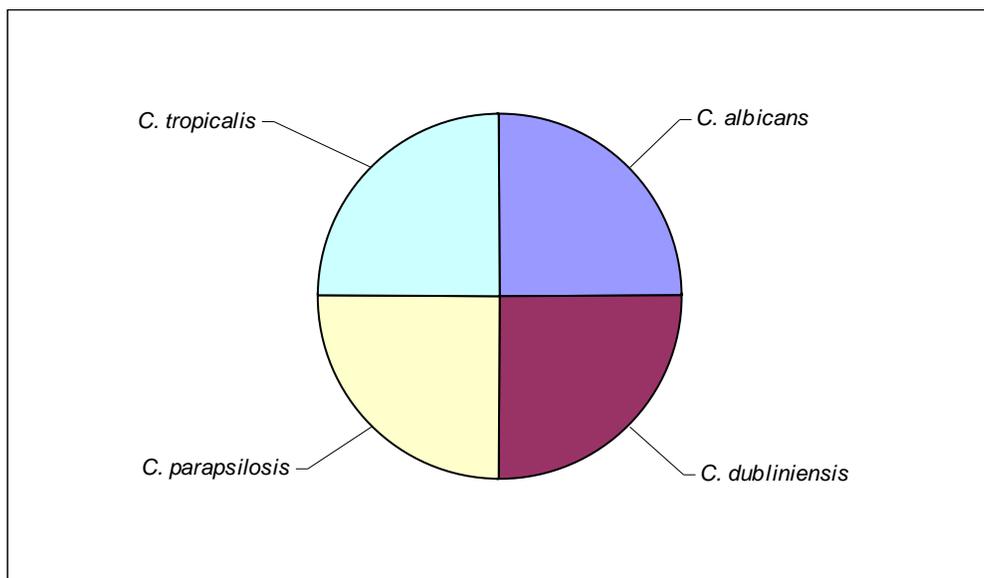
Gráfica 4. Distribución de especies tipificadas en expectoración.



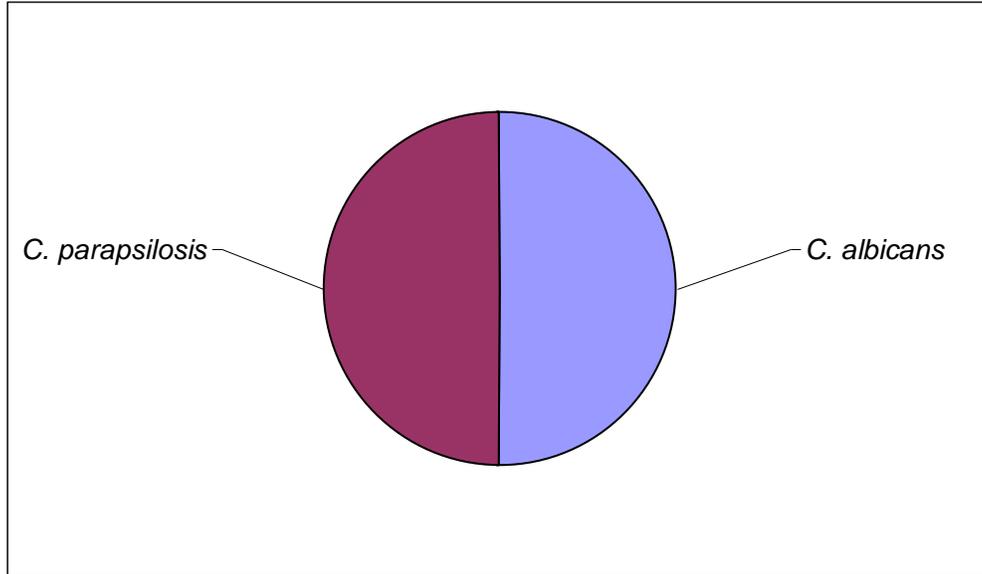
Gráfica 5. Distribución de especies tipificadas en orina.



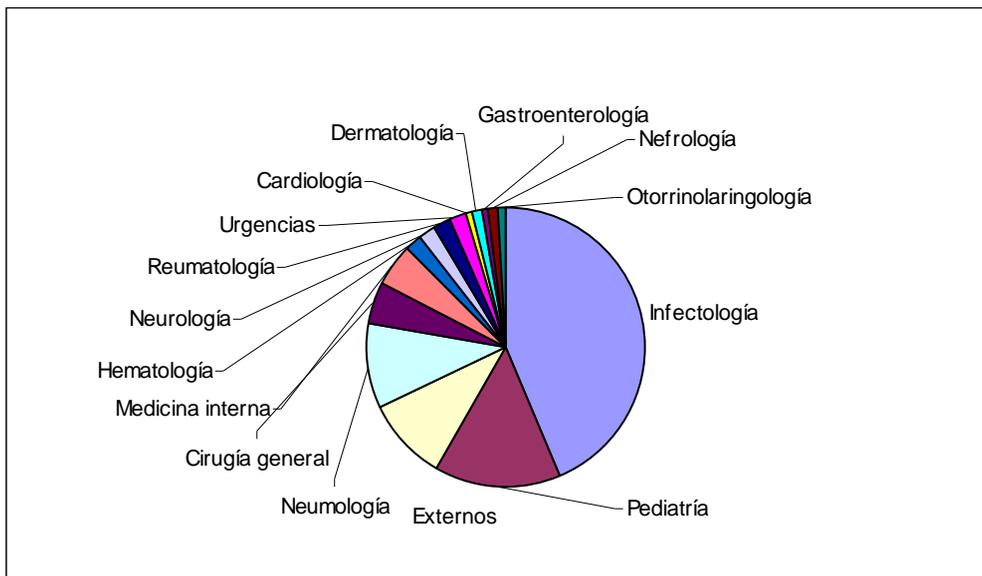
Gráfica 6. Distribución de especies tipificadas en uñas.



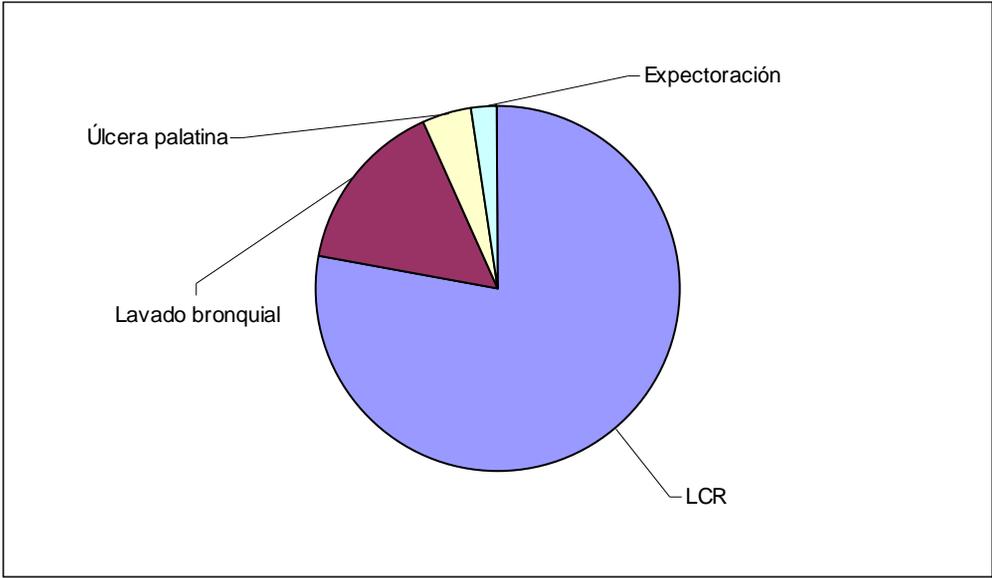
Gráfica 7. Distribución de especies tipificadas en secreción de oído.



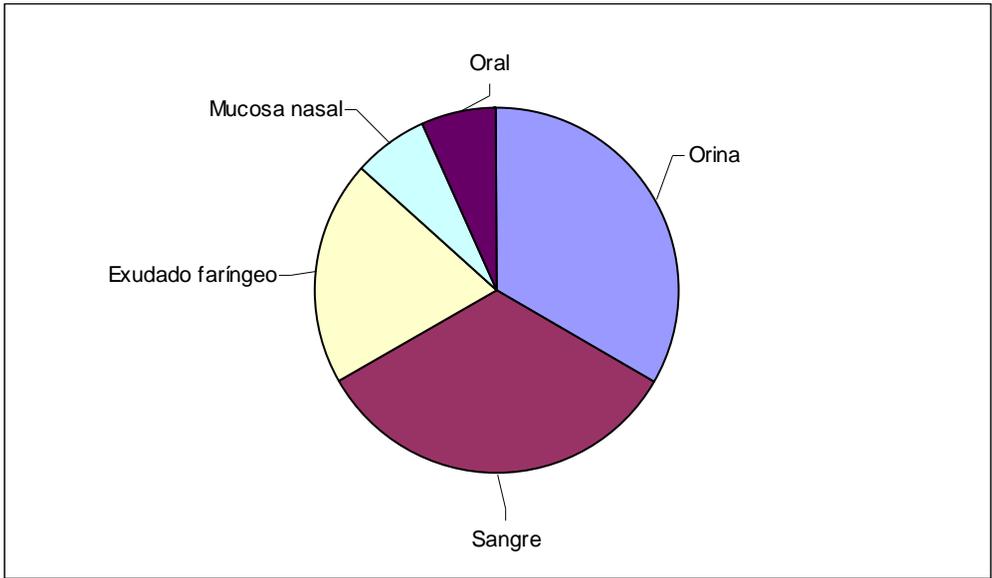
Gráfica 8. Distribución de Servicios de los que provienen las muestras biológicas.



Gráfica 9. Distribución de muestras biológicas provenientes del Servicio de Infectología.



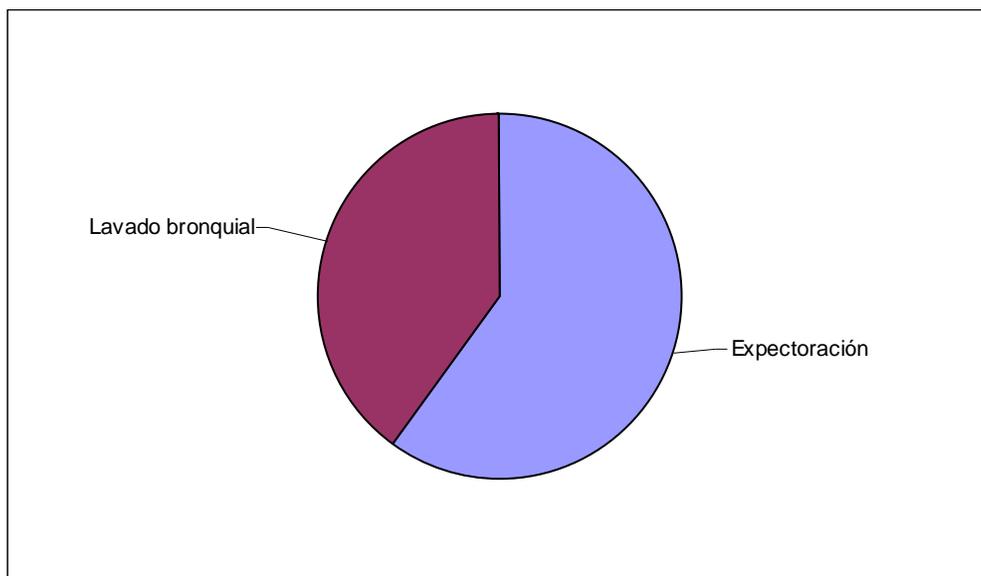
Gráfica 10. Distribución de muestras biológicas provenientes del Servicio de Pediatría.



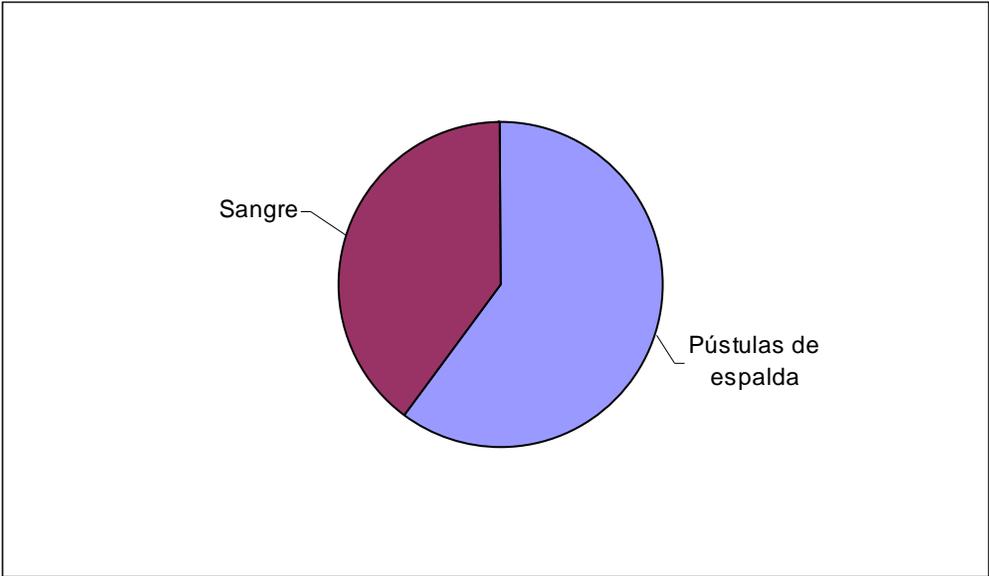
Gráfica 11. Distribución de muestras biológicas provenientes de pacientes externos.



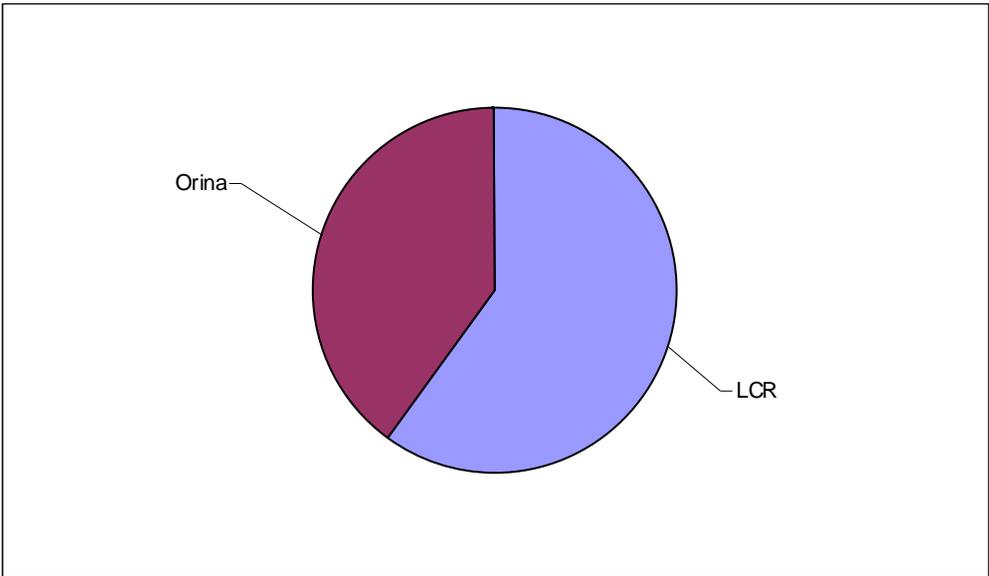
Gráfica 12. Distribución de muestras biológicas provenientes del Servicio de Neumología.



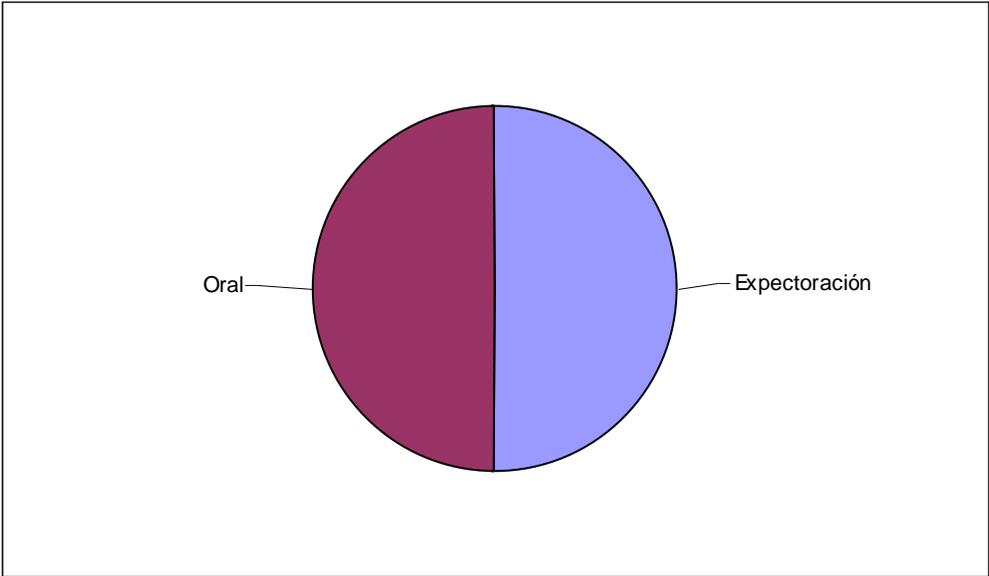
Gráfica 13. Distribución de muestras biológicas provenientes del Servicio de Cirugía General.



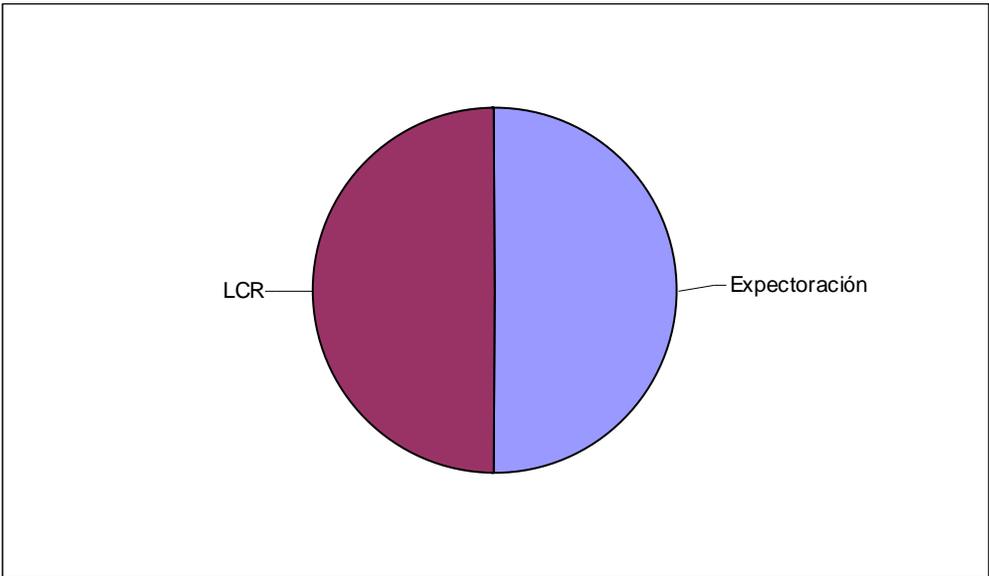
Gráfica 14. Distribución de muestras biológicas provenientes del Servicio de Medicina Interna.



Gráfica 15. Distribución de muestras biológicas provenientes del Servicio de Hematología.



Gráfica 16. Distribución de muestras biológicas provenientes del Servicio de Urgencias.



Ejemplos de lectura e interpretación de las placas de sensibilidad FUNFITEST™:



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 S	AB8 S	Cepa inhibida por anfotericina B
MCZ0.5 R	MCZ8 S	Cepa dosis dependiente a miconazol
KET0.5 I	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 I	ITR4 S	Cepa dosis dependiente a itraconazol
FLU8 S	FLU64 S	Cepa inhibida por fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 R	5FC32 S	Cepa dosis dependiente a 5-fluorocitosina
AB2 R	AB8 S	Cepa dosis dependiente a anfotericina B
MCZ0.5 R	MCZ8 S	Cepa dosis dependiente a miconazol
KET0.5 R	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 S	Cepa dosis dependiente a itraconazol
FLU8 R	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 R	5FC32 S	Cepa dosis dependiente a 5-fluorocitosina
AB2 R	AB8 S	Cepa dosis dependiente a anfotericina B
MCZ0.5 R	MCZ8 S	Cepa dosis dependiente a miconazol
KET0.5 R	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 S	Cepa dosis dependiente a itraconazol
FLU8 R	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 I	AB8 I	Cepa dosis dependiente a anfotericina B
MCZ0.5 S	MCZ8 S	Cepa inhibida por miconazol
KET0.5 I	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 I	ITR4 S	Cepa dosis dependiente a itraconazol
FLU8 I	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 S	AB8 S	Cepa inhibida por anfotericina B
MCZ0.5 S	MCZ8 S	Cepa inhibida por miconazol
KET0.5 S	KET4 S	Cepa inhibida por ketoconazol
ITR0.5 S	ITR4 S	Cepa inhibida por itraconazol
FLU8 S	FLU64 S	Cepa inhibida por fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 I	AB8 I	Cepa dosis dependiente a anfotericina B
MCZ0.5 S	MCZ8 S	Cepa inhibida por miconazol
KET0.5 I	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 I	ITR4 S	Cepa dosis dependiente a itraconazol
FLU8 I	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 	5FC32 	Cepa intermedia a 5-fluorocitosina
AB2 R	AB8 	Cepa intermedia a anfotericina B
MCZ0.5 	MCZ8 	Cepa intermedia a miconazol
KET0.5 	KET4 	Cepa intermedia a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 	Cepa intermedia a itraconazol
FLU8 	FLU64 	Cepa intermedia a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 S	AB8 S	Cepa inhibida por anfotericina B
MCZ0.5 R	MCZ8 R	Cepa no inhibida por miconazol
KET0.5 R	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 R	Cepa no inhibida por itraconazol
FLU8 R	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 S	AB8 S	Cepa inhibida por anfotericina B
MCZ0.5 R	MCZ8 R	Cepa no inhibida por miconazol
KET0.5 R	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 R	Cepa no inhibida por itraconazol
FLU8 R	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 S	AB8 S	Cepa inhibida por anfotericina B
MCZ0.5 R	MCZ8 R	Cepa no inhibida por miconazol
KET0.5 R	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 R	Cepa no inhibida por itraconazol
FLU8 R	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 S	AB8 S	Cepa inhibida por anfotericina B
MCZ0.5 R	MCZ8 R	Cepa no inhibida por miconazol
KET0.5 R	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 R	Cepa no inhibida por itraconazol
FLU8 R	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 S	AB8 S	Cepa inhibida por anfotericina B
MCZ0.5 R	MCZ8 R	Cepa no inhibida por miconazol
KET0.5 R	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 R	Cepa no inhibida por itraconazol
FLU8 R	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 S	AB8 S	Cepa inhibida por anfotericina B
MCZ0.5 R	MCZ8 R	Cepa no inhibida por miconazol
KET0.5 R	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 R	Cepa no inhibida por itraconazol
FLU8 R	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 S	AB8 S	Cepa inhibida por anfotericina B
MCZ0.5 R	MCZ8 R	Cepa no inhibida por miconazol
KET0.5 R	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 R	Cepa no inhibida por itraconazol
FLU8 R	FLU64 S	Cepa dosis dependiente a fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 I	AB8 I	Cepa intermedia a anfotericina B
MCZ0.5 I	MCZ8 S	Cepa dosis dependiente a miconazol
KET0.5 I	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 S	Cepa dosis dependiente a itraconazol
FLU8 S	FLU64 S	Cepa inhibida por fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos



		Interpretación
T+ +	T+ +	Testigos positivos
5FC2 S	5FC32 S	Cepa inhibida por 5-fluorocitosina
AB2 I	AB8 I	Cepa intermedia a anfotericina B
MCZ0.5 I	MCZ8 S	Cepa dosis dependiente a miconazol
KET0.5 I	KET4 S	Cepa dosis dependiente a ketoconazol
ITR0.5 R	ITR4 S	Cepa dosis dependiente a itraconazol
FLU8 S	FLU64 S	Cepa inhibida por fluconazol
T- -	T- -	Testigos negativos