

Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de aislamientos de *Candida* spp., obtenidos de mucosa oral de pacientes con sida

Sensitivity to Fluconazol and Voriconazol in *Candida* spp. isolates from the oral mucosa of HIV positive patients

CAROLINA GUTIÉRREZ¹, CATALINA DE BEDOUT², ANGELA MARÍA TOBÓN^{3,4}, LUZ ELENA CANO^{2,5}, MYRTHA ARANGO^{2,6}, ANGELA MARÍA TABARES², ÁNGELA RESTREPO²

Resumen

Se determinó la sensibilidad al fluconazol y al voriconazol de aislamientos de *Candida* spp. obtenidos de la mucosa oral de 54 pacientes con sida hospitalizados en la ESE Hospital La María (Medellín, Colombia). Además, se comprobó la especie de tales aislamientos.

Los pacientes eran todos adultos (promedio de 40,5 años, rango de 23 a 56) y la mayoría (77,8%) hombres. En 40 (71,1%) de ellos se obtuvo crecimiento de *Candida* spp. y en 6 (11,1%) se aisló más de una especie de *Candida*. La clasificación a especie reveló *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. La determinación de la sensibilidad *in vitro* se hizo por difusión en agar con las especificaciones del CLSI de Estados Unidos (M44P). El 72,9% de los aislamientos de *Candida* spp. fueron sensibles al fluconazol; 6,3%, sensibles dependientes de la dosis, y 20,8%, resistentes. Para el voriconazol, 89,6% fueron sensibles; 8,3%, sen-

sibles dependientes de la dosis y 2,1%, resistentes. La resistencia se observó en *C. albicans* y *C. krusei*.

Estos resultados demuestran la efectividad de ambos antimicóticos y fue mayor la correspondiente al voriconazol. Igualmente se señala la importancia de las pruebas *in vitro* puesto que en pacientes con VIH/sida pueden encontrarse especies resistentes. Se ratifica la importancia de la clasificación por especie de las levaduras del género *Candida*.

Palabras claves: antimicóticos, *Candida* spp., sida, fluconazol, voriconazol, resistencia, sensibilidad

Infectio 2007; 11(4): 183-189

¹ Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Unidad de Micología Médica y Experimental, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

³ Hospital La María, Medellín, Colombia.

⁴ Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁵ Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁶ Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Corporación para Investigaciones Biológicas, Carrera 72A N° 78B-141, Barrio Robledo, Medellín, Colombia
Teléfono: (94) 441-0855, extensión 221; fax: (94) 441-5514
cbedout@cib.org.co y caro20g@yahoo.es

Fecha de recepción: 18/09/2007; **fecha de aceptación:** 18/01/2008

Abstract

The susceptibilities to fluconazol (FCZ) and voriconazol (VCZ) of *Candida spp.* isolates obtained from the oral mucosa of 54 AIDS patients hospitalized in La Maria Hospital (Medellín, Colombia) were assessed. Additionally, the yeast species were identified to species.

Patients were all adults (mean, 40,5 years old, range 23 to 56) and most (77,8%) were males. *Candida spp.* was isolated from 40 of them (71.1%) with 6 (11,1%) showing more than one species. The species identified were: *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. glabrata*. *In vitro* agar diffusion susceptibility testing was done according to the CLSI M44P specifications. Most of the *Candida* species (72.9%) were susceptible to fluconazole with 6,3% susceptible-dose-dependant (SDD) and 20,8% resistant. Voriconazole susceptibility was higher (89,6%) with 8,3% SDD and 2,1% resistant. Resistance was recorded for *C. albicans* and *C. krusei* isolates. The results demonstrate the effectiveness of both antifungals with voriconazole performing better. The importance of the *in vitro* susceptibility tests in HIV/aids patients harboring resistant species was demonstrated and indicated the need to classify all *Candida* isolates to the species level.

Key words: Antifungal, *Candida spp.*, AIDS, Fluconazol, Voriconazol, Resistance, Susceptibility

Infectio 2007; 11(4): 183-189

INTRODUCCIÓN

Candida albicans ha sido considerada como el agente etiológico más frecuentemente implicado en las infecciones de la mucosa oral; sin embargo, en los últimos años se ha descrito un cambio en la microbiota oral de *Candida spp.* en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/sida), cambio que se correlaciona con el frecuente uso de agentes triazólicos como el fluconazol que, por su baja toxicidad, ha sido el antimicótico más utilizado en el tratamiento de la infección por *Candida spp.*

El amplio uso de este antimicótico ha permitido que surjan microorganismos resistentes y se aprecien más fracasos terapéuticos (1-4). Sant'Ana *et al.* describieron en el 2002 el aumento de las especies de especies de *Candida* que no eran *albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*) en las infecciones orales de pacientes inmunocomprometidos, especialmente con sida (2). En 1999, Fidel *et al.* destacaron la importancia de *Candida glabrata* como patógeno oportunista que ocasiona candidiasis oral en este tipo de pacientes (3).

El desarrollo de resistencia al fluconazol es un proceso complejo en el cual intervienen diversos factores, tanto del huésped como del microorganismo (5,6). Entre los factores dependientes del microorganismo figuran mecanismos celulares y moleculares como son alteraciones en la enzima diarina (14- α -desmetilasa de lanosterol) y aumento de la expresión de los transportadores activos de membrana que disminuyen la concentración intracelular de los azoles (7,8). Otros factores están representados por la sustitución de la población sensible de *C. albicans* por otra especie, como *C. krusei*, *C. glabrata*, o aislamientos de *C. albicans* inicialmente sensibles que se vuelven resistentes por alteraciones genéticas. Debe considerarse, igualmente, la expresión genética transitoria que origina una cepa temporalmente resistente en presencia del antimicótico y, por último, las alteraciones que ocurren en la misma población fúngica (microevolución) (6,8).

Ante la resistencia al fluconazol han surgido nuevas alternativas terapéuticas, como el voriconazol, compuesto que se presenta como una posible solución para el manejo de las especies de *Candida* resistentes a los azoles de primera y segunda generación, así como a otros antimicóticos (9).

El estudio de la sensibilidad *in vitro* a los antimicóticos ofrece la posibilidad de obtener datos relativamente confiables a la hora de seleccionar el fármaco más adecuado para el tratamiento de las infecciones micóticas. Mediante este procedimiento se consigue una valoración cuantitativa de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM), y de las características de un aislamiento clínico frente a un antimicótico y, de forma cualitativa, se determina la resistencia o sensibilidad a esta sustancia (8,10).

El objetivo de este trabajo fue determinar, en los aislamientos de *Candida* procedentes de la mu-

cosa oral de pacientes con sida, la sensibilidad *in vitro* al antifúngico de uso habitual, fluconazol (FCZ) y al voriconazol (VCZ), como alternativa terapéutica. Adicionalmente, se buscó reconocer las varias especies presentes en las muestras y la posible coexistencia de más de una especie en la mucosa oral de estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

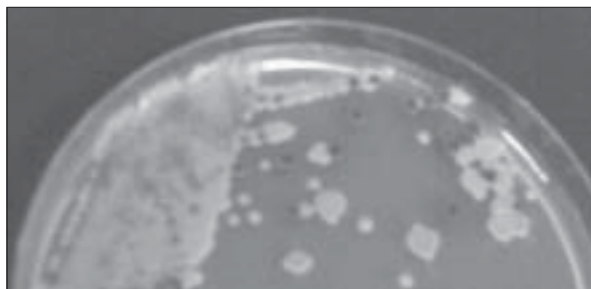
Pacientes: los pacientes fueron personas con sida confirmado, hospitalizadas en el Servicio de Medicina Interna y en la Unidad de Urgencias de la ESE Hospital La María (Medellín, Colombia) entre julio y diciembre de 2006.

Recolección y procesamiento de las muestras orales: previa a la consulta y toma de muestras, a los pacientes se les informó sobre la naturaleza del estudio, en el que todos aceptaron participar voluntariamente firmando el correspondiente consentimiento informado. Posteriormente, a los pacientes se les tomó una muestra con hisopo estéril con el que se recorrió toda la cavidad bucal. Estos hisopos fueron sumergidos en un tubo con solución salina estéril y transportados rápidamente al Laboratorio de Micología Médica y Experimental de la Corporación para Investigaciones Biológicas de Medellín, para realizar allí un examen en fresco, y cultivar en cajas de Petri con agar enriquecido con glucosa de Sabouraud (BBL™ Sparks, USA), con incubación en estufa a 22,5 °C por 48 a 72 horas y en el medio CHROMagar Candida® (CHROMagar Microbiology, París, Francia). Este último contiene sustratos cromógenos que reaccionan con enzimas específicas de especie secretadas por la levadura, dando como resultado colonias con pigmentos diversos de acuerdo con la especie (11), como se observa en la figura 1. Se realizó, además, la identificación por el sistema API 20 AUX (bioMérieux-Marcy-l'Etoile/France).

Sensibilidad *in vitro* a lo antifúngicos:

Se evaluó la sensibilidad al fluconazol (FCZ) y al voriconazol (VCZ), por el método de difusión en agar (M44A) establecido por el CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) (12). Para ello se preparó una suspensión de *Candida* ajustada a una turbidez de 0,5 en la escala de McFarland. Tal inóculo fue depositado con escobillón en cajas de Petri con el medio

Figura 1



CHROMagar Candida® para la identificación de algunas especies de *Candida* según el color: *C. albicans* (verde), *C. krusei* (rosa con borde blanco), *C. tropicalis* (azul).

sólido de Müller Hinton suplementado con glucosa al 2% y 0,5 mg/ml de azul de metileno. La prueba de sensibilidad se llevó a cabo con sensidiscos que tenían una concentración de 11g FCZ y 21g VCZ (BD. Beckton Dickinson, Sparks, MD). El diámetro de los halos de inhibición fue medido por el método del BIOMIC (versión 5.9; Giles Scientific, Santa Barbara, Calif.), que consiste en un analizador digital de imagen, el cual mide milímetros de inhibición y con ayuda de un software los convierte a concentración inhibitoria mínima (CIM) por medio de una curva de regresión y luego almacena electrónicamente los datos (10,13).

Los aislamientos fueron clasificados en virtud de los valores de la CIM como sensibles (S), sensibles dosis-dependiente (S-DD) o resistentes (R) al antifúngico estudiado, según los puntos de corte establecidos por la NCCLS M27-A2 para el fluconazol (14) y para el voriconazol (9). De esta forma, se realizó la clasificación por categorías (Tabla 1). Como control de calidad de la prueba se utilizó el aislamiento de *C. albicans* ATCC 90028 de sensibilidad conocida (12).

Tabla 1

Criterios de lectura e interpretación de las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CIM) de la técnica de difusión en agar para la determinación de la sensibilidad a antifúngicos.

Antifúngico	S	S-DD	R
Fluconazol	≤ 8µg/ml	16 a 32g/ml	≥ 64µg/ml
Voriconazol	1µg/ml	2 µg/ml	≤ 4µg/ml

Tomado de NCCLS M27-A2 (14); Pfaller MA et al.(9)

Análisis estadístico:

Los datos obtenidos recibieron un tratamiento estadístico utilizando el programa de análisis descriptivo de Excel, con el cual se realizó una comparación de proporciones; para hallar la significancia estadística se realizó una prueba no paramétrica en el paquete de presentaciones de GraphPad Prism versión 4,00 para Windows y, para el análisis del tamaño muestral se efectuó una prueba exacta de Fisher en el programa Epi Info, versión 6.04.

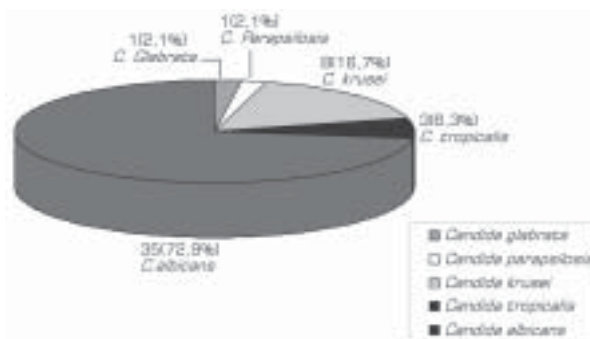
RESULTADOS

Se estudiaron 54 pacientes con sida confirmado; todos eran adultos con una edad media de 40,5 años y un rango entre 23 y 56 años; 77,8% (42/54) eran hombres y 22,2% (12/54) mujeres. De los 54 pacientes, 25 (46,3%) presentaban lesiones visibles compatibles con candidiasis y en 21 (38,9%) de ellos se aisló *Candida spp.* En los 29 casos restantes (53,7%) las lesiones no eran aparentes, pero en 19 (35,2%) de ellos los cultivos fueron positivos; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P = 0,122$). En total, 40 de los 54 pacientes (74,1%) tuvieron cultivos positivos para *Candida* y en 6 de éstos se identificó más de una especie, para un total de 48 aislamientos, como se observa en la figura 2.

El estudio de la sensibilidad al FCZ, mostró que de los 48 aislamientos, 72,9% (35/48) eran sensibles, 6,3% (3/48) dosis dependiente y 20,8% (10/48) resistentes. La resistencia fue detectada en dos aislamientos de *C. albicans* y en todos los aislamientos de *C.krusei*. Los aislamientos sensible dosis-dependiente estuvieron representados por especies de *C. albicans*, *C.parapsilosis* y *C. glabrata*. Con respecto

Figura 2

Sensibilidad al fluconazol y voriconazol de 48 aislamientos de *Candida spp.* obtenidos de la mucosa oral, de pacientes con HIV/sida en un hospital de tercer nivel (2006)



al Voriconazol (VCZ), el 89,6% (43/48) de los aislamientos resultaron ser sensibles a este antifúngico, 8,3% (4/48) sensibles dosis-dependiente y 2,1% (1/48) resistentes. La resistencia se presentó en un aislamiento de *C. albicans* (2,9%), en tanto que la disminución de la sensibilidad (SDD) correspondió a 4 (50%) aislamientos de *C.krusei* (Tabla 2).

Seis casos presentaron coinfección por dos o tres especies de *Candida*, como se aprecia en la Tabla 3. De estos pacientes, en uno las diferentes especies de *Candida* eran sensibles a ambos antifúngicos, en tanto que en 5 de los casos con coexistencia de varios aislamientos, se registraron simultáneamente especies sensibles con resistentes o sensibles dosis dependientes al FCZ. En 2 pacientes con aislamientos múltiples se observó que una de la especies aisladas (*C. krusei*) era resistente al FCZ y sensible dosis dependiente al VCZ; en los otros 4 casos todos los aislamientos fueron sensibles al voriconazol.

Tabla 2

Sensibilidad al fluconazol y voriconazol de 48 aislamientos de *Candida spp.* obtenidos de la mucosa oral, de pacientes con HIV/sida en un hospital de tercer nivel (2006)

Especie de <i>Candida</i>	N (%)	Antifúngico					
		Fluconazol			Voriconazol		
		% S	% SDD	% R	% S	% SDD	% R
<i>C. albicans</i>	35 (72,9%)	91,4	2,9	5,7	97,1	0	2,9
<i>C. krusei</i>	8 (16,7%)	0	0	100	50	50	0
<i>C. tropicalis</i>	3 (6,3%)	100	0	0	100	0	0
<i>C.parapsilosis</i>	1 (2,1%)	0	100	0	100	0	0
<i>C. glabrata</i>	1 (2,1%)	0	100	0	100	0	0
N (%) Total	48	35 (72,9%)	3 (6,3%)	10 (20,8%)	43 (89,6%)	4 (8,3%)	1 (2,1%)

Tabla 3

Coinfección en mucosa oral de varias especies de *Candida* en 6 pacientes HIV/sida y su sensibilidad a fluconazol y voriconazol.

Resultados de las pruebas de sensibilidad en casos de infección mixta de la mucosa oral			
Caso	Especies (sensibilidad FCZ/VCZ)		
1	<i>C. albicans</i> (S/S)	<i>C. tropicalis</i> (S/S)	
2	<i>C. albicans</i> (S/S)	<i>C. krusei</i> (R/S)	
3	<i>C. albicans</i> (S/S)	<i>C. krusei</i> (R/S)	
4	<i>C. albicans</i> (S/S)	<i>C. krusei</i> (R/SDD)	
5	<i>C. krusei</i> (R/SDD)	<i>C. glabrata</i> (SDD/S)	<i>C. tropicalis</i> (S/S)
6	<i>C. albicans</i> (S/S)	<i>C. krusei</i> (R/S)	<i>C. tropicalis</i> (S/S)

FCZ: fluconazol, VCZ: voriconazol, S: sensible, SDD: sensible dosis dependiente, R: resistente.

A los pacientes con 1, 2 o más aislamientos de especies de *Candida*, les fue realizado un análisis estadístico, para evaluar la relación entre el número de especies existentes en la mucosa oral y la resistencia a los antifúngicos, la cual arrojó valores no significativos, para FCZ ($P = 0.1299$) y para VCZ ($P = 0.6208$). De los aislamientos obtenidos, 10 fueron resistentes a FCZ y de ellos, 1 sensible dosis dependiente al VCZ ($P = 0.2083$).

DISCUSIÓN

En personas inmunocomprometidas, las infecciones fúngicas oportunistas se han constituido en un serio problema médico (3,15). Las especies de *Candida* suelen ser detectadas en la mucosa oral de 40% a 60% de la población general, pero diversos factores de riesgo, tales como ocurre en los pacientes que conviven con el VIH, incrementan su frecuencia, siendo la especie *C. albicans* la causa principal pues en diversos trabajos representa 80% y 92% de los aislamientos (4, 8, 16, 17,18). Estos resultados son semejantes a los obtenidos en nuestro estudio, en el que 35 de los 40 pacientes (87,5%) portaban *C. albicans*. Sin embargo, Melo y col. en pacientes con terapia antirretroviral (HAART) encontraron que la frecuencia de *C. albicans* era más baja, 57.2%, con incremento paralelo en las especies no *albicans* (18).

Entre las especies no *C. albicans* aisladas de cavidad oral se han informado *C. krusei*, *C. glabrata*,

C. parapsilosis y *C. tropicalis* (2, 16,17), tal como ocurrió en 10 de los 40 pacientes en este estudio; no obstante, en el trabajo realizado por Melo y col (18), en 114 pacientes con sida tratados con anti-retrovirales, se demostró la existencia de gran diversidad de especies. La coexistencia de varias especies, como ocurrió en 6 de los 40 pacientes (15%) de esta serie, también ha sido señalada por otros autores (8,17).

En el presente estudio, 72,9% de los aislamientos se comportaron como sensibles, 6,3% SDD y 20,8% resistentes al fluconazol. Pfaller en el 2005 (8), recopiló 7 estudios realizados entre el 1993 y 1998, en los que se determinó la sensibilidad de aislamientos de *Candida* provenientes de 692 pacientes con candidiasis oral encontrando que 77% eran sensibles, 8% SDD y 15% resistentes, lo que demuestra un comportamiento similar a los aislamientos de este trabajo si bien Pfaller (8) no especifica las diferencias por especie. En este estudio, las especies con mayor número de aislamientos sensibles fueron *C. albicans* (91,4%) y *C. tropicalis* (100%). El 20,8% de los aislamientos resistentes al FCZ correspondió a *C. albicans* y *C. krusei* y el 2,1% de los resistentes al VCZ fueron *C. albicans*. Barchiesi (16), en Italia, no encontró aislamientos resistentes, pero los aislamientos de *C. krusei* y *C. glabrata* fueron, en su mayoría, SDD. En Brasil, Melo (18) en 173 especies estudiadas detectó un mayor número de aislamientos resistentes que en nuestro caso, para un total de 42 aislamientos resistentes, de los cuales 29 correspondieron a *C. albicans* y 13 a otras especies.

En este trabajo se hizo aparente que el VCZ fue más activo que el FCZ; el 89,4% de los aislamientos fueron sensibles, incluyendo las especies con sensibilidad disminuida al FCZ como *C. glabrata* y *C. krusei*, las que se comportaron como sensibles en 100% y 50% de los casos, respectivamente. Solo se observó resistencia a ambos antifúngicos en un aislamiento de *C. albicans*, lo que pudiera sugerir resistencia cruzada entre estos dos antimicóticos. Esta situación es similar a la descrita en otros estudios (19, 20, 21).

Adicionalmente, el análisis estadístico realizado para evaluar la correlación existente entre la coexistencia de especies en la mucosa oral de un paciente y la resistencia de los antimicóticos, no fue significativa, lo cual indica que la colonización por parte de una, dos o más especies no influye en la

resistencia que puedan presentar al VCZ y al FCZ y, ello, a su vez está de acuerdo a los mecanismos responsables de la resistencia en los hongos, en los que no se conoce la transmisión célula a célula (6,7).

La aparición de nuevos antifúngicos azólicos, como el VCZ para el cual la proporción de resistencia es menor (2,08%), que para el FCZ (21,3%), representa una alternativa para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea crónica en pacientes con aislamientos resistentes y que conviven con el VIH (22, 23).

El aumento en el número de infecciones, la variación en las especies del género *Candida spp.*, el incremento en el número de fármacos antifúngicos, la aparición de resistencia a éstos, así como el incremento en el número de pacientes con resistencia clínica a los compuestos de origen azólico, ha traído como consecuencia mayor morbilidad y altos costos de inversión en salud, lo que ha llevado a la necesidad de determinar en el laboratorio la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos de tales aislamientos, para la selección efectiva de la terapia (15, 18).

Finalmente, es fundamental resaltar el hallazgo de 6 pacientes en los cuales coexistieron dos y tres especies diferentes de *Candida*. En 5 de ellos se encontraba *C. krusei*, especie que frustra de inmediato el tratamiento con FCZ. Es por ello, que este estudio indica la importancia de determinar las especies de *Candida* que colonizan al paciente con VIH/sida utilizando medios como el CHROMagar Candida®, el cual permite apreciar la presencia varias especies, circunstancia que no es posible de detectar en el medio de Sabouraud (11).

Aunque en este trabajo el número de aislamientos estudiados fue bajo y algunos de los datos analizados no fueron estadísticamente significativos, no por ello carecen de importancia clínica. Por el contrario, ellos sugieren la necesidad de más estudios locales sobre el tema, con una mayor población que permita tener en cuenta la aleatorización de los grupos y la comparación de las variables con base en los factores de riesgo conocidos y desconocidos. Así mismo, se lograrían eliminar los sesgos que se presentan en la asignación de los participantes de la investigación garantizando niveles de significancia válidos en las pruebas estadísticas. En resumen, los resultados de este trabajo muestran una buena actividad tanto para fluconazol como para voriconazol, aunque este último presentó las CIM más bajas frente a las diferentes especies de *Candida* estudiadas.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por Pfizer, la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), El Hospital La Maria de Medellín y el Colegio Mayor de Antioquia.

Agradezco particularmente al estudiante de bacteriología Diego Hernando Cáceres por su ayuda en la recolección de las muestras, a Karen Arango y Alejandra Zuluaga, de la Unidad de Micología Médica Experimental de la CIB por su constante asistencia y a César Muñoz por su colaboración en el análisis estadístico.

REFERENCIAS

- MARTÍNEZ M, LÓPEZ-RIBOT JL, KIRKPATRICK WR, BACHMANN SP, PEREA S, RUESGA MT, PATTERSON TF. Heterogeneous mechanisms of azole resistance in *Candida albicans* clinical isolates from an HIV-infected patient on continuous fluconazole therapy for oropharyngeal candidosis. *J Antimicrob Chemother.* 2002;2:515-24.
- SANT'ANA P, MILAN EP, MARTINEZ R, QUEIROZ-TELLES F, FERREIRA MS, ALCANTARA AP, CARVALHO MT, COLOMBO AL. Multicenter Brazilian study of oral *Candida* species isolated from AIDS patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97:253-7.
- FIDEL JRPL, VÁZQUEZ JA, SOBEL JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12:80-96.
- REDDING SW, KIRKPATRICK WR, DIB O, FOTHERGILL AW, RINALDI MG, PATTERSON TF. The epidemiology of non *albicans* *Candida* in oropharyngeal candidiasis in HIV patients. *Spec Care Dentist.* 2000;20:78-81.
- COWEN LE, SANGIARD D, CALABRESE D, SIRJUSINGH C, ANDERSON JB, KOHN LM. Evolution of drug resistance in experimental populations of *Candida albicans*. *J Bacteriol.* 2000;182:1515-22.
- STRINGARO A, MOLINARI A, CALCABRINI A, ARANCIA G, CEDDIA PG, CIANFRIGLIA M, POLONI F, MONDELLO F, ANGIOLELLA L, DE BERNARDIS F, CASSONE A. Detection of human P-glycoprotein-like molecule in azole-resistant *Candida albicans* from HIV+ patients. *Microb Drug Resist.* 2002;8:235-44.
- LARISSA M, PODUST T, POULOS L, WATERMAN MR. Crystal structure of cytochrome P450 14a-sterol demethylase (CYP51) from *Mycobacterium tuberculosis* in complex with azole inhibitors. *PNAS.* 2001;98:3068-73.
- PFALLER MA, DIEKEMA DJ, SHEEHAN DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:435-47.
- PFALLER MA, DIEKEMA DJ, REX JH, ESPINEL-INGROFF A, JOHNSON EM, ANDES D, CHATURVERDI V, GHANNOUM MA, ODDS FC, RINALDI MG, SHEEHAN DJ, TROKE P, WALSH TJ, WARNOCK DW. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2006;44:819-26.
- PFALLER MA, DIEKEMA DJ, RINALDI MG, BARNES R, HU B, VESELOV AV, TIRABOSCHI N, NAGY E, GIBBS DL. Results from the Artemis Disk global antifungal surveillance study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5848-59.

11. HOSPENTHAL DR, BECKIUS ML, FLOYD KL, HORVATH LL, MURRAY CK. Presumptive identification of *Candida* species other than *C. albicans*, *C. krusei*, and *C. tropicalis* with the chromogenic medium CHROMagar *Candida*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:1.
12. NCCLS. Reference method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; Approved Guideline. NCCLS document M44-A. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2004.
13. BEDOUT C, AYABACA J, VEGA R, MÉNDEZ M, SANTIAGO ÁR, PABÓN ML, TABARES A, ARANGO M, RESTREPO A, NEWELL V. Evaluación de la sensibilidad de especies de *Candida* al Fluconazol por el método de difusión de disco. *Biomédica*. 2003;23:31-7.
14. NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard. NCCLS document M27-A2. Wayne PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.
15. GOLECKA M, OLDAKOWSKA-JEDYNAK U, MIERZWINSKA E, ADAMCZYK-SOSINSKA E. *Candida*-associated denture stomatitis in patients after immunosuppression therapy. *Transplant Proc*. 2006;38:155-6.
16. BARCHIESI F, MARACCI M, RADI B, ARZENI D, BALDASSARRI I, GIACOMETTI A, SCALISE G. Point prevalence, microbiology and fluconazole susceptibility patterns of yeast isolates colonizing the oral cavities of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:999-1002.
17. SÁNCHEZ-VARGAS LO, ORTIZ-LÓPEZ GN, VILLAR M, MORAGUES MD, AGUIRRE JM, CASHAT-CRUZ M, LOPEZ-RIBOT JL, GAITÁN-CEPEDA LAL, 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.
18. MELO NR, TAGUCHI H, JORGE J, PEDRO RJ, ALMEIDA OP, FUKUSHIMA K, NISHIMURA K, MIYAJI M. Oral *Candida* flora from Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99:425-31.
19. CUENCA-ESTRELLA M, DIAZ-GUERRA TM, MELLADO E, MONZON A, RODRIGUEZ-TUDELA JL. Comparative in vitro activity of voriconazole and itraconazole against fluconazole-susceptible and fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida* species from Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18:432-5.
20. LEE JK, PETERS D, OBIAS AA, NOSKIN GA, PETERSON LR. Activity of voriconazole against *Candida albicans* and *Candida krusei* isolated since 1984. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16:205-9.
21. TAKAKURA S, FUJIHARA N, SAITO T, KUDO T, IINUMA Y, ICHIYAMA S. National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:283-9.
22. CEBALLOS SALOBREÑA A, GAITÁN CEPEDA LA, ORIHUELA CAÑADA F, OLEA BARRIONUEVO D, CEBALLOS GARCÍA L, QUINDÓS G. Resistencia *in vitro* a los antifúngicos en *Candida albicans* de pacientes infectados por el VIH con y sin candidosis oral. *Rev Iberoam Micol*. 1999;16:194-7.
23. PIENAAR E, YOUNG T, HOLMES H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adult and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD003940.

infectio

Publicación trimestral.

Órgano oficial de la Asociación Colombiana de Infectología, ACIN



Valor suscripción anual \$50.000.oo