

# Prevalencia y sensibilidad de *Candida albicans* en cultivos obtenidos en un hospital oncológico

Amanda Pliego-Castañeda, \*Antonio Yañez-Viguri,\*\* Tiburcio López-Valle,\*\* Francisco Valdés-de la Torre\*\*

Recepción versión modificada 27 de octubre de 1999; aceptación 05 de noviembre de 1999

## Resumen

*Antecedentes:* la incidencia y prevalencia de candidiasis se ha incrementado en los últimos años. Estas infecciones se asocian con una estancia hospitalaria prolongada y cursan con alta mortalidad.

*Objetivo:* determinar la prevalencia de *Candida* en cultivos de pacientes oncológicos. Identificar las cepas y la sensibilidad de *Candida albicans* a anfotericina B, fluconazol, ketoconazol e itraconazol.

*Material y método:* durante un año se aislaron cepas de *Candida* spp. Se sembraron en medio de Agar-Sabouraud. A las 48 horas se inocularon en el API-C-20 para identificación de especie. La sensibilidad de *C. albicans* se determinó en medio RPMI-1640.

*Resultados:* se recolectaron muestras para cultivo de 5820 pacientes: 3881 pacientes externos (66.68%) y 1939 hospitalizados (33.32%). Se aisló *Candida* spp en 394 de ellos. Se identificaron 81 cepas de *C. albicans* (46.3%). Éstas fueron sensibles a: anfotericina B: 100%; fluconazol: 63%; ketoconazol: 59%; itraconazol: 31%. *Candida* se aisló en 24.6% de los pacientes con hemocultivos positivos.

*Conclusiones:* la prevalencia de candidemia fue de 5.076%. Las cepas de *C. albicans* fueron 100% sensibles a anfotericina B. Hubo una significativa resistencia a los imidazoles. Se justifica la tipificación rutinaria de las cepas y la sensibilidad a los antimicóticos.

**Palabras clave:** cáncer, *Candida*, resistencia, antimicóticos

## Summary

*Background:* prevalence *Candida* infections have increased and oncologic patients have risk factors for contacting them. They are associated with a long hospital stay and high mortality rate. *Candida* resistance to antifungal drugs has been reported.

*Objectives:* To determine the prevalence of *Candida* grown in cultures from oncologic patients. To identify isolated species and to determine *C. albicans* sensitivity to antifungal drugs.

*Material and Methods:* During one year, different species of *Candida* spp. were isolated. They were inoculated in API-C-20 at 48 h. and cultivated in RPMI-1640.

*Results:* Cultures of 5,820 patients were collected, 66.68% from outpatients and 33% from hospitalized patients. *Candida* spp grew in 394- *Candida albicans* obtained from 81 cultures was the most frequent species (46.3%). One hundred were susceptible to Amphotericin B, 63% to Fluconazol, 59% to Ketoconazol and 31% to Itraconazol. Candidemia accounted for 24.6% of bloodstream infections.

*Conclusions:* *C. albicans* had significant resistance to imidazoles and 100% were susceptible to Amphotericin B. Identification of species and susceptibility of *Candida* infections a useful tools because of the high proportion of *Candida* non-*albicans* species (53.7%). Candidemia accounted for 5.076% of the infections.

**Key Words:** Cancer, *Candida*, candidiasis resistance, antifungal agents

\* Química farmacobióloga. Jefa de la Sección de Microbiología del Laboratorio Clínico, Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional "Siglo XXI" IMSS.

\*\* Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional "Siglo XXI" IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Amanda Pliego-Castañeda, Bolívar 1050, Col. Niños Héroes de Chapultepec, C.P.03440. Tel/Fax: 559-59-75.

## Introducción

Las especies del género *Candida* forman parte de la flora saprobia normal de la boca, el tubo digestivo, la vagina y los pliegues cutáneos en el ser humano. Se han identificado más de 150 especies, sin embargo, *C. albicans* es el patógeno más comúnmente aislado en el hombre y es el causante de 78 % de todas las infecciones micóticas nosocomiales.<sup>1</sup> Otras, con importancia clínica incluyen a: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis* y *C. guilliermondii*.

Las infecciones por gérmenes oportunistas han aumentado en forma alarmante en los últimos años. En Estados Unidos de Norteamérica, en 1950 la prevalencia de micosis diagnosticada postmortem fue de 10% y se incrementó a 40% en la década del setenta.<sup>2</sup> Recientemente se reporta una alta prevalencia en estudios postmortem en síndromes aplásicos (40%), leucemia mielocítica aguda (14%), linfomas no Hodgkin de alto grado (11%), enfermedad de Hodgkin (10%) y leucemia mieloblástica crónica (90%).<sup>4</sup>

En la década del 80 la incidencia de infección hematógena primaria por *Candida* se incrementó 487% en los grandes hospitales y 219% en los hospitales pequeños.<sup>3</sup> Paralelamente la proporción de infecciones nosocomiales por *Candida* se elevó de 2% en 1980 a 5% entre 1986 y 1989,<sup>5</sup> reportándose como la cuarta causa de infección hematógena intrahospitalaria, sólo precedida por el *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*.<sup>6</sup>

En 1992, un estudio multicéntrico europeo (EPIC) que incluyó 1417 terapias intensivas en las que se recabaron 10,038 reportes de pacientes, la prevalencia de infección por hongos fue de 17.1%, de un total de 4501 pacientes con infecciones diversas.<sup>7</sup>

La candidiosis manifiesta una complejidad particular al existir dificultad para su diagnóstico, especialmente en el paciente grave, debido a que puede cursar con manifestaciones clínicas inespecíficas, y a que puede ocurrir infección sistémica en ausencia de desarrollo del hongo en hemocultivos. Así, la incidencia de cultivos positivos, antes de la muerte, en pacientes en los que después, en la autopsia, se demostró candidiosis fue de sólo 30 a 50%.<sup>9</sup>

La candidiosis implica un riesgo adicional de morbilidad y mortalidad además de ser un factor determinante para prolongar una estancia hospitalaria, como se demostró en un estudio en el que los

pacientes con candidiosis excedieron por 30 días, la estancia con relación a los pacientes controles.<sup>1,8</sup> La presencia de infección sistémica se asoció con una mortalidad mas alta; de acuerdo a un estudio que incluyó 129 pacientes críticos, 43% tuvieron infección sistémica con una mortalidad de 36.3%; mientras que la misma fue de 13.5% en los que se aisló el hongo en un solo sitio.<sup>10</sup>

Aunque la mortalidad directamente relacionada con candidiosis sistémica se reporta entre el 34 y 38%,<sup>1,11</sup> en los casos de trasplantes de médula ósea se eleva hasta 73%; como lo evidenció un análisis que reunió 1,500 casos en el período de 1980 a 1987; en los cuales hubo una incidencia de candidiosis de 11%.<sup>12</sup>

Los pacientes con cáncer son susceptibles a infecciones por agentes oportunistas; siendo los principales factores predisponentes: trastornos de la inmunidad, ruptura de las barreras naturales de defensa, modificación del equilibrio de la flora saprobia y la contaminación del ambiente.<sup>13</sup>

Se ha reportado en la literatura la existencia de cepas de *Candida*, sobre todo de especies no *albicans* resistentes a anfotericina B.<sup>14</sup> La toxicidad de este medicamento es elevada y debe valorarse el riesgo-beneficio de su administración, incluso tratándose de cepas sensibles. El hecho de identificar las cepas de *Candida* y determinar su sensibilidad a los diferentes antimicóticos permite contar con un elemento importante para elegir la terapéutica.

## Objetivos

Conocer la prevalencia de infecciones por *Candida* en pacientes del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Identificar las especies de *Candida* y determinar la sensibilidad de las cepas aisladas a los antimicóticos disponibles en el cuadro básico de la institución.

## Material y método

### a) Obtención de las cepas

Se aislaron cepas de *Candida spp* obtenidas de cultivos de muestras de sangre, orina, puntas de catéter, esputo, heridas quirúrgicas, exudados y

diversos, provenientes de pacientes externos e internos del Hospital de Oncología durante el período del 10 de abril de 1995 al 10 de abril de 1996.

### b) Tipificación de las cepas

Las cepas aisladas se aislaron en Agar-Sabouraud. A las 48 horas de incubación se inocularon en el API-C-20 (Bio-Merieux, Marcy-L'etoile, France), siguiendo las instrucciones del fabricante para la identificación de la especie.

### c) Pruebas de sensibilidad

Fueron practicadas por el Servicio de Infectología del Hospital de Pediatría del C. M. N. Siglo XXI del I.M.S.S.

El medio de cultivo fue RPMI 1640 con L-Glutamina, sin Bicarbonato de Sodio, (GIBCO BRL. Catálogo No. 11345-022. Lote No. 82N7064. y GIBCO BRL. Catálogo No. 12511-028. Lote No. 15P8542).

El pH del medio se ajustó 7.0 con buffer MOPS (ácido morfolinopropanosulfónico, 0.165 M). Se valoraron 4 antimicóticos: anfotericina B, fluconazol, itraconazol y ketoconazol usando el método descrito por Barchiesi F. y cols.<sup>15</sup> Se consideraron las cepas de *Candida* sensibles cuando su desarrollo fue inhibido a las siguientes concentraciones de los antimicóticos.

Anfotericina B: 1.0 µg/ml; fluconazol: 32 µg/ml; itraconazol 1.0 µg/ml; ketoconazol: 8 µg/ml.

### Análisis estadístico

Se realizó la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney para dos grupos independientes. Se consideró un nivel alfa de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Se recolectaron muestras de cultivo de 5820 pacientes: 3881 (66.69%) externos y 1939 (33.31%) hospitalizados. Del total: 394 pacientes tuvieron cultivos positivos a *Candida* (6.76%). De 541 pacientes en los que se realizaron hemocultivos, en 20 (3.69%) fueron positivos a *Candida* (Cuadro I).

**Cuadro I. Origen de las muestras y frecuencia de cultivos positivos a *Candida***

Tipo de muestra	Pacientes estudiados n=	%	Positivos a <i>Candida</i> n=	%*
Orina	3759	64.1	133	3.56
Exudado faríngeo	603	10.4	103	17.08
Sangre	541	9.3	20	3.69
Catéter	290	5.0	21	7.24
Exudado bronquial	175	3.0	19	10.85
Exudado vaginal	134	2.3	25	18.65
Espuito	109	1.9	26	23.85
Herida quirúrgica	88	1.5	27	30.68
Otros exudados	151	2.6	20	13.24
Total	5820	100	394	6.76

\*En relación a cada tipo de muestra.

81 de los hemocultivos tomados fueron positivos, de ellos 24.6% desarrollaron *Candida*.

Los sitios de aislamiento, su positividad a *Candida* y su relación con la consulta externa u hospitalización se muestran en el cuadro II, donde se encontró una diferencia altamente significativa entre los grupos de consulta externa y de hospitalización  $p < 0.001$ .

De todas las infecciones intrahospitalarias *Candida* ocasionó 9%. El aislamiento de *Candida* por servicios se muestra en el cuadro III. En consulta externa se encontraron cultivos positivos en mayor proporción en los siguientes servicios: foniatria 18 (33.3%), radioterapia 32 (29.35%), preconsulta 30 (23.43%). En el área de hospitalización: terapia Intensiva con 91 (9.82%); hematología 29 (8.35%) y medicina interna; 34 (1.04%).

La frecuencia de las especies de *Candida* de los 175 cultivos positivos que se tipificaron se muestra en el cuadro V donde se encuentra con mayor frecuencia las siguientes; *C. albicans*, 81 (46.3%); *C. krusei* 19 (10.9%); *C. parapsilosis* 14 (8%); *C. tropicalis* 14 (8%); *C. humicola* 12 (6.9%); *C. guilliermondii* 9 (5.1%).

Se obtuvieron 81 cepas de *C. albicans* a las cuales se les practicó antibiogramia. De ellas, 100% resultó sensible a anfotericina B; a fluconazol 51 cepas sensibles (63%) y 30 resistentes (37%); a ketoconazol 47 cepas sensibles (59%) y 34 resistentes (41%); el antibiótico menos efectivo fue el itraconazol con 25 cepas sensibles (31%) y 56 resistentes (69%). Al analizar estadísticamente estos resultados se encontró una diferencia significativa con una  $p < 0.000$  (Cuadro VI).

**Cuadro II. Positividad a *Candida* en la consulta externa y hospitalización**

Muestra	Pacientes externos			Pacientes hospitalizados		
	n=	positivos	%	n=	positivos	%
Orina	3138	96	3.05	591	37	6.26
Exudado faríngeo	462	67	14.05	141	36	25.5
Sangre	26	0	0.0	515	20	3.69
Catéteres	16	0	0.0	274	21	7.66
Exudado bronquial	11	6	54.5	164	13	7.8
Otras secreciones	42	12	28.6	109	14	12.84
Exudado vaginal	129	23	17.8	5	2	40
Espujo	46	10	21.7	63	17	27
Herida quirúrgica	11	5	45.4	77	15	19.5
Totales	3881	219	5.64	1939	175	9.0

U de Mann Whitney  $\leq 0.001$ .

**Cuadro III. Cultivos positivos a *Candida*, por servicio en la consulta externa y hospitalización**

Consulta Externa	n=	Positivos	%	Hospitalización	n=	Positivos	%
Urología	2437	43	1.76	Terapia Intensiva	926	91	9.82
Medicina interna	522	50	7.85	Medicina Interna	382	34	1.04
Preconsulta	128	30	23.43	Hematología	347	29	8.35
Radioterapia	109	32	29.35	Otros	284	21	7.39
Inhaloterapia	384	26	6.77				
Foniatría	54	18	33.3				
Cabeza y cuello	93	8	8.6				
Cólon y recto	104	8	7.8				
Sarcomas	50	4	8.0				
Total	3881	219	5.6	Total	1939	175	9.02

**Cuadro IV. Origen de cepas de *Candida albicans* a quienes se les realizó sensibilidad**

Exudado faríngeo	34
Expectoración	15
Urocultivo	11
Herida quirúrgica	5
Punta de catéter	4
Cavidad oral	3
Hemocultivo	2
Punta de sonda Foley	2
Exudado vaginal	2
Secreción Endotraqueal	2
Secreción nasal	1
Total	81

## Discusión

En los últimos 30 años han habido grandes avances en el ejercicio de la medicina, tales como métodos diagnósticos innovadores, nuevos antibióticos de amplio espectro y procedimientos

terapéuticos más complejos. A la par de este desarrollo tecnológico existe una continua e importante modificación en los agentes causales de las infecciones. De éstos, llama particularmente la atención el aumento en la incidencia de infecciones intrahospitalarias por hongos, sobre todo en pacientes críticos.<sup>16,17</sup>

El diagnóstico y control de éstas infecciones es difícil, debido en parte a que *Candida* frecuentemente coloniza las mucosas del hombre y su aislamiento no siempre traduce una infección. Además de que en los pacientes con candidiasis sólo se logra aislar en un bajo porcentaje de casos y se desarrolla en hemocultivos en etapas tardías de la infección.<sup>18</sup>

Conocer la prevalencia de estas infecciones en las diferentes poblaciones de riesgo, como en los pacientes oncológicos, es importante porque por los datos obtenidos se pueden desarrollar estrategias profilácticas y terapéuticas encaminadas al control de las mismas.

Al formar parte de la flora normal de las mucosas, es importante diferenciar entre colonización e infección por *Candida*, para lo cual se requiere de una correlación basada en el análisis de los factores de riesgo individuales, el estado clínico del paciente y de los conocimientos adecuados del laboratorio de micología médica.<sup>19,20</sup>

Al analizar datos obtenidos en nuestro hospital observamos que del total de pacientes de la consulta externa y de hospitalización se obtuvieron cultivos positivos para hongos en 6.8%.

En promedio, 5.6% de los pacientes en la consulta externa tuvo cultivos positivos a *Candida*, y este porcentaje casi se duplicó en los enfermos hospitalizados (9%); esta cifra es mayor a la reportada en otros estudios sobre prevalencia de infecciones nosocomiales.<sup>5</sup>

*C. albicans* fue la especie más frecuente; aislándose en 46.3% de los pacientes. Este porcentaje es mas bajo a lo reportado en la mayoría de estudios.<sup>1</sup> Traduce una prevalencia elevada de especies no *albicans* (53.7%), de ellas las más frecuentes fueron: *C. krusei* (10.9%), *C. parapsilosis* (8%), *C. tropicalis* (8%), *C. humicola* (6.90/o) y *C. guilliermondii* (5.1%). En conjunto ocasionaron 38.9% de las infecciones. Es de mencionarse en este trabajo la alta prevalencia de *C. humicola*. Existe poca información sobre su patogenicidad y se asocia con conjuntivitis, oftalmopatía y melanoniquia en enfermos inmunocomprometidos.<sup>21</sup> Por otra parte, *C. krusei*, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae*, ocupan 17.1% de los casos (Cuadro V). Este hecho tiene implicaciones terapéuticas importantes, porque estas especies se han asociado con resistencia a la anfotericina B y fluconazol.<sup>14</sup> Por lo que es deseable contar con estudios de sensibilidad en estas cepas para la elección y dosis de los antimicóticos.

Al analizar globalmente los sitios de aislamiento, entre la consulta externa y hospitalización, se observó que, se trata de poblaciones distintas con una diferencia significativa. Esto probablemente esta en relación a la desigualdad existente en la presentación de complicaciones infecciosas, que motivan diferentes tendencias en la toma de productos para cultivo. Esto provocó que el mayor número de cultivos positivos a *Candida* se obtuviese en secreciones de heridas quirúrgicas (30.68%) y expectoración (23.85%). En la consulta externa

una alta proporción de cultivos de secreciones bronquiales obtenidas a través de cánulas de traqueotomía (54.5%) y de secreciones de heridas quirúrgicas (45.4%) fueron positivos a *Candida*. Descartando los exudados vaginales de los cuales sólo se practicaron a cinco pacientes, la mayor proporción de cultivos positivos en hospitalizados fue en expectoración (27%) y en exudados faríngeos (25.5%).

**Cuadro V. Especies de *Candida* aisladas\***

Nombre	total	%
<i>Candida albicans</i>	81	46.3
<i>Candida Krusei</i>	19	10.9
<i>Candida parapsilosis</i>	14	8.0
<i>Candida tropicalis</i>	14	8.0
<i>Candida humicola</i>	12	6.9
<i>Candida guilliermondii</i>	9	5.1
<i>Candida kesyr</i>	6	3.4
<i>Candida stellatoidea</i>	4	2.3
<i>Candida glabrata</i>	3	1.7
<i>Candida lusitaniae</i>	2	1.1
<i>Candida zeylanoides</i>	2	1.1
<i>Candida no identificada</i>	2	1.1
<i>Candida ciferrii</i>	1	0.6
<i>Candida rugosa</i>	1	0.6
Otras	5	2.8
Total	175	100.0

**Cuadro VI. Sensibilidad a diversos antimicóticos de 81 cepas de *Candida albicans***

Antimicótico	µg/ml	Cepas Sensibles	%
Anfotericina B	1	81	100
Fluconazol	32	51	63
Ketoconazol	8	47	59
Itraconazol	1	25	31

\* Al comparar cepas de *Candida* sensibles con las resistentes

\* U Mann-Whitney <.00

En este trabajo la prevalencia de candidemia fue de 24.6%, siendo mayor a la reportada en otros estudios epidemiológicos.<sup>1,7,22</sup>

Todas estas diferencias mencionadas probablemente tienen explicación en el hecho de que la población estudiada corresponde a pacientes oncológicos, quienes tienen diversos factores de riesgo que favorecen infecciones por gérmenes oportunistas.<sup>23-25</sup>

Considerando que *Candida albicans* es la especie más frecuentemente aislada, se determinó la sensibilidad de las 81 cepas obtenidas, en el cuadro IV se muestra el sitio de origen y en el cuadro VI la sensibilidad. En estas cepas no se encontró resistencia a la anfotericina B, contrariamente se demostró alto porcentaje de resistencia a los imidazoles, de los cuales el fluconazol sería la mejor alternativa, aunque la resistencia encontrada en el presente trabajo fue de casi 40%.

*C. krusei*, *C. guilliermondii* y *C. lusitanae*, reportadas en otros trabajos como resistentes a anfotericina B, suman 17.1% de los casos en este reporte. Por lo que se debe tener en cuenta en la elección y dosis de los antimicóticos que tienen elevada toxicidad y alto costo.

## Conclusiones

En el hospital de estudio se aisló *Candida spp* en 6.76% del total de 5,820 pacientes. Asimismo la prevalencia de candidemia fue de 3.69% a partir de 394 hemocultivos.

*Candida albicans* se aisló más frecuentemente (46.3%) en el presente trabajo; además existe en nuestro medio alta prevalencia de especies *Candida no albicans* (53.7%).

Por otra parte, todas las cepas de *Candida albicans* fueron sensibles a anfotericina B.

Existe un porcentaje significativo de resistencia de la *C. albicans* a itraconazol, ketoconazol y fluconazol.

Por último, debido a la presencia de cepas resistentes a los imidazoles, anfotericina B es el fármaco de elección para el tratamiento de la candidemia, sin embargo, ante la existencia de cepas resistentes a este antimicótico, es deseable contar con la tipificación y sensibilidad de las cepas aisladas.

**Agradecimientos:** a la doctora Maribel Salas Ramírez, por sus comentarios y apoyo en el análisis estadístico.

## Referencias

1. **Beck-Sague C, Jarvis WR.** Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-1251.
2. **Bodey GP.** Candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1984;77(Suppl 4D):13S-19S.
3. **Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, et al.** Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):865-895.
4. **Groil AH, Shan PM, Mentzel C, Schneider M, Nuebling J, Huebner K.** Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996;33:23-32.
5. **Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP.** Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):72S-75S.
6. **Jarvis WR, Martone WJ.** Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob. Chemother.* 1992;29 (Suppl A):19-24.
7. **Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer MD.** The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of The European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995;274:639-644.
8. **Rentz MA, Halpern TM, Bowden R.** The impact of candidemia. On length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis* 1998;27:781-788.
9. **Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, Simmons RL.** The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980;88:524-530.
10. **Comwell EE-3<sup>rd</sup>, Belzerg H, Offhe TV, Dougherty WR, Morales IR, Arsenio J et al.** The pattern of fungal infections in critically ill surgical patients. *Am Surg* 1990;61:847-850.
11. **Nguyen MH, Peacock JE Jr., Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR et al.** Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155:2429-2435.
12. **Meyers JD.** Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Seminars in Oncology* 1990;6:10-13.
13. **Brown AE.** Overview of fungal infections in cancer patients. *Seminars in Oncology* 1990;17 (Suppl 6):2-5.
14. **Kauffman AC.** Amphotericin B. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;18:281-287.
15. **Barchiesi F, Colombo AL, McGough DA, Rinaldi MG.** Comparative study of broth macrodilution and microdilution techniques for *in vitro* antifungal susceptibility testing of yeast by using the National Committee for Clinical Laboratory Standards proposed standard. *J of Clin Microbiol* 1994;32:2494-2500.
16. **Dean AD, Burchard KW.** Fungal infections in surgical patients. *Am J Sur* 1996;171:374-382.
17. **Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R.** *Candida* Colonization And Subsequent infections in Critical I11 Surgical Patients. *Ann Surg* 1994;220:751-758.
18. **Solomkin SJ, Florh MA, Simmons LR.** Indications For therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg* 1982;117:1272-1275.
19. **Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson FR, Wenzel IPR** Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-2353.
20. **Schwartz SSR, Mackintosh RF, Schrier LS, Greenberg LP.** Multivariate analysis of factors associated with

- invasive fungal disease during remission induction therapy for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1984;53:411-419.
21. **Rogowska-Szadkowska D, Wiercinska-Drapalo A, Borzuchowska A, Prokopowicz D.** *Klinika Obseirwacyjno-Zakazna Akademii Medycznej w Białymstoku.* *Candida humicola* infection of the central nervous system in an HIV-infected. *Przeegl Epidemiol* 1997;51(4):465-9.
  22. **Viscoli, Ginnenia C, Marinus A, Coliette L, Martino P, Vandercam B, y cols.** Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the invasive fungal infection group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28:1071-1079.
  23. **Wenzel PR.** Nosocomial Candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531-1534.
  24. **Voss A, le Noble JLML, Verduyn Lunel FM, Foudraine NA, Meis JFGM.** Candidemia in Intensive Care Unit Patients: risk factors for mortality. *Infect* 1997;25:8-11.
  25. **Wingard RJ.** Importance of *Candida* Species other than *C. albicans* as Pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115-25.

