

Candidosis mixtas en aislamientos clínicos de pacientes procedentes del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; identificación e importancia

Ángel Gabriel Romero-Luévano¹
Javier Araiza-Santibáñez¹
Marco Antonio Hernández¹
Marcela Cerón-Araiza²
Verónica A Hernández-Guzmán³
Rosa María Ponce⁴
Alexandro Bonifaz¹

¹ Laboratorio de Micología.

² Médico interno.

³ Jefa de Laboratorios Centrales.

⁴ Servicio de Dermatología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

RESUMEN

Antecedentes: la candidosis es la micosis oportunista más frecuente en humanos y una de las infecciones nosocomiales que más se reporta. La existencia de más de una especie de *Candida* en las muestras biológicas puede tener efectos importantes en la respuesta terapéutica, tipo de antimicóticos administrados y en el tiempo del tratamiento, así como complicaciones en el cuadro clínico.

Objetivo: identificar las muestras clínicas de candidosis estudiadas en el laboratorio de Micología, en las que se obtuviera el reporte de dos o más especies en un mismo aislamiento para determinar la frecuencia y técnicas de identificación.

Material y método: estudio prospectivo, horizontal, descriptivo y comparativo, en el que se incluyeron todas las muestras para diagnóstico de candidosis provenientes de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, observados en un periodo de 46 meses, a las que se realizaron pruebas fisiológicas y bioquímicas para la identificación de las especies de *Candida*.

Resultados: se estudiaron 1,255 casos de candidosis en un periodo de 46 meses; de ellos, 55 resultaron mixtos (4.4% del total de casos); es decir, causados por más de una especie de *Candida*. El origen de las muestras fue diverso y estuvo compuesto por muestras de tipo pulmonar (28), orofaríngeas (12), de las vías urinarias (11), uñas (2) y oídos (2). De las especies involucradas, *C. albicans* fue la más frecuente, con 43 aislamientos (39%), seguida de *C. glabrata* con 24 (21%), *C. tropicalis* con 20 (18%), *C. krusei* con 12 (11%) y en menor proporción *C. parapsilosis* con 8 (7%), *C. dubliniensis* con 2 (2%) y *C. guilliermondii* y *C. zeylanoides* cada una con un aislamiento (1%). La frecuencia de candidosis mixtas fue de 3.8 a 5.5%. La mayor parte de los casos clínicos mixtos tuvo dos especies (48, 87.3%), pocos tuvieron tres especies (6, 10.9%) y sólo uno (1.8%) involucró cuatro especies.

Conclusiones: la importancia de identificar que la candidosis puede ser causada por más de una especie repercute en la elección del esquema de tratamiento, así como en el pronóstico, debido a las diferencias en sensibilidad o resistencia a los medicamentos, los factores de virulencia de las levaduras y las características del paciente que originaron la candidosis.

Palabras clave: candidosis mixtas, candidosis, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida* spp, CHROM-agar *Candida*®.

Recibido: julio 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondencia

Alexandro Bonifaz
Dr. Balmis 148
06720 México, DF
a_bonifaz@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Romero-Luévano AG, Araiza-Santibáñez J, Hernández MA, Cerón-Araiza M y col. Candidosis mixtas en aislamientos clínicos de pacientes procedentes del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; identificación e importancia. Dermatol Rev Mex 2014;58:239-246.

Mixed Candidiasis in Clinical Isolated Samples of Patients from General Hospital of Mexico Dr. Eduardo Liceaga; Identification and Importance

ABSTRACT

Background: Candidiasis are the most common opportunistic fungal infections in humans, and one of the most widely nosocomial infections observed, the most common species are *Candida albicans* and other *Candida* spp. The presence of more than one species of *Candida* in biological samples could have important effects on therapeutic response, kind and time of antifungal treatment and clinical complications.

Objective: To identify clinical samples of candidosis studied in mycology laboratory, in which two or more species were obtained in a single isolated, determining the frequency and identification techniques.

Material and method: A prospective, horizontal, descriptive, comparative study in which were included all samples for diagnosis of candidiasis from outpatient and inpatient General Hospital of Mexico Dr. Eduardo Liceaga observed in a period of 46 months which underwent physiological and biochemical tests for the identification of *Candida* spp.

Results: We studied 1,255 cases of candidiasis over a period of 46 months, of these, 55 were mixed (4.4% of all cases), it means more than one caused by *Candida* spp, the origin of the samples were different and was composed by samples comprising lung 28, oropharyngeal 12, urinary tract infection 11, nails 2 and ears 2; from involved species, *C. albicans* was the most frequently identified with 43 (39%) isolates, followed by *C. glabrata* with 24 (21%), *C. tropicalis* with 20 (18%), *C. krusei* with 12 (11%) and to a lesser extent, *C. parapsilosis* with 8 (7%), *C. dubliniensis* 2 (2%) and *C. guilliermondii* and *C. zeylanoides* each with one isolation (1%). The frequency of mixed candidiasis was from 3.8% to 5.5%. Most mixed clinical cases had two species (48, (87.3%)), three species 6 (10.9%) and only one (1.8%) involving four species

Conclusions: The importance of identifying which candidosis can be caused by more than one species affects the choice of therapeutic regimen, as well as the prognosis due to differences in drug sensitivity and resistance, virulence factors in yeast and patient characteristics that caused the candidosis.

Key words: mixed candidiasis, candidiasis, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida* spp, CRHOM-agar *Candida*®.

Las candidosis son micosis producidas por hongos saprófitos oportunistas pertenecientes al género *Candida*; estas levaduras son responsables de la mayor parte de las infecciones fúngicas en pacientes inmunosuprimidos; las especies más comunes que causan infección son: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*; *C. albicans* es la especie principal que coloniza el aparato gastrointestinal en el humano, así como la piel y los aparatos respiratorio y reproductivo.^{1,2}

Las diversas especies de *Candida* pueden causar enfermedades de distinto grado de severidad, desde infecciones mucocutáneas hasta cuadros invasivos que pueden dañar cualquier órgano.¹

Su grado de diseminación no depende tanto del agente etiológico, sino del factor predisponente con el que se asocie; por ejemplo, los cambios en el pH, acumulaciones de nutrientes como el glucógeno, administración de antibióticos de amplio espectro, enfermedades o procesos que influyan en la respuesta inmunológica, sobre todo celular, así como defectos en los linfocitos polimorfonucleares y linfocitos T y B, todos ellos factores importantes para padecer candidosis.²

La enfermedad clínica puede dividirse en dos amplias categorías: infecciones mucocutáneas e infecciones sistémicas, cada una con sus propios factores de riesgo. En la Figura 1 se observan las principales variedades clínicas. La transición de *Candida* de ser comensal a provocar invasión de las mucosas o diseminación sistémica depende de los factores predisponentes del paciente y de las características de la levadura.^{1,2}

La candidosis orofaríngea está entre las infecciones micóticas más comunes en los pacientes inmunosuprimidos, de éstas, la forma pseudomembranosa, comúnmente llamada algodoncillo o *thrush*, es el tipo de candidosis orofaríngea encontrada más comúnmente. La

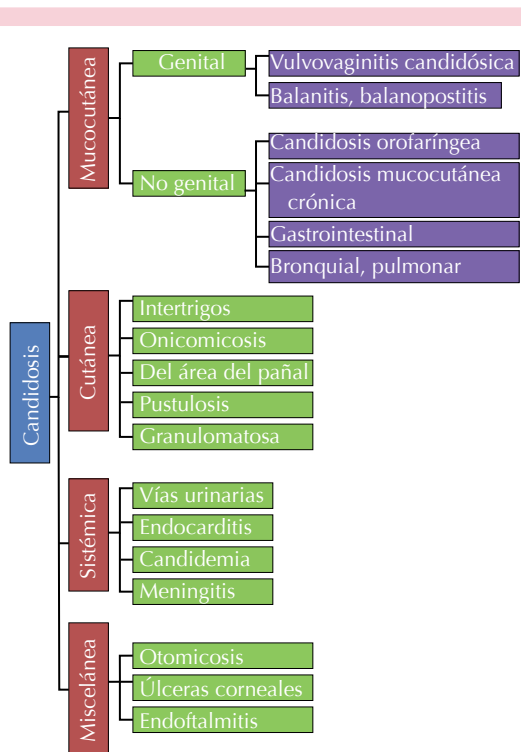


Figura 1. Variedades clínicas de candidosis.

candidosis oral puede extenderse y afectar los labios, en la zona de las comisuras, lo que se denominan boquera o perleche candidósico. A partir del foco bucal, la candidosis puede extenderse hacia la tráquea, la laringe, etcétera. Esto se observa frecuentemente en pacientes con linfomas, leucemias y VIH-SIDA.²

La candidosis mucocutánea puede dividirse en dos grandes grupos: enfermedad no genital y enfermedad del aparato genitourinario: la vulvovaginitis candidósica en mujeres, balanitis y balanopostitis en hombres, y candiduria en ambos sexos. Estas enfermedades son comunes, pero afectan a diferentes tipos de pacientes, inmunodeprimidos e inmunocompetentes; mientras que la vulvovaginitis candidósica afecta más a mujeres sanas, la candiduria comúnmente se diagnostica en pacientes inmunodeprimidos o neonatos.

La balanitis candidósica (inflamación del glande, y cuando está afectado el prepucio, balanopostitis) aparece en la mayor parte de los casos como consecuencia de relaciones sexuales y frecuentemente afecta a pacientes diabéticos o inmunosuprimidos.^{3,4}

La candidosis del aparato gastrointestinal puede aparecer a través de todo el trayecto gastrointestinal, misma que se divide en: esofagitis candidósica, regularmente proveniente de la candidosis oral, común en pacientes leucémicos y diabéticos descompensados.²

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, horizontal, descriptivo y comparativo en el que se incluyeron muestras clínicas en las que se comprobó la existencia de candidosis mediante estudios de laboratorio; estas muestras provenían de pacientes de diferentes servicios del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga y fueron enviadas al laboratorio de Micología para su estudio rutinario, así como también las muestras de los pacientes que acudieron directamente al laboratorio.

Las muestras obtenidas se procesaron mediante exámenes directos con hidróxido de potasio al 10% para la observación en fresco e identificación de las formas de parasitación de las especies de *Candida* (pseudohifas o cúmulos de levaduras), con cultivo simultáneo en medios de agar dextrosa de Sabouraud con y sin antibióticos durante 48 horas a 28-30°C; los desarrollos obtenidos en los medios de cultivo fueron resembrados en medios cromogénicos (CHROM-agar *Candida*® de BBL) para la búsqueda intencionada de más de una especie de *Candida* (Figura 2) mediante el desarrollo de colonias de diferentes colores; si se apreciaban éstas, se seleccionaban para confirmar la identidad de la especie mediante pruebas fisiológicas (filamentación en suero y desarrollo en *Corn-*

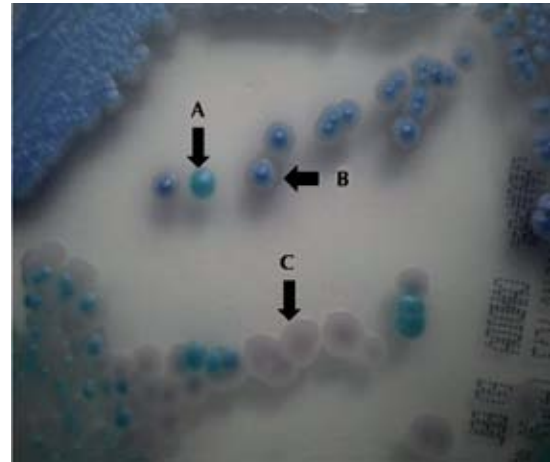


Figura 2. *Candida albicans* (A), *Candida tropicalis* (B) y *Candida krusei* (C) en medio de CRHOM-agar *Candida*® de BBL.

meal + tween 80 al 1%) y pruebas bioquímicas (sistema Api-Yeast 20®).

RESULTADOS

En los 46 meses en los que se realizó este estudio se efectuó el diagnóstico de laboratorio de 1,255 casos de candidosis en sus diferentes formas clínicas (Cuadro 1), se detectaron y diagnosticaron 55 casos de candidosis mixtas que, según la clasificación clínica y morfológica de la enfermedad, fueron: pulmonares, orofaríngeos, infección de las vías urinarias, uñas (onicomicosis por *Candida*) y oídos; los 55 casos de candidosis mixtas en estas localizaciones representaron 4.4% del total de candidosis diagnosticadas en el laboratorio de Micología del Servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

DISCUSIÓN

Durante el tiempo que duró este estudio se comprobaron 55 casos de candidosis mixtas de un total de 1,255 casos de candidosis, lo que

Cuadro 1. Casos de candidosis mixtas y no mixtas por localización

Localización (muestras clínicas)	Casos de candidosis (totales)	Casos de candidosis mixtas (porcentaje respecto a los totales)
Pulmonar	637	28 (4.4%)
Orofaringe	254	12 (4.7%)
Infección de las vías urinarias	287	11 (3.8%)
Uñas	41	2 (4.9%)
Oído	36	2 (5.5%)
Total	1,255	55 (4.4%)

corresponde a 4.4%, que es consistente con lo encontrado en la bibliografía, en donde se reporta que los casos mixtos representan 3 a 6%^{5,6}. La bibliografía^{7,8} acerca de casos de candidosis mixtas sólo aborda, en la mayor parte, casos de candidemias; no se encontró ningún reporte de todas las localizaciones o formas clínicas, mientras que en nuestro estudio sí se abordan las diferentes formas clínicas; a pesar de ello, no se encontró ningún caso de candidemias mixtas.

Desde el punto de vista micológico, un aspecto importante a considerar es que las pseudohifas, hifas y levaduras de las distintas especies de *Candida* poseen diversos factores de virulencia (Cuadro 2), lo que les permite evadir la fagocitosis, tener capacidad invasiva en mayor o menor grado y otros que varían como característica de especie a especie; algunos de los factores más importantes suelen ser: adaptación al pH, mediante la activación de genes PHR1 y PHR2,² y sustancias como las adhesinas, que son compuestos que influyen en la adaptación o adhesión de la levadura, y de éstas, las más importantes son las manoproteínas y las mananas, y por parte de las células receptoras o del hospedero, las manoproteínas de superficie tipo lectina.³

Se han reportado las enzimas producidas por estas levaduras y pueden proponerse como factores o determinantes de virulencia; las más importantes

son: proteasas, fosfolipasas lipasas, queratinasas, peptidasas, hemolisinas, hialuronidasas; de manera específica: aspartilproteínasa secretora SAP; los genes de la familia SAP existentes en *C. albicans* proporcionan al hongo un sistema proteolítico eficiente y flexible que puede garantizar su éxito como patógeno oportunista.⁹

Algunas de las especies de *Candida* son capaces de generar transición morfológica, que es la capacidad que tienen estas levaduras de cambiar morfológicamente de blastoconidios a pseudo-hifas e hifas verdaderas. La hifa es la forma de adaptación para la adherencia y penetración de los epitelios y células endoteliales.⁹

El cambio fenotípico es la capacidad que tienen estas levaduras para generar diferencias en la macromorfología colonial, cambios en la antigenicidad (aumento o disminución en la producción de enzimas y toxinas), capacidad de formación de biopelículas, con la que las células desarrollan características fenotípicas que son diferentes de sus contrapartes plancónicas, como el incremento en la resistencia a los agentes antimicrobianos y la protección de las defensas del hospedero.³ Las biopelículas pueden desarrollarse en casos superficiales y sistémicos; pueden formarse, por ejemplo, en la superficie de las dentaduras de acrílico y pueden asociarse con un gran número de bacterias, por ejemplo, *Streptococcus*.¹⁰

Los dispositivos como catéteres intravasculares o urinarios y tubos endotraqueales se asocian con infecciones y en su superficie se detecta la formación de biopelículas; otros dispositivos, como válvulas cardíacas, marcapasos y reemplazos de articulaciones (cadera o rodilla), son susceptibles de colonización por *Candida* generalmente durante el tiempo de su colocación; la mayor capacidad de *C. albicans* para formar biopelículas en estas superficies es la razón por la que esta especie es más patógena que las

Cuadro 2. Principales factores de virulencia de las especies comunes de *Candida*

	Adaptación al pH	Fosfolipasas	Lipasas	Caseinas	Hemolisinas	Aspartil proteinasas	Biopelículas	Adhesinas	Transición morfológica	Cambio fenotípico
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
<i>C. krusei</i>	+	+	+	+	+	?	+	?	+	?
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	?	?	?	+	+	?	+	?
<i>C. tropicalis</i>	+	+	?	?	?	+	+	?	+	+

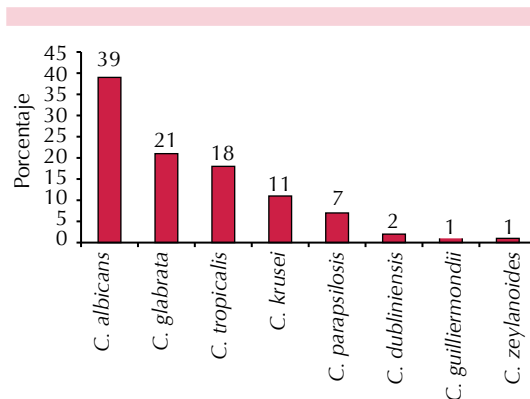
que son menos capaces de formar éstas, como *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.^{3,10,11}

También pueden aparecer infecciones asociadas con biopelículas donde no haya dispositivos externos relacionados; por ejemplo, en casos de endocarditis candidósica, resultado de la formación de éstas en el endotelio vascular dañado en las válvulas cardíacas nativas en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente.^{2,3,9-12}

En la Figura 3 y en el Cuadro 3 puede apreciarse que *C. albicans* fue la especie de *Candida* que se tipificó con mayor frecuencia en los casos mixtos (39%), seguida de *C. glabrata* (21%), *C. tropicalis* (18%), *C. krusei* (11%) y *C. parapsilosis* (7%); *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii* y *C. zeylanoides* se encontraron en mucho menor proporción.

Otro aspecto importante a tomar en cuenta es la diferencia de sensibilidad o resistencia que pueden tener las especies de *Candida*; por ello, es importante considerar que los mecanismos de resistencia a los antifúngicos son primarios o secundarios y están relacionados con las características intrínsecas o adquiridas del patógeno fúngico. La resistencia a los antifúngicos puede definirse como resistencia microbiológica o resistencia clínica.¹³⁻¹⁶

En términos de la resistencia a los derivados azólicos, las especies de *Candida* tienen cuatro mecanismos principales. Una determinada cepa resistente puede tener más de un mecanismo y las diferentes especies pueden ser susceptibles, resistentes o parcialmente sensibles (susceptibi-

**Figura 3.** Frecuencia de especies de *Candida* encontradas en los casos de candidosis mixtas.

lidad intermedia o dosis dependiente, Cuadro 4); asimismo, los cambios que llevan a la resistencia pueden ocurrir en secuencia y tener efectos aditivos o conducir a resistencia cruzada.¹⁶

El primer mecanismo asociado con susceptibilidad reducida o resistencia de *Candida* a los antifúngicos azólicos es la inducción de bombas de flujo. La regulación a la alza de los genes de la bombas de flujo codificada por cualquiera de los dos genes MDR o CDR se asocia con la resistencia a los antifúngicos azólicos de *C. albicans* (MDR1, CDR1, CDR2), *C. glabrata* (CgCDR1, CgCDR2) o *C. dubliniensis* (CdMDR1, CdCDR1).¹⁶

Otro mecanismo común de resistencia en las especies de *Candida* es la adquisición de mutaciones puntuales en los genes que codifican para la enzima blanco (ERG1 1), lo que resulta un

Cuadro 3. Frecuencia por combinación de especies de *Candida* y variedades clínicas

Localización (muestras clínicas)	Porcentaje de casos mixtos	Combinaciones de especies
Pulmonar	51	<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i> <i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> <i>C. albicans</i> + <i>C. krusei</i>
Orofaringe	22	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
Infección de las vías urinarias	20	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>
Oído	4	<i>C. tropicalis</i> + <i>C. parapsilosis</i>
Uñas	3	<i>C. tropicalis</i> + <i>C. parapsilosis</i>

blanco modificado con afinidad reducida o con la incapacidad de ligar a los azólicos. Este mecanismo puede agravarse si existe sobreexpresión o regulación al alza de la enzima blanco alterada, que entonces sería un tercer mecanismo posible de resistencia a éstos en *Candida*; entonces puede llegarse a la situación en que se tengan enzimas blanco modificadas en las células fúngicas con poca o nula capacidad de ligar a las moléculas de estos antifúngicos y tenerlas en mayor cantidad.¹⁶

El último mecanismo potencial de resistencia a los azólicos en especies de *Candida* implica el desarrollo de vías de derivación, que invalidan los efectos dañinos de éstos en la membrana. Esto se relaciona con la mutación del gen ERG3 en ciertas cepas resistentes de *Candida*.⁹

Una de las estrategias de resistencia a antifúngicos que puede tener *Candida* y que debe considerarse es la formación de biopelículas; aunque no están completamente aclarados los mecanismos de resistencia de las biopelículas que forma *Candida*, son tres principalmente: 1) la penetración restringida o reducida del agente antifúngico a través de la matriz de la biopelícula; 2) cambios fenotípicos de las células de *Candida*, debido a una tasa de crecimiento lento causado por la limitación de nutrientes, principalmente en la base de la matriz; 3) expresión de genes de resistencia inducidos por el contacto con ciertas superficies, según el antifúngico administrado.¹⁰

C. albicans también fue la especie que se encontró en la mayor parte de las formas clínicas donde se detectaron casos de candidosis mixtas (Figura 3); en la mayoría de los casos mixtos se detectaron dos especies de *Candida* distintas y el binomio que se encontró en la mayoría de los casos mixtos fue: *C. albicans* y *C. glabrata*, así como *C. albicans* y *C. krusei* (Cuadro 3).

Las asociaciones de más de una especie de *Candida* implicadas en procesos infecciosos causados por estas levaduras repercuten de manera importante en el pronóstico de la evolución de los cuadros clínicos y la posible respuesta terapéutica, lo que genera fracasos terapéuticos

Cuadro 4. Susceptibilidad *in vitro* de aislamientos de *Candida* sp

	Anforterici- na B	5-fluoroci- tosina	Fluconazol	Itraconazol	Voricon- zol	Posacon- zol	Anidulafun- gina	Caspofun- gina	Micafun- gina
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S	S	I-R	S-I-R	S-I-R	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S-I	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	I	I	I
<i>C. krusei</i>	S	R	R	I-R	S-I-R	S-I-R	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	S	S	S	S	S	S	R	R	R
<i>C. lusitanae</i>	S-I-R	S	S	S	S	S	S	S	S

Basado en la prueba de resistencia con el método CLSI-M27-A3.

S: susceptible; I: intermedio; R: resistente.

Modificado de la referencia 14.

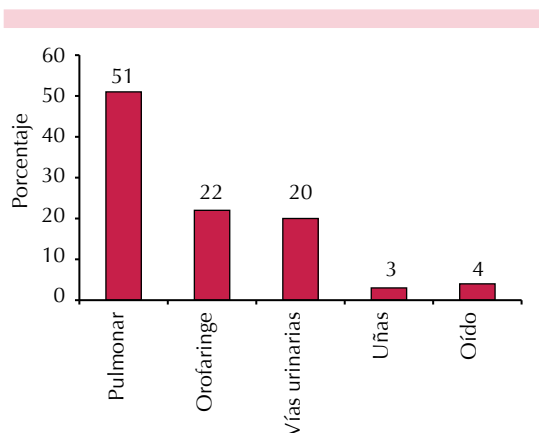


Figura 4. Frecuencia de casos de candidosis mixtas por localización.

totales o alivio parcial sin curación adecuada o, bien, complicaciones subsecuentes ante los procesos de infecciones con cepas con diferentes características de virulencia.¹⁷

CONCLUSIONES

El hecho de poder detectar candidosis mixtas tiene mayor importancia cuando, según el origen de la muestra clínica, se sospeche una variedad clínica sistémica (pulmonar, orina, sangre, etcétera), así como el padecimiento inicial del paciente que la originó, porque de esto dependerá el tratamiento a elegir y el éxito o fracaso de éste, debido a que, según los resultados obtenidos, alrededor de 5% de las candidosis en cualquier forma clínica serán mixtas. Es importante tener en cuenta que los resultados muestran que la mayoría de los casos mixtos son sistémicos (en este caso pulmonares, Figura 4) y que, además, *C. albicans* se tipificó en la mayoría de los casos mixtos con *C. krusei* y *C. glabrata*, que son resistentes a fluconazol, porque es el antifúngico que se prescribe como tratamiento de elección y como profiláctico en la mayoría de los casos en pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes.

REFERENCIAS

- Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections. *Br J Haematol* 2005;129:569-582.
- Bonifaz A. *Micología médica básica*. 4ª ed. México: McGraw-Hill, 2012;321-347.
- Achkar MJ, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:253-273.
- Araiza J, Montes de Oca G, Ponce Olivera RM, Bonifaz A. Balanitis y balanopostitis candidótica. Comunicación de 20 casos. *Dermatol Rev Mex* 2011;55:342-346.
- Agarwal S, Manchanda V, Verma N, Bhalla P. Yeast identification in routine clinical microbiology laboratory and its clinical relevance. *Indian J Med Microbiol* 2011;29:172-177.
- Bonifaz A, Araiza-Santibáñez J. Chrom-Agar *Candida*. Experiencia en la identificación presuntiva de levaduras oportunistas aisladas de candidosis oral en pacientes inmunosuprimidos. *Bioquímica* 1998;23:794-800.
- Pulimood S, Ganesan L, Alangaden G, Chandrasekar P. Polymicrobial candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:353-357.
- Jensen J, Muñoz P, Guinea J, Rodríguez-Crèixems M, et al. Mixed fungemia: incidence, risk factors and mortality in a General Hospital. *Clin Infect Dis* 2007;44:109-114.
- Castrillón-Rivera LE, Palma-Ramos A, Padilla-Desgarennes C. Factores de virulencia en *Candida* sp. *Dermatol Rev Mex* 2005;49:12-27.
- Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003;11:30-36.
- De Luca C, Guglielminetti M, Ferrario A, Calabr M, et al. Candidemia: species involved, virulence factors and antimycotic susceptibility. *New Microbiol* 2012;35:459-468.
- Ramesh N, Priyadharsini M, Sumathi CS, Balasubramanian V, et al. Virulence factors and anti fungal sensitivity pattern of *Candida* sp isolated from HIV and TB patients. *Indian J Microbiol* 2011;51:273-278.
- Hasan F, Xess I, Wang X, Jain N, et al. Biofilm formation in clinical *Candida* isolates and its association with virulence. *Microbes Infect* 2009;11:753-761.
- Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, et al. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German speaking mycological society and the Paul-Ehrlich-society for chemotherapy. *Mycoses* 2011;54:279-310.
- Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3149-3154.
- Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology and consequences for treatment. *Am J Med* 2011;125:3-13.
- Fortún J. Actualización en terapia antifúngica: nuevos fármacos e indicaciones. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:38-44.