

## Fluconazol versus Nistatina en Niños con Candidiasis Orofaringea

*B Del Nogal<sup>1</sup>, M Carrabs<sup>2</sup>, JA Suárez<sup>1</sup>, N Sandoval<sup>3</sup>, L Escalona<sup>4</sup>, O Febres<sup>4</sup>, A González<sup>5</sup>, A Martín<sup>6</sup>, Y Izaguirre<sup>7</sup> y G Espinoza<sup>8</sup>.*

1. Hospital de Niños J.M. de los Ríos.
2. Hospital J.M. Vargas.
3. Hospital Central de Maracay.
4. Hospital Central de Valencia.
5. Consultorio de Especialidades Barquisimeto.
6. Hospital Universitario de Caracas.
7. Hospital Domingo Luciani.
8. Pfizer, S.A.

### RESUMEN

La candidiasis orofaringea constituye una patología frecuente en la población pediátrica. Con la finalidad de ofrecer una alternativa terapéutica segura y eficaz, se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, comparativo, simple ciego y de asignación aleatoria, donde se incluyeron 181 pacientes con diagnóstico clínico y micológico de candidiasis orofaringea; fueron asignados al azar para recibir Fluconazol suspensión a 5 mgrs/Kg dosis única diaria o Nistatina suspensión 50.000 unidades/Kg cada 6 horas. Se obtuvo una respuesta clínica satisfactoria al final del tratamiento con una diferencia estadística altamente significativa ( $p < 0.001$ ) en el grupo tratado con Fluconazol (97.8%) frente al grupo de Nistatina (84.3%); y de 98.4% versus 87.9% respectivamente, un mes después de la terapia, siendo la diferencia muy significativa ( $p < 0.01$ ). La erradicación micológica reportó una alta significancia ( $p < 0.0002$ ) a favor del Fluconazol con un 74.7% contra un 39.5% de los tratados con Nistatina.

El uso del Fluconazol suspensión oral, se presenta como una terapéutica eficaz, bien tolerada y de comodidad posológica en la edad pediátrica.

La *Cándida albicans* fue aislada en el 92% de los casos.

**Palabras Claves:** Candidiasis orofaringea, Fluconazol.

### ABSTRACT

The Oropharyngeal Candidiasis constitute a frequent pathology in the pediatric population. In order to offer a safe and efficient therapeutic alternative, an multicentric, prospective, single blind and randomized study was performed 181 patients which included clinic and micologic diagnostic of Oropharyngeal Candidiasis; they were assigned in a randomized way to received fluconazole suspension containing 5 mgrs/Kg once daily or Nystatin suspension 50.000 units/Kg every six hours. Satisfactory clinic response was obtained at the end of the treatment with a very significant statistic

difference ( $p < 0.001$ ) in the fluconazole group compared to the nystatin group. A month later the clinical response was very significant ( $p < 0.01$ ). The mycological eradication reported a very high significant response  $p < 0.0002$  in the fluconazole group.

The use of fluconazole oral suspension is presented as an efficient therapeutic, well tolerated and with posologic confort in the pediatric age.

The *Candida albicans* was isolated in 92% of the cases.

**Key Words:** Oropharyngeal candidiasis, Fluconazole.

## INTRODUCCIÓN

La candidiasis bucal, cobra interés debido a su incidencia creciente, variedad clínica y riesgo de diseminación. Su etiología es multifactorial, favoreciendo su aparición la virulencia del hongo y factores predisponentes en el huésped tanto exógenos como endógenos<sup>(1)</sup>.

El género *Cándida* es considerado como habitante saprófito, adventicio u oportunista de la mucosa oral, gastrointestinal y genitourinaria de individuos sanos; sin embargo la capacidad de adhesión y penetración fúngica en las células epiteliales de la mucosa bucal, permiten la colonización y posterior infección, si están presentes además, factores de riesgo reconocidos, se favorece la proliferación e invasión del hongo como patógeno, produciendo una diversidad de cuadros clínicos.

Dentro de los factores endógenos se citan: 1) La edad del paciente, es reconocida la frecuencia de la candidiasis oral en los recién nacidos, lo cual se explicaría por el escaso desarrollo de la microflora oral, un sistema inmune inmaduro y el contagio al nacer a través del canal del parto. 2) Diabetes, relacionada con la alta concentración de glucosa en la saliva. 3) Enfermedad maligna, especialmente la leucemia; la fagocitosis defectuosa, la disfunción de los polimorfonucleares con la neutropenia, resultado de las terapias y de la propia enfermedad, incrementa el riesgo para la candidiasis orofaríngea. 4) Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, defectos en la quimiotaxis, la fagocitosis, la disfunción de la actividad funguicida de los monocitos, defectos y déficit de los linfocitos T, son motivos suficientes, para que estos pacientes presenten con frecuencia candidiasis oral y esofágica.

Los factores exógenos incluyen: Uso de esteroides, antibióticos de amplio espectro, agentes inmunosupresores, radioterapia y bloqueantes de la secreción gástrica.

Todas estas condiciones, aunadas a otras patologías asociadas como infecciones y desnutrición, que deterioran aún más el sistema inmune del paciente, han incrementado la importancia clínico epidemiológica de la candidiasis bucal; estimulando la búsqueda de terapias alternativas antifúngicas que logren la curación y erradicación del hongo de las cavidades mucosas, de allí la importancia del tratamiento de esta patología común en la edad pediátrica<sup>(1,2,3,4)</sup>.

Varias especies de *Cándida* están implicadas en la etiología de la candidiasis bucal siendo la *Cándida albicans* la mejor conocida, potencialmente más invasiva y la responsable de la mayoría de los procesos patológicos de la cavidad oral. Otras especies

de *Cándida* implicadas en la candidiasis son: *Cándida tropicalis*, *Cándida krusei*, *Cándida parapsilosis* y *Cándida guillermodi*<sup>(1)</sup>.

El Fluconazol es un agente antifúngico (tri)azólico original efectivo contra un amplio grupo de levaduras. Los datos de laboratorio sugieren su considerable potencial para el tratamiento de la candidiasis mucocutánea y la infección sistémica en humanos. Debido a sus características farmacocinéticas: mejor absorción, alta penetración y permanencia tisular, con una biodisponibilidad del 92% y excreción renal mayor del 80%, el Fluconazol permite, con un régimen de una dosis oral diaria, el tratamiento de diversas infecciones fúngicas entre las cuales está la candidiasis orofaríngea; es eficaz tanto en pacientes inmunocompetentes como en los que tienen diagnóstico de cáncer o síndrome de inmunodeficiencia adquirida<sup>(5,6,7,8,9)</sup>.

En estudios comparativos con otros agentes antifúngicos, incluyendo Anfotericina B y Ketoconazol, la rata de eficacia del Fluconazol ha demostrado ser tan buena como los medicamentos comparados, con la ventaja de tener una menor toxicidad posibilidad de dosis única diaria, (O.D.) y una mejor aceptación por parte del paciente<sup>(5,10)</sup>.

La Nistatina, es un derivado poliénico con acción tópica, extensamente usada como paso inicial en el manejo de la candidiasis orofaríngea. Aunque ésta debe ser dosificada cada seis horas (Q.I.D.), es considerada como una droga segura y efectiva<sup>(4,6,11,12)</sup>.

## **OBJETIVO**

Comparar la eficacia, seguridad y tolerancia del Fluconazol, suspensión oral pediátrica, frente a la suspensión de Nistatina en el manejo de la candidiasis orofaríngea en pacientes pediátricos.

## **MÉTODOS**

Se trató de un estudio multicéntrico, prospectivo, comparativo, simple ciego y de asignación aleatoria, donde se reclutaron 181 pacientes ambulatorios y hospitalizados, quienes cumplieron los siguientes criterios de inclusión: femeninos y masculinos entre 1 día a 12 años de edad y diagnóstico confirmado de candidiasis orofaríngea. Se tomaron en cuenta los siguientes criterios de exclusión: historia previa de intolerancia a las drogas del estudio: azólicos o poliénicos; disfunción severa hepática o renal, enfermedad terminal, con una expectativa de vida menor de 8 semanas, pacientes que estuvieran recibiendo terapia antifúngica concomitante, participación en otros protocolos de investigación de medicamentos, simultáneamente o un mes antes de ser incluidos en este estudio.

Previo a la inclusión en el estudio, se obtuvo la firma del consentimiento informado por parte de la madre, el padre o representante legal del niño, en concordancia con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (Hong Kong 1989).

Antes de recibir el tratamiento, se realizó a cada paciente una evaluación clínica completa incluyendo, antecedentes, examen físico y toma de muestras: hisopado de mucosa oral, transportándose en tubos con Mycosel y Sabourand para la investigación microbiológica, que incluyó frotis directo con tinción de Gram y KOH, cultivo semicuantitativo y tipificación de la *Cándida*. Los controles clínicos fueron establecidos

los días: 5to. y/o 7mo., el día de la última dosis: décimo y/o decimocuarto y un mes después de haber terminado la terapia. El día de la última dosis del medicamento asignado y 30 días después de terminado el tratamiento se tomaron muestras controles de hisopado de la mucosa oral para estudio micológico. El período de observación y recolección de datos fue de 45 días por cada paciente.

Los siguientes signos y síntomas fueron evaluados en cada control clínico: Parches blancos, eritema, dolor, disfagia. Estos fueron clasificados como 0= ausente; 1= leve; 2= moderado; 3= severo.

La eficacia clínica el día que terminó la terapia se reportó como:

- Respuesta: desaparición de los síntomas de infección.
- Ausencia de respuesta: sin cambios favorables de los signos y síntomas presentes al inicio del tratamiento.
- Mejoría: desaparición de los signos y síntomas del pretratamiento, mostrando posteriormente su reaparición.

La eficacia clínica un mes después de suspender la terapia se consideró como:

- Curación: la ausencia de reaparición de los signos y síntomas de infección.
- Reinfeción: reaparición de los signos y síntomas presentes en el pretratamiento.

En la evaluación micológica se realizaron los siguientes tests: examen microscópico directo el cual determinó la presencia o no de estructuras fúngicas; cultivos semicuantitativos, los cuales fueron graduados como: 0= sin crecimiento; 1= una a tres colonias; 2= cuatro a diecinueve colonias; 3= veinte o más colonias separadas y 4= crecimiento de colonias confluentes y la tipificación de la *Cándida* utilizando el sistema API ID 32-C (Bio Merieux) en cada muestra que resultó positiva<sup>(4,10,13)</sup>.

Para evaluar la eficacia micológica, el último día del tratamiento así como un mes después de haber finalizado la terapia, se tomaron los siguientes parámetros:

- Erradicación: erradicación del patógeno presente en el pretratamiento.
- Mejoría: reducción de la densidad de crecimiento del patógeno en 2 + del informe basal del pretratamiento.
- Falla: incremento o sin evidencia de cambios en la densidad del cultivo con relación al cultivo del pretratamiento.
- Reinfeción: erradicación del patógeno del pretratamiento para su posterior reaparición.
- Superinfeción: aparición de un nuevo hongo patógeno con la erradicación o no del patógeno inicial.

- No evaluable: se reportó la razón.

La información de enfermedades y medicamentos concomitantes, fue obtenida por cada investigador en cada visita; incluyó diagnóstico, inicio y remisión, así como nombre (comercial y genérico), dosis diarias administradas y razones para administrar todos los medicamentos prescritos o no, por facultativos.

Fueron reportados los eventos adversos o cualquier sospecha de relación casual con la droga en estudio, tales como reacciones a la droga, enfermedades de inicio durante el estudio y exacerbaciones de enfermedades preexistentes. El seguimiento de los eventos adversos fue requerido hasta que éstos o sus secuelas fueron resueltos o estabilizados en un nivel aceptable para el investigador.

Los resultados de laboratorio alterados fueron reportados y repetidos en intervalos apropiados hasta retornar a la normalidad o niveles aceptables para el investigador, o hasta que el diagnóstico que explicara estos resultados fuera clarificado.

La administración de la droga que correspondió en cada caso, se inició basándonos en el diagnóstico clínico y micológico y siempre después de haber tomado las muestras basales respectivas a cada niño que ingresara en el estudio. Para designar el medicamento a dosificar se distribuyeron entre los investigadores, los sobres con una codificación previa aleatoria, que garantizaba una asignación semejante para los pacientes de pertenecer a cada uno de los dos grupos.

El Fluconazol suspensión oral pediátrica contiene 10 mgrs por ml, se dosificó de 3 a 5 mgrs por kilo de peso, administrándola una vez al día por 5 a 14 días dependiendo de la severidad de la infección y respuesta a la terapia. La Nistatina suspensión oral pediátrica contiene 100.000 unidades por ml. Se administró a razón de 50.000 unidades por kilo de peso cuatro veces al día, por 10 a 14 días.

Ningún otro fármaco antifúngico debía ser administrado durante el período del estudio.

En el caso de persistencia de los signos y síntomas, después de 14 días de tratamiento, se tomó una nueva muestra para examen directo con coloración de Gram y cultivo semicuantitativo para documentar falla o persistencia, en ese caso se indicó otro tratamiento antifúngico.

En el caso de que el paciente discontinuara el estudio, se reportaron las razones.

Para llevar a cabo la investigación, se suministró a los investigadores cantidades suficientes de los medicamentos: suspensión oral pediátrica de Fluconazol 10 mgrs por ml, y suspensión de Nistatina de 100. 000 unidades por ml, además de los Kit de tipificación API ID 32-C para Cándida.

Todos los datos fueron registrados en un Formato de Protocolo (Case Report Form) diseñado para esta investigación.

Para los datos discretos, se calcularon las frecuencias y porcentajes de las medidas correspondientes. Para el cálculo de los días de tratamiento se calculó la media y la desviación típica.

Para establecer posibles diferencias en la eficacia del tratamiento de las infecciones orofaríngeas por candidiasis entre el Fluconazol y la Nistatina, tanto al final de éste como al mes, se empleó la prueba de chi-cuadrado no pareada.

Se consideró un valor estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ ; y altamente significativo si  $p < 0,01$ . Todos los cálculos fueron hechos con la aplicación estadística SPSS 9.0 para Windows 95<sup>(14,15)</sup>.

Esta investigación fue financiada por Laboratorios Pfizer.

## **DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

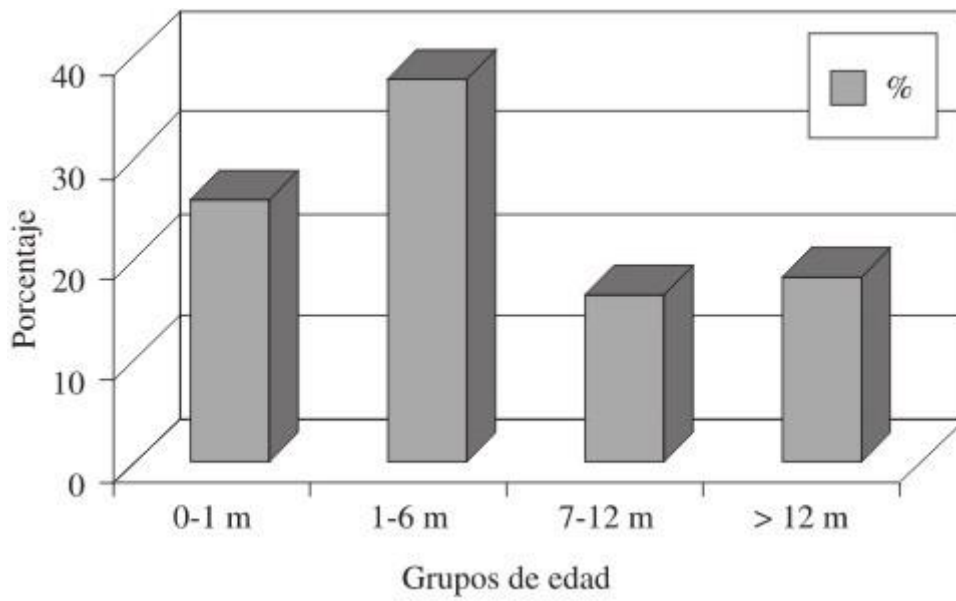
El grupo de estudio estuvo constituido por ciento ochenta y un pacientes menores de doce años; en la distribución por edad se observó que un 64% (116/181) incluyó a los menores de 6 meses, un 81.2% (147/181) a los menores de un año y discriminando a los neonatos agruparon un 26% del total de pacientes (47/181), constituyendo más de la cuarta parte (31.9%) del subgrupo de menores de un año (47/147).

Concuerdan estos resultados con que a menor edad aumenta la susceptibilidad de estos pacientes a adquirir la enfermedad por su conocida inmadurez inmunológica<sup>(1)</sup>. La edad promedio para las niñas fue de 16,5 meses y de 11,4 meses para los niños; sólo un 18.8% correspondió a los mayores de 12 meses. La proporción en cuanto al sexo fue 55% varones y 45% hembras ([Gráfico 1](#) y [2](#)).

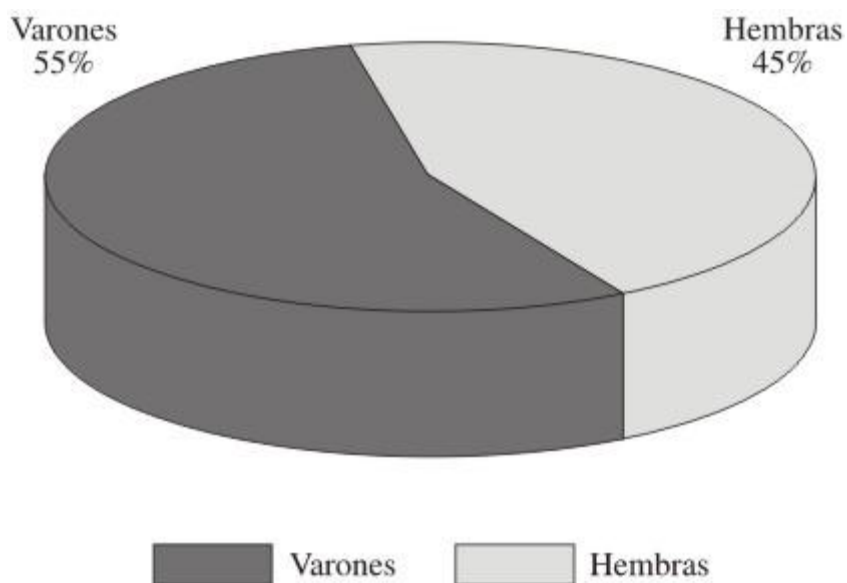
La respuesta clínica satisfactoria al final del tratamiento fue obtenida en un 97.8% en el grupo del Fluconazol versus un 84.3% en el grupo tratado con Nistatina, observándose una alta significancia de  $p < 0.001$ . Así mismo la eficacia clínica al mes de finalizado el tratamiento reportó un 98.4% para el Fluconazol y un 87.9% para la Nistatina con una diferencia significativa de  $p < 0.05$ .

Para la evaluación micológica al final del tratamiento, la erradicación del patógeno ocurrió en un 74.7% de los pacientes tratados con Fluconazol y en un 39.5% de los que recibieron Nistatina obteniéndose una alta significancia de  $p < 0.0002$ . Un mes después de la terapia la eficacia micológica fue de un 77.8% para Fluconazol y de un 69.4% para la Nistatina, no obteniéndose evidencia de significancia estadística  $p = 0.2771$  ([Gráficos 3](#) y [4](#)).

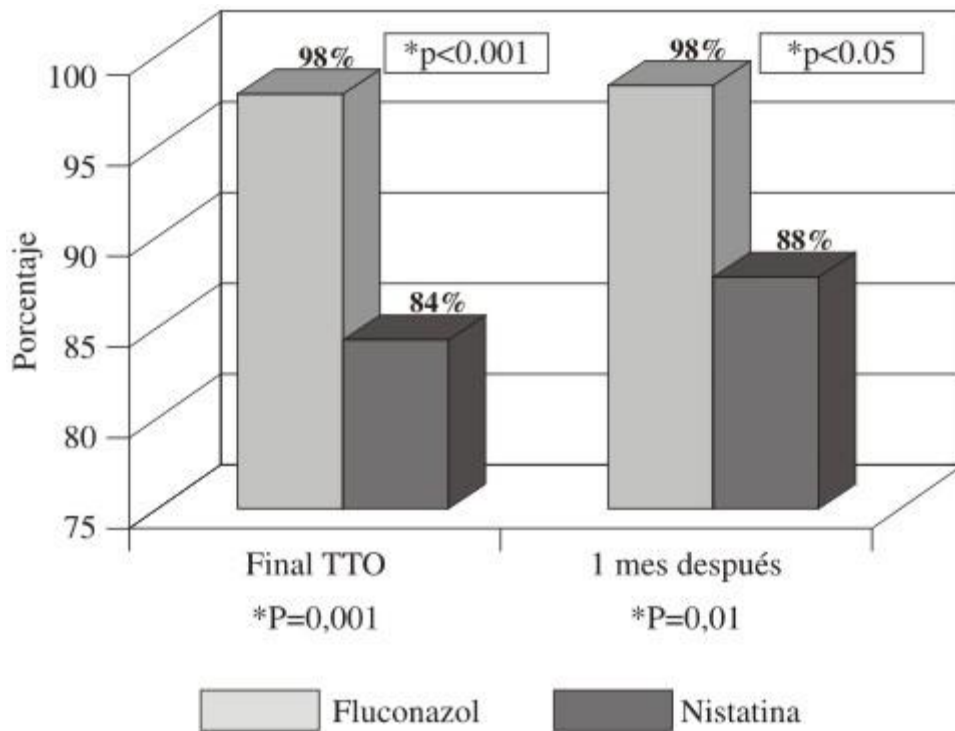
### **Gráfico 1: Candidiasis orofaríngea. Distribución según edad**



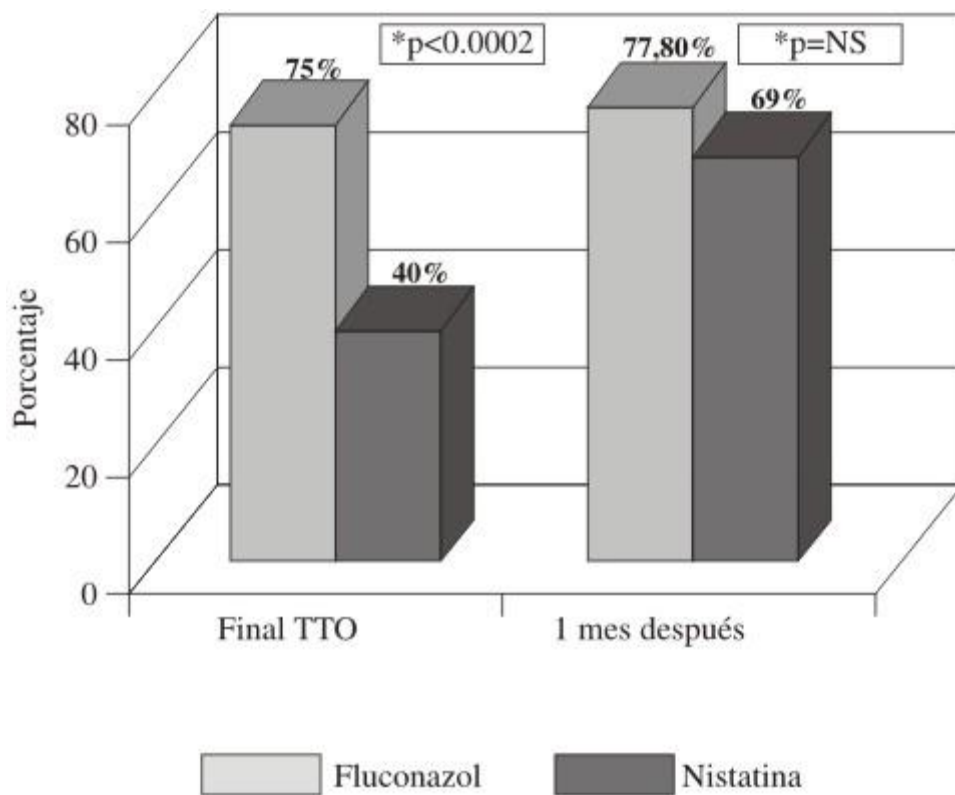
**Gráfico 2: Candidiasis orofaríngea. Distribución según sexo**



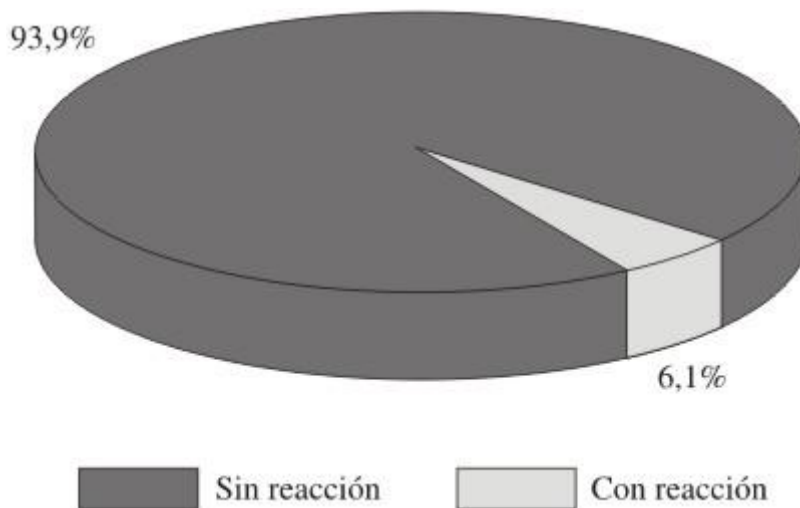
**Gráfico 3: Candidiasis orofaríngea. Respuesta clínica satisfactoria.**



**Gráfico 4: Candidiasis orofaríngea eficacia micológica. Erradicación.**



**Gráfico 5: Candidiasis orofaríngea según reacciones adversas**



Estos resultados demuestran la alta eficacia clínica y micológica al final del tratamiento del Fluconazol suspensión oral, administrado una vez al día en comparación con la Nistatina solución tópica, dosificada cuatro veces al día. Al mes de la terapia ambos grupos fueron comparables en eficacia clínica y micológica; el discreto descenso del porcentaje de erradicación micológica un mes después de la terapia podría explicarse por los casos de reinfección y coexistencia de fenotipos de *Cándida* con cepas capaces de mutar y variar su sensibilidad a los fármacos, sobre todo en pacientes que reciben terapia inmunosupresora y en los portadores de inmunodeficiencia adquirida, en quienes se asocia este hecho con los niveles del virus tipo 1 RNA de inmunodeficiencia humana. En nuestra serie se incluyeron niños con diagnósticos de sida, y otras patologías que cursan con déficit inmunológico ([Tabla 1](#))<sup>(5,6,7,8,16,17)</sup>.

El promedio de días totales de tratamiento administrado a los pacientes, para ambos medicamentos fue de 11,10 días con una desviación típica de 3,41 días. Días promedio para Fluconazol de 10,78 y de 12 para Nistatina ( $p < 0.01$ ).

Un 80% (144/181) del grupo estudiado presentó patologías asociadas a la candidiasis orofaríngea, de los cuales un 23,2% (42/181) correspondió a enfermedades con compromiso del sistema inmune, entre otras: leucosis (2.8%), lupus eritematoso sistémico (1.1%), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (3.9%) y desnutrición (11%). Otras entidades encontradas coinciden con la morbilidad que afecta nuestra población pediátrica, destacando la diarrea, las infecciones respiratorias, la sepsis neonatal y la meningoencefalitis ([Tabla 1](#)).

**Tabla 1: Enfermedades asociadas.**

| Enfermedades           | N  | %    |
|------------------------|----|------|
| Sin enfermedad         | 37 | 20,4 |
| Diarrea                | 34 | 18,8 |
| Desnutrición           | 20 | 11,0 |
| Infección respiratoria | 19 | 10,5 |

|                               |            |              |
|-------------------------------|------------|--------------|
| Sepsis neonatal               | 13         | 7,2          |
| Meningoencefalitis            | 11         | 6,1          |
| SIDA                          | 7          | 3,9          |
| Leucosis                      | 5          | 2,8          |
| Anemia                        | 3          | 1,7          |
| Conjuntivitis                 | 3          | 1,7          |
| Aplasia medular               | 2          | 1,1          |
| Asfixia perinatal             | 2          | 1,1          |
| Candidiasis genital           | 2          | 1,1          |
| Deshidratación                | 2          | 1,1          |
| Infección urinaria            | 2          | 1,1          |
| Lupus eritomatoso sistémico   | 2          | 1,1          |
| Sepsis                        | 2          | 1,1          |
| Síndrome febril prolongado    | 2          | 1,1          |
| Síndrome viral                | 2          | 1,1          |
| Adenitis                      | 1          | 0,6          |
| Celulitis                     | 1          | 0,6          |
| Dermatomiositis               | 1          | 0,6          |
| Escabiosis                    | 1          | 0,6          |
| Fibrosis quística             | 1          | 0,6          |
| Kawasaki                      | 1          | 0,6          |
| Linfoma                       | 1          | 0,6          |
| Onfalitis                     | 1          | 0,6          |
| Síndrome Beckwith-<br>Wiederm | 1          | 0,6          |
| Síndrome hemafagocítico       | 1          | 0,6          |
| Tumor de pancreas             | 1          | 0,6          |
| <b>Total</b>                  | <b>181</b> | <b>100,0</b> |

Es reconocido ampliamente que las condiciones del huésped, y los factores de riesgo como son las enfermedades asociadas y las terapias correspondientes a éstas; favorecen la proliferación y permanencia de la *Cándida* en la mucosa oral. Tomando en cuenta lo expresado anteriormente; comparando con las características de la muestra del estudio, donde un alto porcentaje de los pacientes presentó patología asociada, una cuarta parte de éstas con compromiso inmunológico; y la mayoría fueron lactantes menores; se demostró la eficacia del Fluconazol como medicamento de elección para tratar la candidiasis oral en niños sanos y enfermos, comprobándose su capacidad de erradicar una amplia gama de levaduras, considerándose capaz de prevenir la diseminación de la *Cándida*<sup>(1,9,10,12)</sup>.

La *Cándida albicans* se aisló en 162 pacientes, lo que correspondió a un 89.5% del total; se demostró *Cándida* no albicans en 12 niños 6.6%; entre ellas se identificaron: *Cándida humicola* (1.7%), *Cándida tropicalis* (1.7%), *Cándida famata* (1.1%), *Cándida guillermondi*, *Cándida paratropicalis*, *Cándida pulcherria*, *Cándida sake* con (0.6%) para cada una; también se encontró *Cándida s.p.*(0.6%) y *T beigelii* (0.6%) ([Tabla 2](#)).

**Tabla 2: Candidiasis tipificadas**

| Especies                      | N          | %            |
|-------------------------------|------------|--------------|
| <i>Cándida albicans</i>       | 162        | 92,0         |
| <i>Cándida humicola</i>       | 3          | 1,7          |
| <i>Cándida tropicalis</i>     | 3          | 1,7          |
| <i>Cándida famata</i>         | 2          | 1,1          |
| <i>Cándida guillermondi</i>   | 1          | 0,6          |
| <i>Cándida paratropicalis</i> | 1          | 0,6          |
| <i>Cándida pulcherria</i>     | 1          | 0,6          |
| <i>Cándida sake</i>           | 1          | 0,6          |
| <i>Cándida sp</i>             | 1          | 0,6          |
| <i>T. beigelii</i>            | 1          | 0,6          |
| No reportados                 | 5          | 2,8          |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>176</b> | <b>100,0</b> |

El predominio de la *Cándida albicans* en nuestra serie de estudio, coincidió con su ya reconocida patogenicidad en la mucosa oral, sin embargo es notoria la diversidad de especies tipificadas, consideradas emergentes, productoras de enfermedad, de allí la importancia de llegar hasta la tipificación de la especie<sup>(1,2,4,11,13)</sup>.

Se reportaron eventos adversos en un 6% (11/181) del grupo de estudio; fueron leves y moderados en 5 pacientes (2.8%), los cuales incluyeron: náuseas, vómitos, erupción, diarrea y fiebre. Sólo los trastornos gastrointestinales transitorios como las náuseas y vómitos se relacionaron con el medicamento en estudio; coincidiendo estos hallazgos con lo descrito en la literatura internacional<sup>(5,7)</sup>. Dos pacientes presentaron efectos adversos severos: hemorragia digestiva superior en un niño con aplasia medular y cianosis e hipotensión en otro paciente quien presentaba condiciones clínicas deterioradas, ambos eventos estuvieron relacionados con sus patologías de base. Fallecieron 4 pacientes; las causas de muerte fueron: sepsis de origen enteral, shock séptico con coagulación intravascular diseminada, shock séptico con infección nosocomial y falla multiorgánica y sepsis con enterocolitis. Ninguna de ellas estuvo relacionada con el uso de los medicamentos del estudio ([Gráfico 5](#)).

## CONCLUSIONES

- La suspensión de Fluconazol, administrada una vez al día, reveló una mayor eficacia clínica y micológica que la Nistatina suspensión, administrada cuatro veces al día; en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea en niños.
- Se demuestra la tolerancia y seguridad del Fluconazol en niños sanos y con inmunodeficiencias.
- La *Cándida albicans* fue el patógeno más aislado.
- El grupo de estudio fue comparable en edad, sexo, duración y severidad de la infección.
- La tolerancia de ambos medicamentos fue similar.

## COLABORADORES

Licenciadas Graciela Maggi y Eneida Perdomo. Laboratorio de Microbiología "Hospital J.M. de los Ríos".

## Referencias BIBLIOGRÁFICAS

1. Roseff SA and Sugar AM: Oral and Esophageal Candidiasis. In: Bodey GP. Candidiasis: Patogénesis, Diagnosis and Treatment, New York. Raven Press. 1993; 185-199.
2. Istúriz R, Ríos A, Castillo Z, Yamin G, Del Nogal B, Castro M. Análisis de Fungurias en seis hospitales venezolanos. *Antib e Inf.* 1996; 4(2): 35-37.
3. Del Nogal B, Reinoza J, Galera Y, Velásquez G. Candidiasis Sistémica: Factores de Riesgo (Abstract). En: *Bol. Venez. Infectol.* 1997; 7: 37.
4. Fitzpatrick RE and Newcomer VD: Dermatofitosis y Candidiasis. In: Faegin RD, Cherry D, editors. *Tratado de Infecciones en Pediatría.* México: Panamericana. 1993; 867-901.

5. Novelli V and Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(8): 1955-1960.
6. Young GA, Bosly A, Gibbs DL; Durrant S. A double-blind comparison of fluconazole and Nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. *Antifungal Prophylaxis Study. Eur J Cancer.* 1999; 35(8): 1208-1213.
7. Vásquez JA, editor. Fluconazol, impacto importante sobre la terapia de infecciones por Cándida. *Proceedings of 4<sup>o</sup> ICITCTSS, 17<sup>o</sup> ISICEM.* 1997; Marzo 9 (1).
8. Willital G. Fluconazole: efectiva perioperative therapy for candida infections in neonates and infants. *The thirteen annual Congress of the International Society for Human & Animal Mycology.* 1997; June: 8-13.
9. Uzun O. and Anaissie E: Antifungal Profilaxis in Patients with Hematologic Malignancies: A Repraisal. *Blood.* 1995; 6(86): 2063-2072.
10. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Vander CM, Edwards JE, Washborn RG, et al. A randomized trial comparing fluconazole with anfotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia study group and the National Institute. N Engl J Med,* 1997; 11(20): 1325-1330.
11. Glick M and Siegel M A. Oral Infection. *Viral and Fungal Infections of the oral cavity in immunocompetent patiens. Infectious Disease Clinics of North America.* 1999; 4(13): 817-831.
12. Hostetter M K. *New Insights Into Candidal Infections, Advances in Pediatrics,* Mosby. 1996; 43: 129-132.
13. Walsh TL and Pizzo PA. *Laboratory Diagnosis of Candidiasis. In: Bodey GP, Candidiasis: Patogénesis, Diagnosis and Treatment., New York. Raven Press.* 1993; 109-130.
14. Hassard T. *Understanding biostatistics. Mosby Year Book,* 1991.
15. *SPSS 9.0 (Computer Program). User's Handbook. Chicago.* 1998.
16. Gottfredsson M, Cox GM, Indridason OS; de Almeida GM; Helad AE Perfect JR. Association of plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA and oropharyngeal *Candida* colonization. *J Infect Dis.* 1999; 180(2): 534-537.
17. López Ribot JL, McAtee RK, Perea S- Kirkpatrick WR, Rinaldi MG, Patterson TF. Multiple resistant phenotypes of *Candida albicans* coexist during episodes of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(7): 1621-1630.

