

Trabajos Originales:

CANDIDIASIS BUCAL: "UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO"

Recibido para arbitraje: 13/01/08

Aceptado para publicación: 22/04/08

1. **Añez- Elba.** Especialista en Odontopediatría. Ejercicio privado.
2. **Rojas-Morales, Thais.** Dra. en Odontología. Instituto de Investigaciones, Área de Clínica y Patología Bucal. Facultad de Odontología. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela. Miembro de la Asociación Internacional de Investigación Odontológica (IADR) y de la Sociedad Venezolana de Odontopediatría.
3. **Calleja - José Luis:** Profesor Postgrado de Administración de Salud, Facultad de Medicina.
4. **Navas, Rita.** Magíster en Administración de Salud. Instituto de Investigaciones, Área de Sistema y Práctica Odontológica. Facultad de Odontología. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela. Miembro de la Asociación Internacional de Investigación Odontológica (IADR).

Autor de Correspondencia: Añez Añez, Elba

Dirección: Calle 65 equina con Av.19. Edificio Ciencia y Salud. 3er piso. Maracaibo. Zulia. Venezuela. Código postal 400 Teléfono 58-0261-7597346. Fax 58-0261-7597347. E-mail: estein15@hotmail.com.

Resumen

En el manejo de la Candidiasis Bucal, los hallazgos clínicos no suelen ser suficientes, para determinar su diagnóstico e instaurar un tratamiento, siendo necesaria la realización de pruebas microbiológicas que garanticen una respuesta a la terapéutica instaurada, evitándose así, la resistencia a ciertos medicamentos. En la actualidad existe gran cantidad de pruebas de laboratorio para llegar a un diagnóstico diferencial entre especies de *Cándida*, por lo que este artículo tiene por objetivo profundizar cuales de estas pruebas poseen mayor evidencia clínica en la determinación de la Candidiasis Bucal. Se utilizó la revisión sistemática como metodología que proporciona una apreciación crítica de datos que de otra manera serían inmanejables, integrando de manera eficiente toda información válida, la cual nos aporte una base racional para tomar decisiones en el establecimiento de políticas de atención. Al analizar los diversos trabajos, se determinó que las pruebas de laboratorio existentes, poseen poca evidencia clínica acerca de su utilidad, recomendándose realizar estudios que cumplan con los criterios de sensibilidad, especificidad y valor predictivo que garanticen su validez clínica.

Palabras claves: Candidiasis, Validez, Sensibilidad, Especificidad y Valor predictivo

Oral Candidiasis: "A systematic review about labs prubes"

Abstract

Oral mycosis management, the clinics reward's its not be enough, to determine it's diagnosis and restore a treatment. It is be necessary to make labs prubes microbiology that guarantied a response an adequate treatment, it to avoid its resistance to some medicament. Actually exist a lot of labs prubes to find a differential diagnosis between species of *Candida*, the objective of this article its to low about which one of the labs prubes have the greatest clinic evidence to determine Oral Candidiasis, its used systematic review as methodology to proportion a critic appreciation of information in other way it would be unmanageable, to integrate of efficiency way validity information, the which one proportionated us a base rational to make decisions to establishment attention politics . At analyzed the different works, it determine that the existent lab prubes, it isn't clinic evidence of its utility, we recommended to make

studies that perform with the criterions sensibility, specify and predictive value.

Key word: Candidiasis, Validity, Sensibility, Specify and Predict value

INTRODUCCIÓN

La Candidiasis es la micosis más importante y de mayor frecuencia en la cavidad bucal; afecta a ambos sexos y a cualquier edad, aunque son más frecuentes en los extremos de la vida. En el ser humano los hongos del género *Cándida* son habitantes habituales en boca, sistema gastrointestinal, el tracto respiratorio, vaginal y piel donde reside con mayor frecuencia entre los pliegues naturales que son sitios relativamente calientes y de mayor humedad, considerándose agentes infecciosos endógenos específicos; pueden ser transmisibles pero solo producen infección de la mucosa en presencia de una predisposición local o general manifiesta o ambas, de ahí que sean considerados hongos oportunistas (1).

La alteración más trivial, parece ser suficiente para permitir que *Cándida albicans* produzca una infección localizada y limitada a la mucosa bucal, pero puede extenderse en casos severos a faringe, esófago e incluso producir una infección diseminada (Candidemia), con alta morbi-mortalidad (2). López y col. (3) consideran como factores predisponentes, todas aquellas circunstancias que rompen el equilibrio entre el hospedero y el hongo.

Pliego y Yáñez (4) consideran que debido a la presencia normal de este agente en el organismo, el diagnóstico debe estructurarse conjuntamente con las manifestaciones clínicas y la respuesta al tratamiento.

De tal forma, el diagnóstico de la enfermedad micótica tiene su base en las pruebas de laboratorios microbiológicas, produciéndose el crecimiento de los hongos a nivel de los medios de cultivo, los cuales se examinan tanto macro como microscópicamente; para poder determinar ante cual especie estamos presentes, se realizan montajes de acuerdo a la técnica a utilizar para establecer la identificación diferencial entre especies de acuerdo a las características morfológicas y bioquímicas, lo cual permitirá aplicar el tratamiento más idóneo (5).

De lo anteriormente expuesto, podemos identificar una serie de exámenes de laboratorio disponible con un variedad tecnológica, pero probablemente no disponibles para ser utilizados en Servicios de Salud Pública, principalmente por los costos que conlleva su utilización, de ahí, que apoyados en la revisión sistemática como metodología que proporciona información acerca de la efectividad de las intervenciones en salud al identificar y permitir una apreciación crítica de datos que de otra manera serían inmanejables, lograremos integrar de manera eficiente toda información válida la cual nos aporta una base racional para tomar decisiones en la atención individual de los pacientes y en el establecimiento de políticas de atención (6).

OBJETIVOS

Evaluar la validez clínica referida a especificidad, sensibilidad y probabilidad de las pruebas de laboratorio para la realización del diagnóstico para Candidiasis Bucal.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN (7)

Tipo de estudio

Se manejaron estudios de tipo transversal donde los resultados mostraron la identificación de *Candida albicans* como patógeno etiológico de Candidiasis Bucal, en pacientes niños y adolescentes; los cuales mostraron algún tipo de inmunosupresión debido a cualquier factor de riesgo. Se usó el método de la medicina basada en la evidencia, realizándose una revisión sistemática de las publicaciones científicas periódicas en todos los idiomas acerca de las pruebas de laboratorio (8).

Tipo de participante

Pacientes con edades comprendidas entre los 0 meses - 21 años con sospecha de Candidiasis Bucal.

Tipo de intervención

Se incluyeron estudios in vivo y se excluyeron estudios in situ e in Vitro. A su vez, los estudios in vivo debieron cumplir con alguno de los siguientes criterios: Criterios macroscópicos (observación clínica), Criterios microscópicos (Filamentación precoz, Tinciones), Criterios bioquímicas-enzimáticas (CHROMagar *Candida*, *Cromogen Albicans*, *Candida ID*, *Candida ID2*, CandiSelect, Fluoroplate *Candida*, Agar SDCA-MUAG, BactiCard *Candida*, *Candida albicans* Screen, Murex *C. Albicans*), Criterio de asimilación de nutrientes (Auxonograma) Auxacolor, API 20C, Sistemas semiautomáticos (Sistema Vitek, API 20C AUX), Sistema automático (Sistema Vitek 2, Rapid Yeast), Criterios inmunológicos (Bichro-latex albicans, Fongiscreen 4H) (9)

Tipo de medida de resultado

La medición de los resultados se realizó con base a la presencia o no de Candidiasis. Además de tomar en cuenta como criterios de inclusión aquellos estudios que utilizaron *Patrón "oro" o gold Standard*, es decir, que compararon dos o mas pruebas de laboratorio, siendo una de ellas el estándar del diagnostico, para confirmar la aplicabilidad, validez y utilidad clínica de cada prueba en un grupo de pacientes.

Adicionalmente, los estudios debieron estar basado en la determinación de: *sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo*. Entendiéndose como *sensibilidad*, a la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo; es decir, que un sujeto enfermo obtenga en la prueba, un resultado positivo. La *especificidad*, es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano; es decir; la probabilidad de que un sujeto sano obtenga un resultado negativo. Como *valor predictivo*, entenderemos el resultado positivo o negativo de la prueba ¿Cuál es la probabilidad de que el paciente este realmente enfermo o sano? Se mide el *valor predictivo positivo o negativo*. El *valor predictivo positivo*, lo entenderemos como la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test; y como *valor predictivo negativo*, la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba este realmente sano. Para determinar la variabilidad inter e intraobservador, es decir, evaluar la discrepancia que pueda existir en la realización de una prueba, donde existen factores humanos y técnicos (equipo, reactivos, calibración) que pueden incidir en la variabilidad de un resultado, se utilizó el *Coefficiente Kappa* (10).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS (7)

Las estrategias de búsquedas establecidas para cada base de datos fueron de alta confiabilidad, lográndose mediante el uso de palabras claves como: "Oral Candidiasis", "Laboratory Techniques and Procedures" and "specificity".

Durante la investigación electrónica se analizaron todas las publicaciones de importancia dentro de un periodo que abarco desde 1966 hasta noviembre 2007 en cualquier idioma empleando los siguientes buscadores electrónicos:

- Medline - Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>
- Lilacs-Literatura latinoamericana a través de BIREME. <http://www.bireme.br/bvs/E/ehome.htm>
- Cochrane Library (Inglès - Español): <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>
- DARE: Database of Abstract of reviews of effects: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/darehp.htm>
- Clinical trial.gov : <http://www.clinicaltrials.gov/>

MÉTODO DE LA REVISIÓN (7)

Selección de los estudios

Fue realizada por dos revisores con amplio conocimiento acerca de la metodología de la revisión sistemática los cuales se encargaron de la inclusión y evaluación de los estudios. Para determinar si cada artículo contenía todos los criterios de inclusión, ambos revisores, examinaron de forma independiente todas las publicaciones disponibles mediante las búsquedas electrónicas; los desacuerdos se resolvieron por discusión. Cuando no fue posible llegar a una misma conclusión se planeó consultar a un tercer revisor para evitar diferencias sobre el tema. A cada artículo seleccionado le fue aplicado ciertos límites como la edad 0 a 18 años, pruebas en humanos, y su validez medida en su sensibilidad y especificidad y los otros datos mencionados en los criterios de inclusión.

Evaluación de la calidad

Para verificar la validez de los estudios se efectuó una comparación independiente y ciega con un estándar de referencia de diagnóstico; es decir, todos los pacientes del estudio debieron haber sido sometidos tanto a la prueba diagnóstica en cuestión (Historia, exploración física, etc.) como al estándar de referencia (biopsia u otra "prueba" confirmatoria de que tienen o no, la enfermedad diana). Los resultados de uno no eran conocidos por aquellos que están solicitando e interpretando el otro, para evitar el prejuicio consciente e inconsciente que, por otra parte, podría causar que el estándar de referencia fuese "sobreinterpretado" cuando la prueba diagnóstica es positiva, e "infrainterpretado" cuando es negativa.

La Evaluación de la prueba diagnóstica debió ser realizada en un espectro apropiado de pacientes, es decir, pacientes que con enfermedades dianas leves y graves, así como precoces y avanzadas, y con individuos tratados y no tratados. En algunas ocasiones es importante que la prueba de diagnóstico se hubiera aplicado a enfermos con diferentes alteraciones que suelen confundirse con la enfermedad de interés; para así confirmar los diagnósticos diferenciales (11).

Cuando los pacientes tienen un resultado positivo o negativo de una prueba diagnóstica, se aplica un estándar de referencia; para demostrar que el sujeto padece o no la enfermedad diana y evitar algún evento adverso si la prueba diagnóstica es invasiva o supone riesgo para un paciente que obtuvo un resultado negativo (11).

Por último se debe validar la prueba diagnóstica en un segundo grupo de pacientes, como sabemos estas, son factores que permiten predecir, no explicar, los diagnósticos; por lo tanto; el mejor indicador en estas situaciones es la demostración de grados similares de exactitud cuando la prueba o el grupo de pruebas se evalúan. Si los resultados de "prueba" son buenos podemos confiar en su exactitud. Si los resultados son malos, debemos buscar algo más (11).

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS (7)

Al utilizar el descriptor principal como Candidiasis Bucal, se obtuvieron 3986 títulos y resúmenes, los cuales al aplicar los descriptores que orientaban nuestra búsqueda, referidos a los criterios de valoración, solo 12 estudios fueron potencialmente elegibles. Todos los artículos hacen referencia a investigaciones de tipo comparativo, en los mismos no se indicaba el género ni el número total de los pacientes, solo mencionaban la cantidad de especímenes y de cual lugar habían sido extraídos. El estudio realizado por Bauter y col (12) donde tomaron 282 especímenes clínicos que incluían fluidos orofaríngeos; vaginales, muestra traqueoesofagal (TVPs) y de sangre para comparar CA (CHROMagar *Candida*) y m-CA (Método de Filtración de Membrana).

Para Berardinelli y col. (13) usaron 122 aislamientos clínicos y demostraron que el uso de ese medio de cultivo era menos costoso e igual de efectivo para el diagnóstico. En cuanto a los cultivos tomados para el ensayo de Cooke y col. (14) provenían de diferentes laboratorios clínicos y usaron una modificación del medio agar cromogénico para identificar más rápidamente las especies.

Stephen (15) describió un método que utilizaba dos pruebas de enzimas en un formato (Albistrip) y la midió con GT (Tubo Germinal), para saber cual de ambas presentaba mayor sensibilidad en la

identificación de las muestras clínicas. En el estudio de Yucesoy 16 al concluir enfatizó que el BIGGY agar no fue propuesto para sustituir el otro medio de diagnóstico (CA) y puede ser usado solo o con otros medios para la identificación de las muestras en los laboratorios de una clínica microbiológica.

Pfaller y col. (17) citan que el medio CHROMagar *Candida* juega un papel importante en el laboratorio de microbiología clínica al identificar la entidad micótica en cultivos mixtos, además de poder ser usado como medio primario de cultivo y como medio diagnóstico para llegar a la pronta selección de la terapéutica antifúngica adecuada.

Heelan y col. (18) describe que por muchos años ha sido usado la producción de tubo germinal para identificar *Candida albicans* y que existen otros métodos que han sido desarrollados para detectar la producción de enzimas (L- prolino aminopeptidasa y B- galactosaminidasa) en los cultivos. En cuanto a Jabra-Rizk y col. (19) reformularon el método CHROMagar *Candida* obteniendo buenos resultados en la identificación de los aislamientos clínicos individuales y mixtos.

Letscher-Bru y col. (20) tomaron 786 especímenes de diferentes laboratorios y compararon el *Candida* ID con Candiselect. Para Merlino y col. (21) en su estudio uso CHROMagar *Candida* basado en la GT como medio primario para identificar la entidad micótica. En cuanto a Quindos y col. (22) en su estudio evaluó la capacidad de Bichro-latex albicans para identificar *Candida albicans* en los aislamientos clínicos. En el estudio de Rousselle y col. (23) concluyen que el medio cromogénico Albicans ID y el fluorplate son dos medios que permiten una identificación macroscópica entre las especies.

RESULTADOS

Al extraerse los doce artículos potencialmente elegibles, y una vez realizado el análisis, los mismos no cumplieron con todos los criterios para la valoración de los estudios, presentada en esta a revisión.

Bauter y col (12) , en un estudio comparativo entre el método de filtración de membrana fluorogénica respecto a la técnica cromogénica los resultados evidenciaron que la mayor sensibilidad (16.7%) la presentaba el método de filtración de membrana fluorogénica, no especifican la edad ni el sexo del paciente. En el estudio se considero el gold estándar al usar pruebas de tubo terminal, API 20 C y aglutinación de látex para confirmar el diagnóstico previo; así como también el coeficiente kappa al identificar *Candida albicans*.; sin embargo, no especifica el porcentaje de sensibilidad para el Método de filtración cromogénica, ni tampoco refieren, datos de especificidad y valor predictivo para ambas pruebas.

La evaluación realizada por Berardineli y col. (13) sobre 122 cepas aisladas de varios pacientes; solo midió la sensibilidad en el medio de plasma de conejo (72 %) con respecto al medio de suero humano; y utilizó gold estándar, para revalidar estos resultados las muestra fueron sometidas a medios de asimilación de nutrientes, API 20C Yeast Sistem observándose la formación de tubos germinales.

Cooke y col. (14) evaluaron un total de 125 muestras clínicas de diferentes laboratorios y les aplicaron tres pruebas diferentes; una reformulado denominado *Candida* Diagnostic agar (CDA), y las convencionales CHROMagar *Candida* y *Candida* ID agar para confirmar el diagnóstico obteniéndose una sensibilidad de 97.6%, 100%, 72.7% y especificidad de 100%, 96.8%, 98.1% respectivamente.

Stephen (15) comparo la aplicación de las pruebas tubo germinal (GT) y la Albistrid (lab M Lid.,Bury) obteniéndose una sensibilidad de 98% para ambas y una especificidad de 95% y 98% individualmente, para ello requirieron de 381 cepas aisladas y los resultados fueron sometidos a otra prueba de referencia API 20C para corroborarlos. Concluyendo que ambas pruebas tienen un alto grado de exactitud en el diagnóstico certero de la enfermedad.

Yucesoy y col. (16) tomando un total de 270 cepas identificadas previamente a través de pruebas de tubo germinal, VITEK 32 y API 20C AUX; evaluaron la sensibilidad y especificidad de dos pruebas

CHROMagar *Candida* y el BIGGY agar obteniéndose para *Candida albicans* un 99.4%, 100% y 87.0%, 75.2% respectivamente, por lo que al obtenerse tan baja sensibilidad y especificidad el BIGGY agar es poco recomendado para identificar los aislamientos, al mismo tiempo dos personas evaluaron individualmente los resultados siguiendo las instrucciones del fabricante.

Pfaller y col. (17) concluyeron que CHROMagar *Candida* debe ser usado como medio primario para identificar los cultivos mixtos al observar que del total 548 especímenes (314 no crecieron), 234 fueron positivos al aplicar esta prueba y al mismo tiempo comparado con Sabouraud glucose agar (SGA).

Heelan y col. (18) compararon varios métodos de producción de enzimas tales como Bactocard *Candida* (BC), Murex *Candida albicans* (CA), Tube germ (GT) obteniendo en sensibilidad, especificidad y valor predictivo 100%; en cuanto a Albican sure (AS) fue de sensibilidad 100%; especificidad 97%; valor predictivo negativo 100%; y el positivo 96%, para probar los resultados se aplicó API y en cada una de las pruebas se siguieron las instrucciones del fabricante; por lo que se determinó que todas las pruebas enzimáticas son de gran utilidad clínica al tener laboratorios equipados para realizar los procedimientos bioquímicos necesarios para alcanzar al diagnóstico.

Jabra-Rizk y col. (19) evaluaron la efectividad del CHROMagar *Candida* reformulado (CR-B) en relación CHROMagar *Candida* (CR- O) para ello utilizaron 173 especies; dando positivo CR-B 158 (91.3%); y para CHROMagar *Candida* 157 (90,8%); también aplicaron otras pruebas para confirmar el diagnóstico: tubo germinal y API 20C AUX, concluyeron que ambas pruebas son altamente efectivas para el diagnóstico de la entidad patológica al apreciar que no hubo altos rangos de diferencias en los resultados. Letscher-Bru y col. (20) estudiaron un nuevo medio para el crecimiento de las cepas aisladas denominado *Candida* ID medio cromogénico (CAID); el cual identificó *Candida albicans* con una sensibilidad de (97.7%); *Candida tropicalis*, *Lusitaniense*, *guilliermondii* y *Keifyi* (11.4%) de un total 736 especímenes, al mismo tiempo se aplicó Candiselect para ratificar la identificación.

Merlino y col. (21) describieron el método de CHROMagar *Candida* para identificar los aislamientos de *Candida albicans*, usando 60 cepas aisladas de las cuales identificaron 38 (63%), luego de finalizado se les aplicó a los aislamientos otras pruebas: Tubo germinal (GT); asimilación de nutrientes y ID 32C para corroborar el diagnóstico.

Quindos y Col. (22) evaluaron el método Bichro-látex *Albicans*, tomando una muestra de 4.643 cepas de las cuales identificaron 2.322 como *Candida albicans* dando una elevada sensibilidad 99.74% y una especificidad 99.87% confirmando el diagnóstico de los aislamientos se aplicó la prueba de tubo germinal y asimilación de carbohidratos.

Rouselle y col. (23) compararon la identificación de *Candida albicans* usando *Albicans* ID y el Fluorplate de un total de 723 cepas; 352 fueron positivas, la sensibilidad para ambas pruebas 93.8% y la especificidad 98.6%. El diagnóstico de los aislamientos fue confirmado con la prueba de tubo germinal y al Auxacolor.

DISCUSIÓN

La clínica solo provee de un diagnóstico presuntivo de infección fúngica; en las micosis superficiales, las lesiones son frecuentemente características, sugiriendo la etiología fúngica, pero esas mismas lesiones pueden corresponder a otras enfermedades y por lo tanto la etiología ser diferente, en las micosis profundas existen pocos signos y síntomas específicos; en estos casos el diagnóstico precoz aumenta considerablemente el éxito del tratamiento (24).

Los procedimientos de laboratorio son de enorme valor para el clínico ya que confirman un diagnóstico presuntivo estableciendo el agente etiológico o excluyendo a los hongos cuando existen varias posibilidades diagnósticas. Por lo tanto, el diagnóstico definitivo depende en mayor o menor medida de la identificación diferencial de especies en el laboratorio. Con el diagnóstico de infección fúngica, el laboratorio puede ser además de utilidad en la selección y monitoreo de la terapia antifúngica, seguimiento evolutivo y confirmar la curación (24).

Durante el proceso de búsqueda no se encontraron artículos que cumplieran todos los criterios de inclusión basada en las reglas de la evidencia de apreciación crítica de una prueba diagnóstica, por lo que se determina, que dichos artículos no tienen evidencia clínica, por lo tanto, la Prueba de Tubo Germinal¹⁸ es la prueba de laboratorio que puede seguir siendo usada como primera alternativa diagnóstica, sobre todo en aquellos sitios y centros hospitalarios donde no sea posible utilizar tecnología de punta. Se recomienda realizar estudios que cumplan con los criterios de sensibilidad, especificidad y valor predictivo que garanticen su validez clínica, sobre todo, al quedar evidenciado la variabilidad de técnicas disponibles en el mercado internacional y el nivel nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rodríguez J, Miranda J, Moejon H Santana J. Candidiasis de la mucosa bucal: Revisión bibliográfica. Rev Cubana Estomatol. Mayo-Ago 2002; vol 39(2), p.187-233.
2. Stenderup A. Oral mycology. Acta Odontol Scand. 1990 Feb;48(1):3-10
3. Lopez J, Jané E. Chimenos E. Actualización de la Candidiasis Oral. Arch Odont 1997; 13 (5): 259 - 71
4. Pliego C, Yanez V. "Prevalencia y sensibilidad de *Candida albicans* en cultivos obtenidos en un hospital oncológico" Gac-Med-Mex. 2.000 May-Jun; 136 (3) : 193-9
5. Mendoza, M. Importancia de la identificación de levaduras. Rev Soc Venez Microbiol 2005; 25(1):13-21.
6. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. BMJ 1995; 310:1085-86.
7. Revisers Cochrane Manual 4.1.6. The Cochrane collaboration. (serial online). 2003. Disponible en: http://www.epidemiologia.anm.edu.ar/cochrane/pdf/manual_revisores.pdf.
8. Fernández S. Pita. Tipos de estudios clínicos epidemiológicos. (serial online) Epidemiología. Conceptos básicos. En: Tratado de epidemiología clínica. Madrid; Dupont Pharma, S.A. Unidad de epidemiología clínica, Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante: 1995. p.25-47(actualizado 28/02/2001). Disponible: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/6tipos_estudios/6tipos_estudios.htm
9. Linares MJ , Solís F. Identificación de levaduras. Revista iberoamericana de Micología 2001; Disponible en <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo11.pdf> [Consulta 12 de Nov 2007]
10. Fernández S. Pita, Pèrtegas Díaz, S. Pruebas diagnósticas. (serial online). Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario-Universitaria Juan canalejo, A Coruña (España) Cad Aten Primaria 2003; 10: 120 - 4
11. Chocrane library. Diagnostico y cribado. Medicina basada en la evidencia. 2002
12. Bauter T. G., Nelis H. J. Comparison of Chromogenic and Fluorogenic Membrane Filtration Methods for Detection of Four *Candida* Species. Journal of Clinical Microbiology. May 2002; 40(5):1838-9.
13. Berardinelli S., Opheim D. J. New Germ Tube Induction Médium for the Identification of *Candida*

- albicans*. Journal of Clinical Microbiology. Nov 1985; 22 (5):861-2
14. Cooke V. M., Miles R. J., Price R. G., Midgley G., Khamry W., Richardson A. C. New Chromogenic Agar Medium for the Identification Of *Candida* spp. Applied and Environmental microbiology. July 2002; 68 (7): 3622-7
 15. Stephen F. D. *Candida albicans* Colony Identification in 5 minutes in a General Microbiology Laboratory. Journal of Clinical Microbiology. May 1991; 29 (5): 1081- 2
 16. Yucesoy M., Marol S. Performance of CHROMAGAR *Candida* and BIGGY agar for Identification of yeast species. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. October 2003; 2 (7): 8
 17. Pfaller M. A., Houston A., Coffman S. Application of CHROMagar *Candida* for rapid screening of Clinical specimens for *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, and *Candida (Torulopsis) glabrata*. Journal of Clinical Microbiology. January 1996; 34 (1): 58-61
 18. Heelan J. S., Siliezer D., Coon K. Comparison of rapid testing methods for enzyme production with the germ tube method for presumptive identification of *Candida albicans*. Journal of Clinical Microbiology. Nov. 1996; 34 (1): 2847- 9
 19. Jabra-Rikz M. A., Brenner T. M., Romagnoli M., Baqui A. A. M. A., Merz W. G., Falkler Jr., Meiller T. F. Evaluation of a reformulated CHROMagar *Candida*. Journal of Clinical Microbiology. May 2001; 39 (5): 2015- 6
 20. Letscher-Bru V., Meyer M. H., Galois A. C., Waller J., Candolfi E. Prospective Evaluation of the New Chromogenic Medium *Candida* ID, in Comparison with Candiselect, for Isolation of Molds and Isolation and Presumptive Identification of yeast Species. Journal of Clinical Microbiology. April 2002; 40 (4): 1508-1510
 21. Merlino J., Tambosis E., Veal D. Chromogenic Tube Test for Presumptive Identification or Confirmation of Isolates as *Candida albicans*. Journal of Clinical Microbiology. April 1998; 36 (4): 1157- 9
 22. Quindos G., San Millan R., Robert R., Bernard C., Ponton J. Evaluation of Bichro-latex Albicans, a New Method for Rapid Identification of *Candida albicans*. Journal of Clinical Microbiology. May 1997; 35 (5): 1263- 5
 23. Rouselle P., Freydiere A. M., Couillerot P. J., Monyclos H., Gille Y. Rapid Identification of *Candida albicans* by using Albicans II. Journal of Clinical Microbiology. December 1994; 32 (12): 3034- 6
 24. González F. E. Diagnostico por laboratorio de las infecciones por hongo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca. 2005 disponible en:
<http://www.facultadsalud.unicauca.edu.co/fcs/2005/marzo/Infeccion%20hongos.pdf>