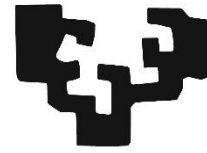




eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Estudio comparativo de la Candidiasis Invasiva en México y España

Diana L. Franco-Curiel¹, Iñigo De La Fuente², Laureano Ribacoba³,
Manuel Fernández-Rodríguez⁴, Andrea Guridi², Elena Sevillano²,
Elena Eraso², Guillermo Quindós-Andrés².

¹Facultad de Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, México.

²Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Bilbao.

³Servicio de Medicina Interna, Hospital Quirón Bizkaia, Erandio.

⁴Servicio de Urgencias Médicas, Hospital San Eloy, Barakaldo.

Resumen

El género *Candida* incluye más de 150 especies, de las cuales solo unas cuantas causan enfermedad en seres humanos. Con raras excepciones, los patógenos para seres humanos son *Candida albicans*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis* y *Candida glabrata*. De naturaleza ubicua, estos microorganismos se encuentran en objetos inanimados, alimentos, animales y son comensales normales de los seres humanos. Habitan en el tubo digestivo (lo que incluye boca y orofaringe), en el aparato reproductor femenino y en la piel. Con la introducción de antimicóticos, las causas de infecciones por *Candida* han variado desde el casi dominio completo de *C. albicans* hasta la participación común por *C. glabrata* y otras especies.

La candidiasis invasiva (CI) es la enfermedad fúngica más común entre los pacientes hospitalizados en países en vía de desarrollo. Comprende tanto candidemia como candidiasis de tejidos profundos. Generalmente se ve como el tipo más común de la enfermedad y representa la mayoría de los casos incluidos en ensayos clínicos. La candidiasis profunda se presenta ya sea por diseminación hematogena o por inoculación directa de las diferentes especies de *Candida* a un sitio estéril, como la cavidad peritoneal. La mortalidad entre los pacientes con candidiasis invasiva alcanza un 40% y en neonatos y niños hasta un 15%, incluso cuando los pacientes ya han recibido terapia antifúngica. Además, la incidencia creciente de las especies *Candida no-albicans* es preocupante, al igual que su resistencia a los fármacos antifúngicos.

Abstract

Candida genus includes more than 150 species, including some human pathogens such as *Candida albicans*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis* and *Candida glabrata*. These fungi are found in non-living objects, food, animals and some of them are part of the human microbiota without causing disease. Gastrointestinal tract (including oral cavity and pharynx), female genitals and skin are common environments for *Candida*. Since the introduction of antifungal drugs,

the aetiology of invasive candidiasis is a changing from a complete predominance of *C. albicans* to a more diverse participation from other species, such as *C. glabrata* or *C. parapsilosis* (Longo, Fauci, Kasper & Hauser, 2012).

Invasive candidiasis is the most common fungal disease in hospitalized patients. This disease comprises different clinical presentation such as candidemia or different organ or deep tissue infections. Candidemia is the most common presentation. Deep candidiasis is caused by bloodstream dissemination or direct inoculation of the fungus in organs and tissues. Mortality among patients with invasive candidiasis is high (15-40%) (del Palacio, Villar & Alhambra, 2009) even when the patients have been treated with antifungal therapy. This growing incidence from the non-*albicans* species is worrying because many species are resistant to current antifungal drugs (Kullberg & Arendrup, 2015).

Objetivos

Discernir las diferencias en la etiología, epidemiología y manifestaciones clínicas de las infecciones por *Candida* haciendo énfasis en la Candidiasis Invasiva que se observa en México y España.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica, para identificar y resumir todas las publicaciones relacionadas con la Candidiasis Invasiva, así como sus características clínicas y epidemiológicas. Se realizó selección de artículos relevantes, guiados por el título y resumen hasta obtener estudios confiables. Se efectuó la búsqueda de información en la base de datos Pub-Med/Medline de la National Library of Medicine (NLM/NCBI) de 2009 a 2017. Las estructuras de búsqueda se diseñaron usando palabras texto identificadas en artículos relevantes, palabras clave según la base de datos consultada. La estrategia de búsqueda fue mediante los términos “*Candida*” “*Candida* and Mexico” “*Candida* and Spain” “Invasive Candidiasis” “*Candidaemia*” “Epidemiology and incidence *Cándida*” “*Cándida* and children”. Finalmente se generó un reporte en Microsoft Word con

asesoría del Dr. Guillermo Quindós en la Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU).

Antecedentes

Las levaduras del género *Candida* forman parte de la microbiota del aparato digestivo, superficies mucocutáneas como la piel, orofaringe y vagina. Los huéspedes susceptibles se pueden infectar por *Candida* a partir de su propia microbiota donde ocurre un cambio en la relación entre la levadura y el huésped (infección endógena) o por infección horizontal por contacto (transmisión exógena)¹.

Teniendo en cuenta la reproducción asexual de las levaduras se las incluye en las subdivisiones *Ascomycotina*, *Basidiomycotina* y *Deuteromycotina*. Su clasificación taxonómica es:

- *Dominio: Eucarya*
- *Reino: Fungi*
- *División: Eumycota*
- *Subdivisión: Deuteromycotina*
- *Clase: Blastomycetes*
- *Familia: Cryptococaceae*
- *Género: Cándida*
- *Especies: albicans, glabrata, krusei, parapsilosis, tropicalis, etc*².

Las especies pertenecientes al género *Candida* representan los patógenos fúngicos patógenos más frecuentes, actualmente, se sabe que estos microorganismos colonizan la mucosa gástrica y pasan al torrente circulatorio mediante un proceso de translocación gastrointestinal o a través de catéteres intravasculares contaminados, interaccionan con las defensas del huésped y abandonan el compartimiento intravascular para invadir tejidos profundos de distintos órganos diana como hígado, bazo, riñón, cerebro, etc. Entre las características del microorganismo que podrían contribuir a su potencial patógeno se encuentran la capacidad de adhesión a tejidos, el dimorfismo levadura-micelio y la hidrofobicidad de su superficie. Se cree que la capacidad de adhesión a distintos tejidos y

superficies inanimadas es importante en las fases iniciales de la infección por *Candida*. La capacidad de adhesión de las distintas especies de este género presenta una relación directa con su nivel de virulencia según diversos modelos experimentales².

Patogenia

El proceso de infección comienza con la adherencia del microorganismo comensal a las células de la mucosa o queratinocitos que interactúan en la relación de la pared fúngica de polisacáridos (mananos) con un receptor en la célula epitelial. Se han reconocido como adhesinas putativas los mananos, manoproteínas y quitina. Aunque in vivo, la situación es más compleja que en estudios experimentales, se han postulado los siguientes mecanismos de virulencia:

- Capacidad de adhesión
- Producción de enzimas proteolíticas, en especial proteasas y fosfolipasas, las cuales facilitan la penetración y degeneración de queratina y colágeno.
- Transformación morfológica de levadura en hifa, lo que también favorece la penetración y permite evadir el sistema inmune, debido a que la hifa libera mayor cantidad de fosfolipasas y es más resistente a la fagocitosis.
- Efectos inmunorreguladores de determinantes fúngicos que contribuyen a disminuir la actividad de defensa del huésped
- Cambios fenotípicos, los cuales permiten al hongo adaptarse a condiciones diferentes o cambiantes³.

La pared celular de *Candida* está constituida por β -(1-3)-D-glucano, manano, quitina, proteínas y lípidos. Estudios con microscopía electrónica muestran diferencias en la organización y composición de la pared celular en las dos diferentes fenotipos de esta levadura. La adhesión depende de condiciones ambientales, pero también es influida por factores del huésped, como hidrofobicidad, mimetismo de las proteínas de superficie que puede afectar la unión a filos y, por lo tanto, la fagocitosis; el tipo de medio para su crecimiento y condiciones del mismo, así como las alteraciones hormonales e inmunitarias. Además de lo anterior, *Candida* es capaz de formar biopelículas (biofilms), mediante

polímeros que les permiten una fuerte unión y les confieren capacidad defensiva y mayor resistencia a antifúngicos. Las forman principalmente *C. albicans* y *C. parapsilosis*; la biopelícula de *C. albicans* es de las más estudiadas y se sabe que están formadas por una compleja red de células levaduriformes, hifas y pseudohifas interconectadas con una matriz extracelular formada por múltiples biocapas⁴. El mayor componente de la matriz extracelular son los carbohidratos (el 32% de ellos es glucosa), proteínas, hexoaminas, fósforo y ácido úrico. La formación y desarrollo de estas biopelículas fúngicas depende de muchos factores, unos relacionados con el medio (presencia o ausencia de suero, saliva, orina, etc) y la superficie en la que se desarrollan (abiótica o biótica) y otros relacionados con la especie de *Candida* implicada, e incluso con el aislamiento y el origen clínico del mismo (infecciones invasivas, cutáneas, ambientales, etc³).

Candidiasis

Es una infección primaria o secundaria, causada por levaduras del género *Candida*, con manifestaciones clínicas extremadamente variables de evolución aguda, subaguda, crónica o episódica, en las cuales el hongo puede causar lesiones cutáneas, mucocutáneas, profundas o diseminadas⁵.

Candidiasis Invasiva

Las enfermedades fúngicas invasivas (EFI) son un problema médico creciente desde la década de 1960, sobre todo en pacientes críticos e inmunodeficientes. En las unidades de cuidados intensivos (UCI) representan entre el 10-15% de las infecciones hematológicas nosocomiales y se asocian a la gravedad del paciente y a la duración de su estancia en ésta. Además, son una complicación frecuente del tratamiento quimioterapéutico de las neoplasias y/o trasplantes, principalmente de las progenies hematopoyéticas. Las Candidiasis Invasivas (CI) son las EFI más frecuentes en los últimos años, aunque se han observado cambios significativos etiológicos y epidemiología debido a que la profilaxis primaria con fluconazol en los pacientes oncohematológicos ha reducido el número total de EFI al disminuir las CI por *Candida albicans* y *Candida tropicalis*, sin embargo, se observa un incremento etiológico de *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*⁶.

Candidemia

Es un tipo de Candidiasis Invasiva, se le define como el aislamiento de *Candida* de uno o más cultivos de sangre periférica o central⁷. La comprensión correcta del término Candidemia, es fundamental para el abordaje diagnóstico y terapéuticos correctos, ya que ésta no representa en sí una entidad específica; es el marcador principal de tres distintas formas de presentación que deben ser diferenciadas mediante la clínica: a) Candidiasis diseminada aguda; b) Candidiasis diseminada crónica; c) Candidemia transitoria⁵.

Candidiasis diseminada

La Candidiasis diseminada en los tejidos puede ser, a su vez, aguda o crónica. Estas formas ocupan los extremos de un síndrome que se manifiesta sobre todo en pacientes neutropénicos⁸.

Candidiasis diseminada aguda

Ocurre de manera típica en niños granulocitopénicos. Se manifiesta por la presencia de candidemia, fiebre o hipotermia, inestabilidad hemodinámica y trombocitopénica. Puede haber lesiones viscerales y ocasionalmente cutáneas, esta forma clínica tiene elevada mortalidad a pesar de la terapia antimicótica. La presencia de *Candida* en un hemocultivo debe de ser considerada en prácticamente todos los pacientes neutropénicos⁹.

La candidemia no tratada en pacientes sin granulocitopenia, que no recibe tratamiento puede causar complicaciones en el 10-20% de los casos, tales como endoftalmítis, meningitis, osteomielitis, artritis, pericarditis, endocarditis, candidiasis renal, flebitis supurada y abscesos. En 1-10% de los casos puede causar afectaciones cutáneas¹⁰. La candidiasis diseminada en neonatos y pacientes granulocitopénicos a menudo tiene una elevada mortalidad de más del 80% si se retrasa el tratamiento¹¹.

Su diagnóstico requiere el aislamiento del hongo en hemocultivos o en biopsia de tejidos afectados. Se han realizado muchos estudios para comparar las diferentes técnicas de hemocultivo para la detección de *Candida*, algunos resultados indican

que las técnicas de lisis-centrifugación y la de lisis-filtración son más sensibles que otras¹¹.

La positividad de un hemocultivo depende de varios factores, como el número de levaduras por mililitro de sangre durante la fungemia, la viabilidad de las levaduras en pacientes que ya han iniciado terapia antimicótica, una fungemia resistente, la frecuencia con la que se cultivan las muestras, el número total de muestras cultivadas y la forma clínica de la candidiasis⁸.

Candidiasis diseminada crónica (hepatoesplénica)

La candidiasis crónica también conocida como hepatoesplénica, es un proceso indolente de candidiasis diseminada, a menudo sin presencia de fungemia en un paciente hemodinámicamente estable. Tiene sobrevida elevada si se da tratamiento antifúngico oportuno⁸.

Los casos de candidemia diseminada crónica en niños descritos en la literatura son escasos, la mayoría son pacientes adultos. Es una entidad de difícil diagnóstico, sobre todo cuando no se tiene experiencia con las diferentes formas clínicas de la candidiasis diseminada¹². La diseminación a las vísceras es por vía hematogena a través de la circulación porta en pacientes neutropénicos. La fiebre puede ser la única manifestación, pero un hemocultivo positivo para *Candida* sugiere que hay una infección invasiva en ellos⁸.

El diagnóstico de candidiasis hepatoesplénica no puede realizarse hasta que la cuenta de neutrófilos retorna a lo normal; este factor sugiere que el síndrome de respuesta inflamatoria es determinante tanto en las características de la lesión como en la candidiasis hepatoesplénica. Tanto el diagnóstico como el tratamiento temprano de esta complicación influyen en relación directa con la supervivencia, el diagnóstico requiere un cultivo positivo para levaduras o una determinación positiva de antígeno manano de *Candida* en suero y estudios de imagen compatibles con candidiasis hepatoesplénica o la demostración de levaduras o pseudohifas en la biopsia hepática. Por lo tanto, el diagnóstico se sustenta en parámetros clínicos, inmunológicos, microbiológicos e imagenológicos¹².

Los datos ultrasonográficos más importantes son: a) Presencia de anillos dentro de anillos, patrón que se observa en etapas tempranas de la enfermedad, b) Imagen en *ojo de buey* (Figura 1), estas lesiones miden de 1 a 4 mm de diámetro, c) Lesiones uniformemente hipoecóicas, d) Presencia de pequeños focos ecogénicos con grados variables de sombra posterior de 2 a 5 mm de diámetro, que se observan en la forma tardía de la enfermedad. Además de la resonancia magnética (RM) que ha cobrado importancia como elemento de apoyo diagnóstico, superior a la tomografía axial computarizada⁸.

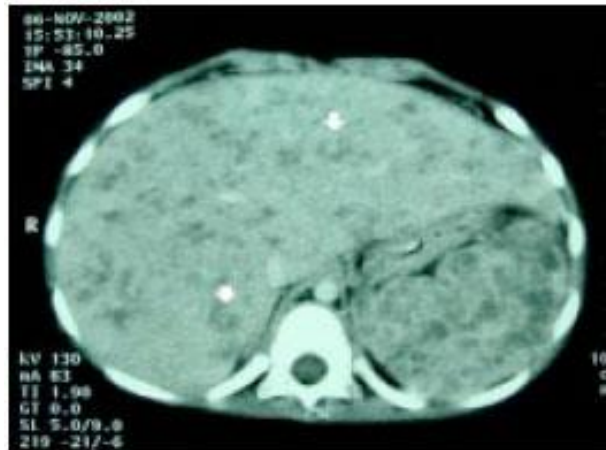


Figura 1. Imagen tomográfica de hígado y bazo que muestra abscesos hepáticos y esplénicos de patrón tipo 2 ('ojo de buey', flechas) y tipo 3 en una paciente con candidiasis crónica diseminada.

Todavía no existen criterios universales sobre la duración del tratamiento antifúngico (anfotericina B, anfotericina coloidal o liposomal, fluconazol). Sin embargo, existen estudios retrospectivos donde se ha observado que la duración promedio ha sido 112 días, con límites que van de 42 a 175 días¹³. El criterio de curación importante en la candidiasis hepatoesplénica de acuerdo con algunos autores se basa en el estudio radiológico, se considera como respuesta positiva completa, la desaparición de todos los signos y síntomas de infección con erradicación de todas las lesiones, basado en el examen físico y los datos radiológicos sin que aparezcan nuevas lesiones⁸.

La respuesta parcial es la desaparición de todos los signos y síntomas de infección y la normalización de las pruebas de funcionamiento hepático y ultrasonográficos,

pero con persistencia de las lesiones identificadas por ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética⁸.

Se considera que el tratamiento ha fallado si subsisten o progresan los criterios clínicos, bioquímicos o radiológicos de infección, si aparecen nuevas lesiones, fiebre persistente o si se deterioran las condiciones clínicas del paciente¹⁴.

Epidemiología

Es una infección cosmopolita. Su incidencia ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años en seres humanos. Las levaduras son causantes del 7,45% de las micosis, el 25% de las micosis superficiales y entre el 75-88% de las infecciones fúngicas nosocomiales. Afecta a individuos de cualquier edad, sexo o grupo étnico⁸.

Las levaduras del género *Candida* existen en la naturaleza, suelo, agua dulce, vegetales, frutas, exudado de árboles, granos y en general toda sustancia rica en carbohidratos simples. Además, son habitantes habituales del aparato digestivo, respiratorio y regiones mucocutáneas del hombre y animales domésticos. En el adulto, dos factores regulan el número de levaduras en el intestino, 1) otros miembros de la flora intestinal que ejercen un control sobre la densidad de población de las levaduras a través de factores microbianos, inhibidores de la adherencia y potenciales de óxido-reducción y competencia por los nutrientes disponibles y 2) la dieta, ya que la ingestión excesiva de frutas frescas, dulces u otros materiales fermentables darán lugar a un aumento considerable en el número de levaduras intestinales, principalmente *C. albicans*⁸.

Además de *C. albicans*, otras especies que pueden colonizar la mucosa oral y del tracto gastrointestinal humano como *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*. La piel normal también puede presentar flora de levaduras residentes, que incluye *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*. Otras especies como *C. albicans* y *C. tropicalis* no se encuentran con regularidad en la piel normal, salvo en la región perianal y alrededor de la boca. En la mucosa vaginal normal se puede aislar *C. albicans* y, con menor frecuencia, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*⁸.

Factores de riesgo

Existe una gran variedad de publicaciones sobre los factores de riesgo de CI y es objeto de debate si estos factores de riesgo tienen una relación que específicamente dan lugar a CI por distintos mecanismos fisiopatológicos o sólo son marcadores de la gravedad de la enfermedad, que predisponen al enfermo a la CI. El factor de riesgo más importante de CI es la estancia prolongada en UCI. En la primera semana de estancia, la incidencia de CI es baja, pero empieza a aumentar y su incidencia es mayor el día 21¹⁵. En los últimos años se ha descrito que la pancreatitis aguda también es un factor independiente de CI, ya que la incidencia de esta última es elevada, en torno al 25-35%. Además, la infección por *Candida* contribuye a que haya una alta mortalidad en estos enfermos¹⁶. Los factores de riesgo de CI en el enfermo crítico no neutropénico se han estudiado mucho en los últimos años y hasta la fecha son bien conocido, y actualmente es necesario desarrollar y validar de forma prospectiva estrategias de profilaxis y tratamiento correcto para los pacientes críticos. Los factores de riesgo en el paciente de UCI se resumen en la Tabla 1¹.

Tabla 1. Factores de riesgo de CI en el enfermo crítico de UCI

Estancia >3 días en UCI
Antibióticos de amplio espectro
Hemodiálisis
Catéteres Venosos Centrales
Gravedad de la enfermedad por la cual está en UCI
Nutrición Parenteral Total (NPT)
Perforación gastrointestinal o cirugía
Pancreatitis
Corticoterapia u otros inmunosupresores
Transfusiones
Diabetes

Sin embargo, no sólo los pacientes críticos de UCI tienen riesgo de contraer algún tipo de Candidemia, existen otros factores de riesgo para otro tipo de pacientes que se resumen en la Tabla 2⁵.

Tabla 2. Factores de riesgo predisponentes a Candidemias.

Locales	Maceración, contacto con agua, mala higiene.
Fisiológicas	Prematuridad, recién nacidos o vejez, embarazo.
Endócrinas	Diabetes Mellitus, Hipotiroidismo.
Alteración de la flora normal	Antibióterapia
Enfermedades hematológicas	Linfomas, leucemias, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia, hipo y agamaglobulinemia,
Factores iatrógenos	Corticoterapia, quimioterapia, inmunosupresores, agentes citotóxicos, alimentación parenteral, trasplantes, cirugía abdominal, utilización de sondas o catéteres, radioterapia, prótesis, hemodiálisis.
Enfermedades debilitantes	Neoplasias, VIH, inanición, quemaduras graves, drogadicción, tuberculosis y otras infecciones graves.

Aunque globalmente *C. albicans* sigue siendo la especie más importante, se observa un aumento de especies de *Candida no albicans*, algunas de ellas resistentes a fluconazol, por lo que es preciso conocer de forma periódica la epidemiología en nuestro medio. La emergencia de especies de *Candida* está relacionada con factores bien definidos como la neutropenia, cirugía abdominal, tratamientos invasivos y antibióterapia de amplio espectro¹⁷.

La detección de *Candida* en sitios diferentes a la sangre constituye un desafío ya que puede ser considerado como una colonización, infección local o infección invasiva. La importancia de la detección radica en la selección de los pacientes que se beneficiarán con un tratamiento antifúngico evitando la progresión a enfermedad invasiva y disminuyendo la mortalidad asociada¹⁷.

En España en 2014 se realizó un estudio de vigilancia en 2014 para conocer la etiología de las Candidiasis Invasivas en hospitales, los resultados indican que las infecciones del torrente sanguíneo de *Candida* oscilan entre 8,6 por cada 100,000 habitantes al año. De 766 muestras de hemocultivos que presentó el estudio, *C. albicans* fue la especie predominante con un 45%, seguido de *C. parapsilosis* (25%), *C. glabrata* (13%), *C. tropicalis* (8%), *C. krusei* (2%) y otras especies raras engloban un 7% (Figura 2)¹⁸.

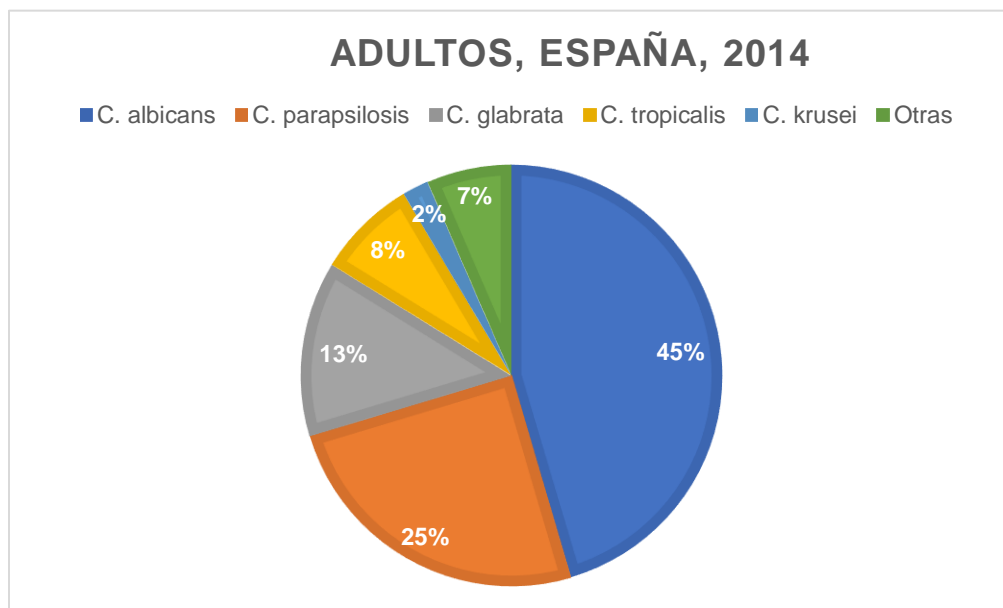


FIGURA 2. Agentes etiológicos de las CI en España, 2014.

En México, en los últimos años, el agente etiológico involucrado en la mayoría de los cuadros clínicos de candidiasis es *C. albicans* (62%), por lo que se considera a esta especie como politrópica, debido a su distribución topográfica, sin embargo, en algunas formas clínicas se han aislado otras especies con menor tropismo: *C. parapsilosis* (7,3%) en paroniquias, endocarditis y otitis externa; *C. tropicalis* (7,5%) en vaginitis, enfermedad intestinal, infecciones broncopulmonares, sistémicas, nerviosas y articulares; *C. krusei* (2,7%) en algunos casos de endocarditis, infección de mucosas y vaginitis, y *C. glabrata* con una frecuencia del 12% en todas las infecciones por *Candida* sistémica (Figura 3)⁸.

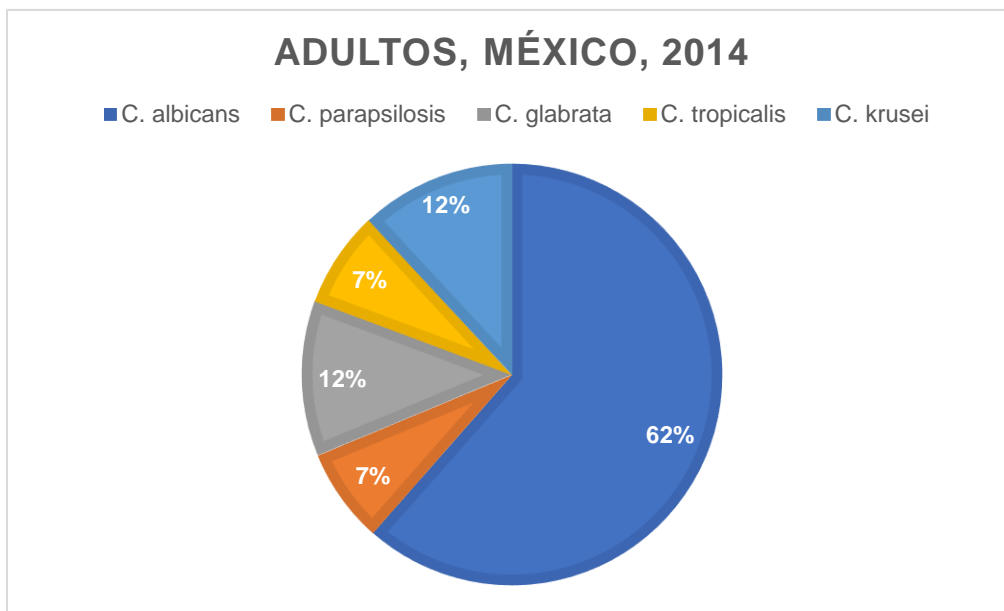


FIGURA 3. Agentes etiológicos de la CI en México, 2014.

Candidemia en población pediátrica

Por otra parte, en la población pediátrica española, el estudio que tomamos para análisis en este *review* fue realizado en 2013, donde muestran algunos resultados bastante interesantes. Se recogieron 200 episodios de candidemia en 12 comunidades autónomas del país. La candidemia infantil fue más frecuente en niños que en niñas (2/1). Globalmente, la especie más identificada fue *C. parapsilosis* con 86 aislamientos (43%), seguida de *C. albicans* con 72 (36%), *C. tropicalis* con 12 (6%), *C. glabrata* con 8 (4%), *C. krusei* con 2 (1%) y otras levaduras con un 1.5% (Figura 4). Sin embargo, en el grupo neonatal, predominó *C. albicans*, mientras que, en lactantes, preescolares y escolares, la especie más frecuente fue *C. parapsilosis*. *C. albicans* fue la más frecuente en Baleares, Cataluña y Canarias, en preescolares y escolares no hubo diferencia significativa en aislamientos de *C. albicans* y *C. no albicans*, sin embargo, la edad neonatal se asoció significativamente con candidemia por *C. albicans*, se asegura (Figura 5)¹⁹.

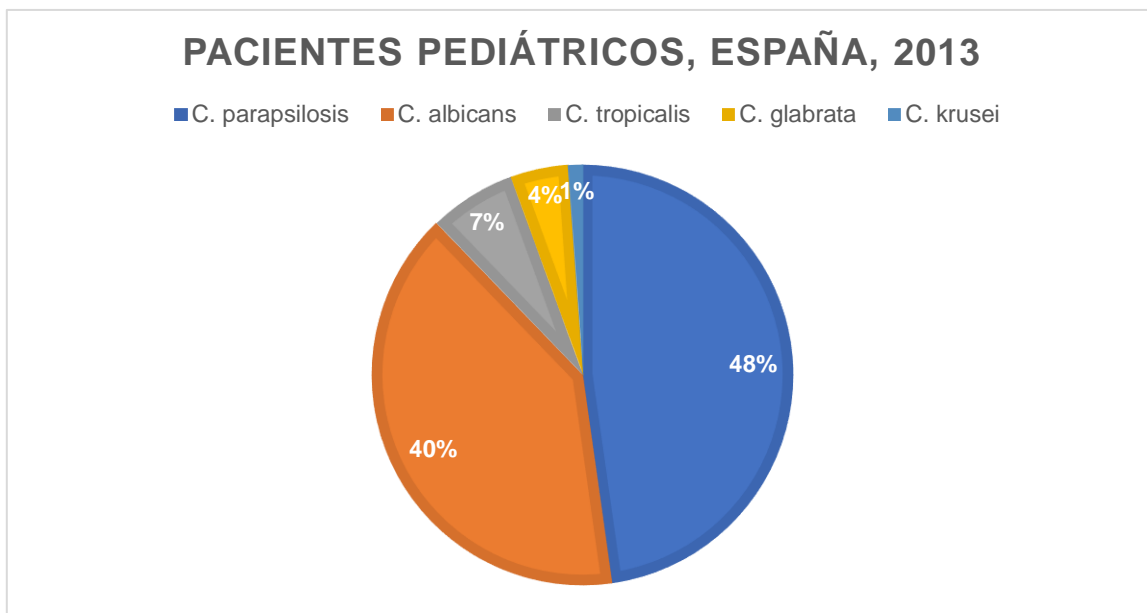


FIGURA 4. Agentes etiológicos de CI en población pediátrica en España, 2013.

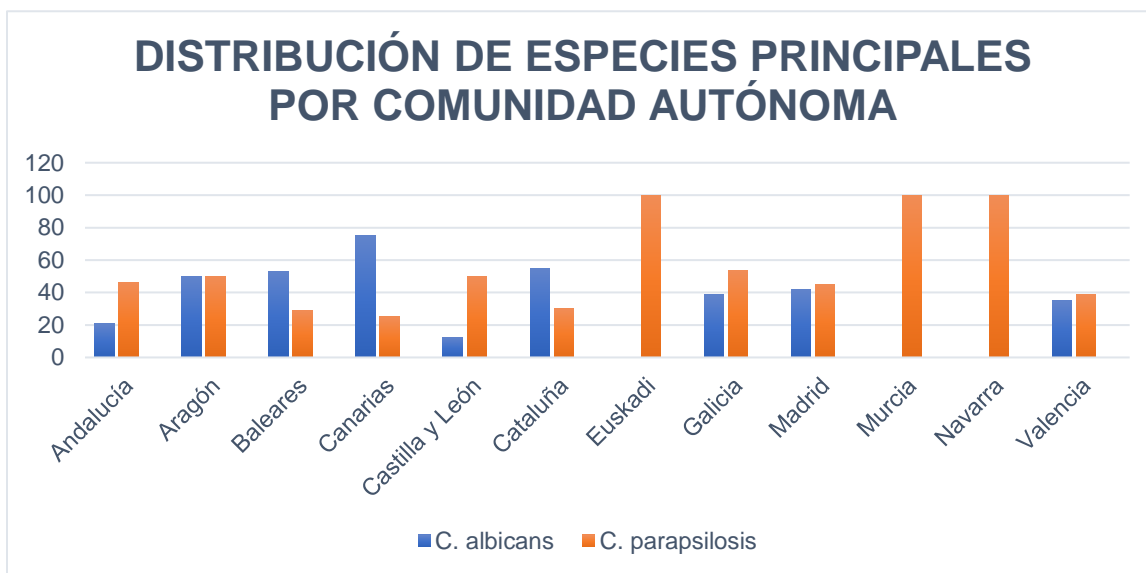


FIGURA 5. Distribución de agentes etiológicos principales en las principales comunidades autónomas de España, 2013.

En este estudio, el número de episodios de candidemia en función de las distintas unidades de hospitalización fue: neonatología con 63 episodios (31,5%), pediatría general con 50 (25%), UCI pediátrica con 38 (19%), UCI neonatal con 29 (14,5%), hematología con 11 (5,5%), cirugía con 5 (2,5%) y oncología con 4 (2%). En las

áreas de cuidados intensivos, incluyendo UCI neonatal, *C. albicans* (46,3%) fue la especie causan de candidemia más significativa (Figura 6)¹⁹.

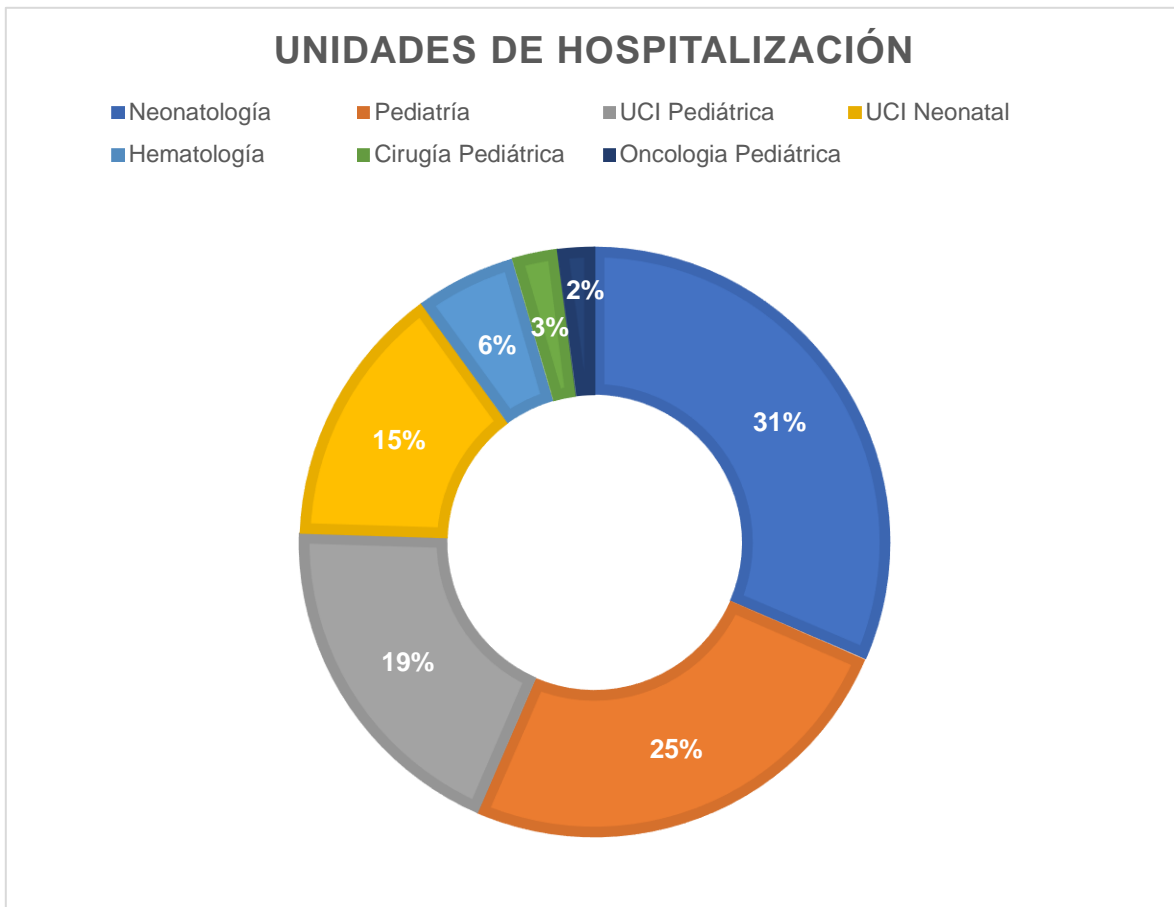


FIGURA 6. Frecuencia de presencia de CI en las diferentes unidades de hospitalización pediátrica de España, 2013.

La distribución etiológica en las comunidades españolas predominó *C. parapsilosis* en 8 comunidades y *C. albicans* en 3¹⁹.

Los factores predisponentes de candidemia analizados fueron cirugías, quemaduras, VIH, neutropenia, trasplante de precursores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, catéter venoso central (CVC) y prematuridad. Sin embargo, la presencia de catéter y la prematuridad fueron los 2 únicos factores de riesgo que resultaron significativos¹⁹.

En la población pediátrica mexicana, en un estudio de 2013, en un estudio en 10 diferentes hospitales de la República Mexicana, donde recogieron 342 muestras de neonatos, preescolares y escolares con múltiples episodios de fungemia en el

periodo de estudio. La distribución de especies en estos hospitales varió ligeramente respecto a los pediátricos españoles. La especie *C. albicans* se contabilizó en 127 muestras, representando un 38,08%, mientras que las especies *no albicans* representó el 56,53%, específicamente, *C. parapsilosis* con 127 muestras contabilizadas representa el 36,08%, *C. tropicalis* con 72 muestras, un 20,45%. En México, la especie predominante es *C. albicans* (Figura 7)²⁰.

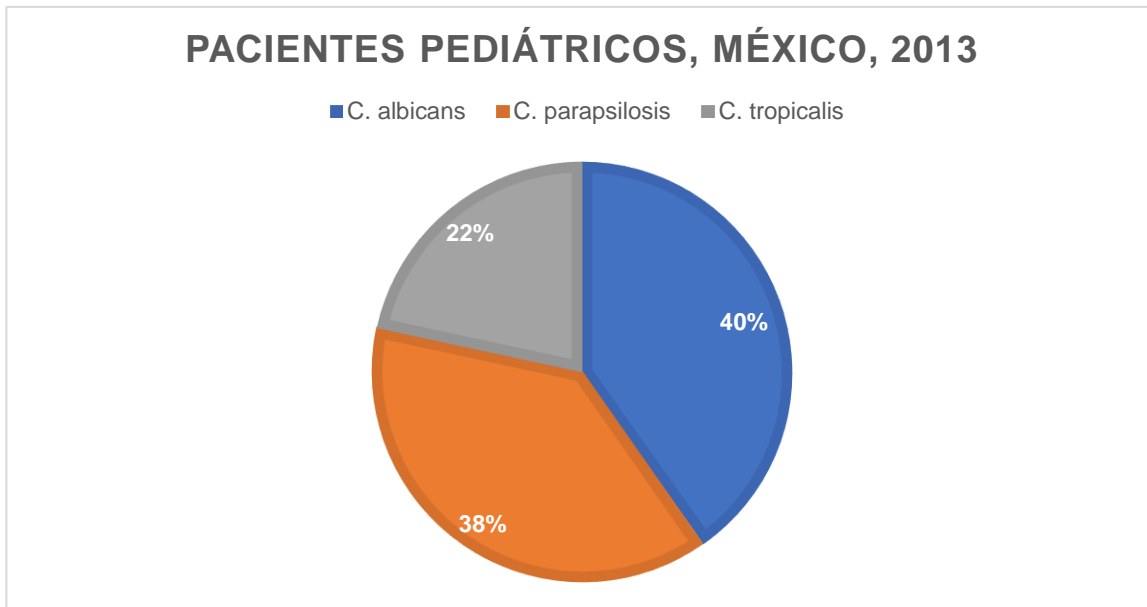


FIGURA 7. Agentes etiológicos de CI en población pediátrica en México, 2013.

En otro estudio en el 2015, en México, se realizó un estudio en 23 hospitales de atención terciaria, donde se estudiaron 302 casos consecutivos de candidemia, 89 de estos (29%) ocurrió en neonatos (<28 días) y 213 (71%) en niños de etapa preescolar y escolar (Figura 8). La media de edad de los pacientes fue de 16 días en los neonatos y 2 años en niños²¹.

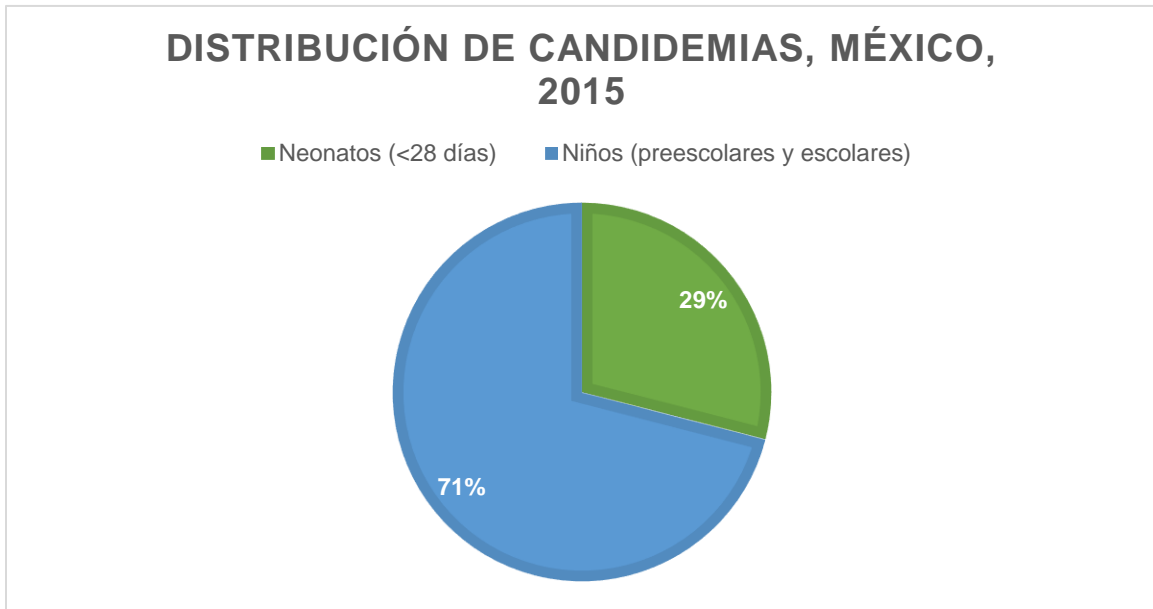


FIGURA 8. Distribución de Candidemias por grupo etario, México, 2015.

Las principales especies aisladas en neonatos y niños respectivamente fueron: *C. albicans* (43,8 y 35,7%), *C. parapsilosis* (27 y 26,3%), *C. tropicalis* (14,6 y 14,5%) y *C. guilliermondii* (4,5 y 12,7%), *C. glabrata* fue el más infrecuente en ambos grupos etarios (3,4 y 3,3%) (Figura 9)²¹.

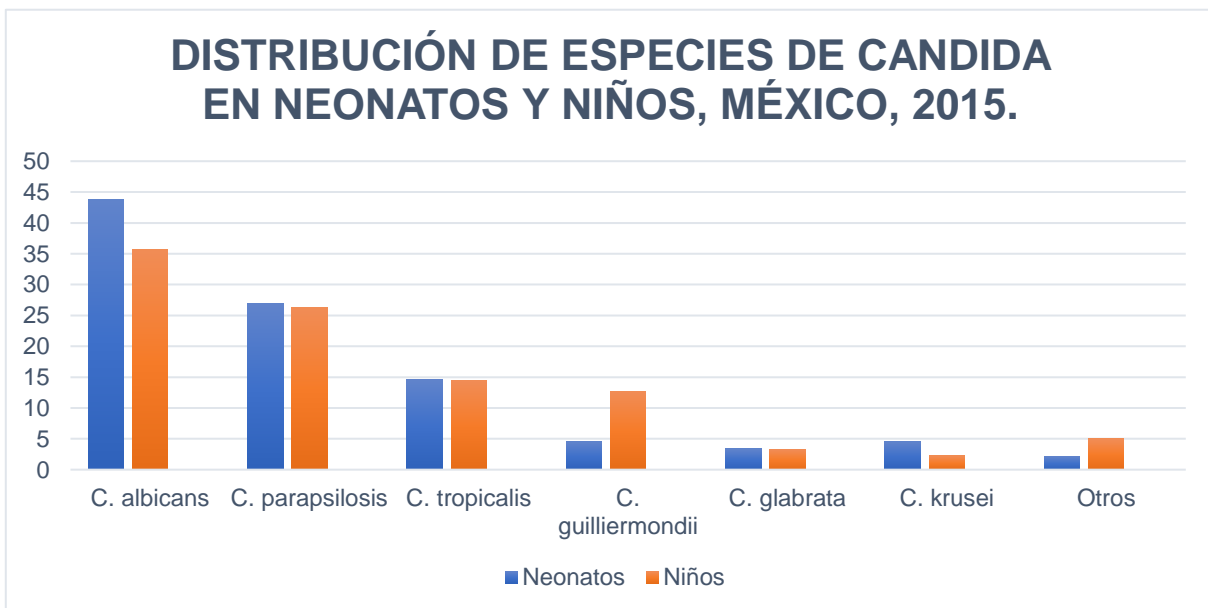


FIGURA 9. Distribución de agentes etiológicos de CI en diferentes grupos etarios pediátricos, México, 2015.

En este estudio se analizaron las condiciones concomitantes vistas en estos neonatos y niños. La gran mayoría de los neonatos eran prematuros (52.8%), los hospitalizados en UCI eran el 79%, los alimentados totalmente por vía parenteral representan el 48.3%, con enfermedad respiratoria el 30.3% y con ventilación mecánica el 67.4%. Por otra parte, las condiciones de los niños más grandes eran: Alguna tumoración maligna (25.4%), neutropenia un 17.8%, enfermedad neurológica un 18.3%, previo uso de corticoesteroides un 31.9%. Las condiciones concomitantes que estos dos grupos tenían en común eran el uso de catéter venoso central (Neonatos 70.8% vs Niños 62.4%), y previa antibioterapia (Neonatos 95.5% vs Niños 95.8%) (Figura 10)²¹.

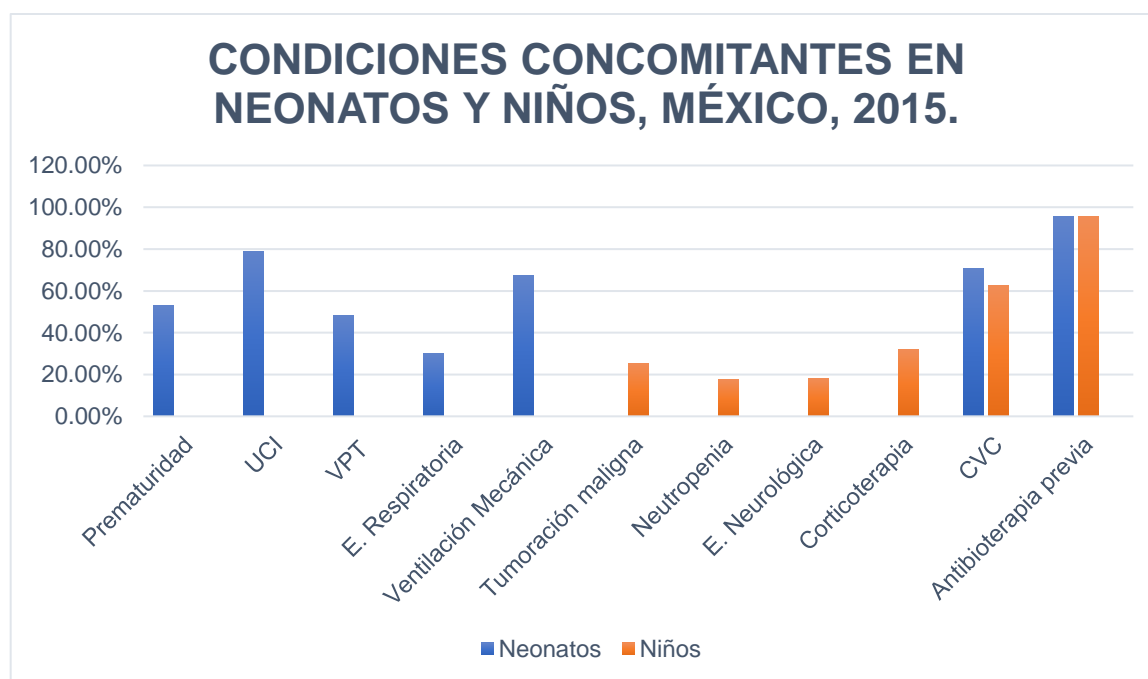


FIGURA 10. Condiciones y factores de riesgo predisponentes a las CI en pacientes pediátricos, México, 2015.

Clínica

La candidiasis diseminada, ya sea aguda o crónica, tiene manifestaciones clínicas variadas, que en muchas ocasiones se superponen a la clínica de la enfermedad concomitante, Cuando se han producido alteraciones orgánicas específicas pueden expresar alguna clínica más focal. La clínica va a estar presente en el órgano que se encuentre afectado, un ejemplo es la endoftalmitis que ocasiona *Candida*, lesión

indicativa de posible diseminación hematógena con afectación multiorgánica que hace recomendable la exploración frecuente en fondo de ojo en aquellos pacientes con alto riesgo de sufrir una candidemia. Otro ejemplo es la peritonitis candidiásica que son más frecuentes en los pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria crónica o después de alguna cirugía abdominal⁶.

Las candidiasis con afectación cardíaca se asocian a la colonización de una válvula cardíaca dañada o protésica durante la diseminación hematógena, sin embargo, pueden afectar el miocardio o pericardio, y se han descrito endocarditis por colocación de válvulas protésicas contaminadas con *C. parapsilosis*. Las candidiasis osteoarticulares suelen ser secuelas tardías de las candidemias; la espondilitis es la lesión más frecuente y se manifiesta como un dolor local acompañado de fiebre⁶.

Existen lesiones cutáneas secundarias que se producen hasta en un tercio de los pacientes con candidiasis diseminadas, pero son similares a otras lesiones bacterianas o víricas. Debido a que la sintomatología de una CI es similar a la de cualquier septicemia, es necesaria la sospecha clínica ante todo paciente con enfermedades subyacentes o con factores predisponentes cuya febrícula no remite a pesar de una antibioterapia mayor a 3 días⁶.

Es importante tener en cuenta que los pacientes oncohematológicos, la respuesta febril puede ser nula debido a la neutropenia y en muchos casos el aislamiento de *Candida* en los hemocultivos es el único hallazgo en el curso de una candidiasis diseminada. En los pacientes graves no neutropénicos deberá sospecharse en aquellos con una estancia hospitalaria mayor a 5 días que reciban nutrición parenteral y desarrollen algún cuadro de shock séptico seguida de alguna cirugía abdominal. Cuando la candidemia está asociada a presencia y colonización de un catéter intravascular pueden presentarse complicaciones como trombosis séptica, meningitis, entre otras. En estos casos es aconsejable la retirada y sustitución del catéter en medida de lo posible⁶.

La presentación más común en la candidiasis neonatal es la afectación sanguínea asociada a meningoencefalitis que puede condicionar la aparición de secuelas

neurológicas permanentes y éstas pueden afectar a un porcentaje importante de sobrevivientes. Como ya mencionamos, la candidiasis hepatoesplénica es casi exclusiva de pacientes oncohematológicos, su cuadro clínico consta de fiebre en un 100% de los casos; el dolor abdominal en el cuadrante superior derecho ocurre en el 65% de los casos y se acompaña de síntomas gastrointestinales en el 34% de los pacientes ésta cursa además con hepatoesplenomegalia y elevación de la fosfatasa alcalina²².

Diagnóstico

El diagnóstico de la candidiasis invasiva a menudo se efectúa tardíamente, lo que causa una demora en el inicio de la terapia antimicótica. El diagnóstico tardío puede ser el resultado de signos y síntomas clínicos inespecíficos²³ como la precisión variable de las pruebas diagnósticas disponibles, la demora en el crecimiento de los cultivos de *Candida*, de que los hemocultivos no sean positivos hasta las etapas avanzadas de la infección, del inadecuado volumen de muestra para los hemocultivos, de los resultados falsos negativos debido al uso de agentes antimicóticos en la profilaxis²⁴. La superación de estas dificultades para el diagnóstico puede mejorar el tiempo requerido hasta instituir el tratamiento de la infección.

Métodos para detectar la infección hematógena por Candida

Se puede alcanzar el diagnóstico a través de métodos convencionales como el hemocultivo y la detección de marcadores serológicos como el 1-3- β -D-glucano (BDG), el manano o anticuerpos antimanano. Los métodos diagnósticos más nuevos incluyen la reacción cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de sangre o biopsia de tejido y el enzimoimmunoensayo ELISA para detectar *Candida*²⁵.

Hemocultivo

Es el *gold standard* para el diagnóstico de la candidemia, sin embargo, es un procedimiento que requiere mucho tiempo. Esto puede afectar el momento de inicio de la terapia y contribuir a un incremento de la morbimortalidad. El tipo de medio utilizado para el cultivo también puede influir sobre el tiempo hasta la detección²⁶.

Serología

Actualmente se encuentran en desarrollo varias pruebas serológicas para la detección de candidiasis. Estos métodos incluyen el ensayo BDG y los ensayos de detección de manano y de anticuerpos antimanano²⁷. Una reciente revisión de métodos serológicos para el diagnóstico de candidemia en pacientes críticos mostro una mayor sensibilidad diagnostico con el uso combinado de antígenos y anticuerpos. BDG al ser un componente estructural de la pared celular de *Candida* podría ser de utilidad como biomarcador de candidemia, estudios que utilizaron el ensayo sérico de BDG para el diagnóstico de candidemia informaron de tasas del 60 al 100% de sensibilidad y del 40 al 90% de especificidad, superiores a las de los hemocultivos²⁸.

Sin embargo, debido a la falta de disponibilidad y a los elevados costes es probable que muy pocos centros en México utilicen este ensayo²⁵.

Detección de infecciones profundas

La ecocardiografía ha demostrado ser una herramienta efectiva para el diagnóstico de la endocarditis inducida por especies de *Candida*²⁹ y las imágenes de resonancia magnética (RM) y de tomografía computarizada (TC) han mostrado ser efectivas como herramientas no invasivas para la identificación de infección hepatoesplénica³⁰. Aunque la RM y la TC son sensibles para detectar microabscesos micóticos asociados a la candidiasis diseminada crónica, sin embargo, el requerimiento de imagen repetidas durante el curso de una infección limita su empleo. La ecocardiografía asistida por ordenador ha mostrado ser exitosa para detectar microabscesos en el hígado o bazo. Y puede ser repetida tantas veces como sea necesario, lo que la convierte en un método útil para la detección de la candidiasis diseminada crónica y el seguimieneto de pacientes con la mencionada candidiasis³¹.

Biopsia

El diagnóstico de infecciones por *Candida* a partir de muestras de tejidos puede ser difícil. Estos microorganismos colonizan comúnmente la piel y las membranas

mucosas de los seres humanos y, por lo tanto, el aislamiento de muestras superficiales como esputo, secreciones traqueales y orina no es necesariamente una demostración de invasión. La candidiasis diseminada crónica se diagnostica a través de la identificación de estructuras micóticas en el microscopio o el crecimiento de hongos en materiales de biopsia dado que los cultivos de sangre son positivos en menos de 20% de los pacientes con candidiasis diseminada³². En pacientes en riesgo de desarrollar lesiones cutáneas se utiliza la biopsia para confirmar el diagnóstico de infección diseminada, al igual que una biopsia pulmonar confirmará el diagnóstico de neumonía mediante la identificación de elementos micóticos invadiendo el tejido pulmonar.

Nuevas perspectivas

Recientemente se desarrolló un ELISA para la detección de un antígeno de 65 kDa producido por *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. En este estudio esta nueva prueba diagnóstica detectó este antígeno en el 80% de los pacientes con candidemia³³. La aparición de la PCR para la detección de ácidos nucleicos ha brindado un método alternativo más rápido y más preciso que el hemocultivo para la detección de especies de *Candida* en las muestras de sangre³⁴. Además, se ha utilizado la PCR para la detección de *Candida* en muestras de biopsia en pacientes con candidiasis diseminada crónica.

Tratamiento

La conducta a seguir con pacientes con candidemia se resume en algunos puntos en general:

- i. Por lo menos un hemocultivo positivo para *Candida*.
- ii. Evaluación clínica rigurosa a fin de descartar compromiso visceral.
- iii. Retirar, en medida de lo posible, el catéter endovenoso (si lo hay) y cultivar el extremo
- iv. Controlar la evolución del paciente, ya que han aparecido candidiasis orgánicas semanas o meses después de episodios de candidemia aparentemente aislados⁵.

Los criterios para indicar tratamiento antimicrobiano son;

- i. Síndrome febril persistente y/o hemocultivos positivos después de extraer el catéter.
- ii. Evidencia de compromiso orgánico.
- iii. Neutropenia ≤ 500 PMN/mm³⁵

Terapia empírica para pacientes neutropénicos

La terapia antifúngica empírica es considerada el tratamiento estándar en los pacientes neutropénicos con fiebre persistente a pesar de una terapia antibiótica apropiada y habitualmente se intenta que sea eficaz contra *Candida*. Su aplicación exclusivamente para CI es ocasional, y se considera su uso únicamente en pacientes que no hayan recibido profilaxis, tengan fiebre persistente, además de mucositis severa. Para estos casos, se recomienda la terapia antifúngica empírica con fluconazol, a una dosis de carga inicial de 800 mg (12mg/kg) y para continuar con una dosis de 400 mg diarios (6mg/kg)³⁶.

La decisión de efectuar el tratamiento empírico se basa usualmente en la sospecha de que el paciente tiene riesgo de estar infectado tanto por *Candida* como por alguno moho. Existen otras alternativas aceptables que incluyen el tratamiento con equinocandinas como la caspofungina (dosis de carga de 70 mg, posteriormente 50 mg diarios o la micafungina (100 mg diarios). Incluso una formulación lipídica de anfotericina B liposomal (3mg/kg diarios) o anfotericina B complejo lipídico (5mg/kg diarios) O voriconazol con una dosis de carga de 6 mg/kg 2 veces al día y después 3 mg/kg 2 veces al día³⁶.

Terapia para candidiasis hematológica confirmada

Para pacientes no neutropénicos, las equinocandinas es la recomendación de primera línea, se recomienda el uso de una equinocandina para el tratamiento inicial de la candidemia en adultos no neutropénicos. Las equinocandinas son inhibidores no competitivos de la síntesis de BDG. Su esquema de administración es cómodo (1 vez al día) y su actividad es fungicida contra todas las especies de *Candida*³⁵. Varios factores avalan el uso de las equinocandinas frente a los azoles en el

tratamiento inicial de la candidemia; en primer lugar, los cambios en la sensibilidad antifúngica, como la creciente prevalencia de *C. glabrata* y su relación con el uso de fluconazol, así como la progresiva disminución de la sensibilidad de *C. krusei* frente a los azoles, lo que sugiere que el uso de las equinocandinas debe tener preferencia sobre estos para el tratamiento inicial^{37,38}. Por último, hay que mencionar que el fluconazol es el agente antifúngico más utilizado como terapia primaria para la candidemia en México, pero con un alto reporte de mortalidad en todos los niveles³⁹.

Si se inicia un tratamiento con una equinocandina y durante el seguimiento se conoce que en los cultivos iniciales se aisló un microorganismo sensible al fluconazol, si la evolución del paciente es favorable, es posible bajar un nivel o desescalar el tratamiento, cambiando éste a fluconazol. Sin embargo, se recomienda considerar cuidadosamente la posología según la función renal del paciente. No se conoce la duración óptima de la terapia con una equinocandina antes de bajar un escalón terapéutico³⁹.

En un estudio de 159 pacientes con candidemia o CI se cambió el tratamiento con anidulafungina por fluconazol o voriconazol, se obtuvo una respuesta terapéutica global efectiva del 80.2% en los pacientes cambiados a fluconazol y del 93.6% en los pacientes cambiados a voriconazol⁴⁰.

Para el tratamiento de las infecciones fúngicas oculares se recomiendan los triazoles antes que las equinocandinas. Para las infecciones fúngicas cerebrales y oculares se recomienda el voriconazol más que una equinocandina³⁶.

En pacientes neutropénicos, considerando los riesgos de toxicidad renal asociados al uso de anfotericina B desoxicolato, se recomienda con énfasis que se evite el uso de este agente para el tratamiento de la candidemia. Al igual que en los pacientes no neutropénicos se puede considerar una equinocandina como fármaco de elección para el tratamiento inicial de la candidemia en pacientes neutropénicos. Las alternativas al uso de una equinocandina incluyen el uso de una formulación lipídica de anfotericina B, voriconazol o fluconazol. Sin embargo, el uso de estos azoles puede estar limitado por: a) la mayoría de los pacientes neutropénicos que han recibido previamente fluconazol como profilaxis, y b) la candidemia por *C.*

glabrata es más frecuente en este grupo de pacientes. El esquema para pasar a un agente oral como un azol puede ser adelantado cuando se dispone de información sobre la identidad de las especies y la sensibilidad antifúngica, siempre que el paciente esté mejorando⁴¹.

Después de confirmar el diagnóstico de candidiasis hematógena, además de comenzar la terapia, se deben realizar una serie de exámenes, sin embargo, las guías actuales para el tratamiento de la candidemia brindan información limitada sobre recomendaciones para evaluar al paciente después del diagnóstico. Para la evaluación del paciente después de la terapia, se recomienda la repetición de los hemocultivos iniciales el día 3 y 5, o hasta que los hemocultivos no muestren crecimiento. El tratamiento de la candidemia en pacientes neutropénicos debe continuar durante 14 días después del primer hemocultivo negativo, siempre que se haya producido la resolución clínica de la infección⁴¹.

En pacientes pediátricos, la candidemia diseminada secundaria a catéteres intravasculares diseminados exigen la retirada de éstos y dosis de anfotericina B (0,5-1mg/kg/día V.I), éste ha sido el soporte principal del tratamiento de la candidiasis sistémica. La duración del tratamiento varía ampliamente en función de la extensión de la infección, la respuesta clínica y la toxicidad del fármaco. La dosis total recomendada es de 20-30 mg/kg. La nefrotoxicidad es frecuente en neonatos y se manifiesta generalmente por oliguria, azoemia e hiperpotasemia. Las fórmulas de complejos lipídicos de anfotericina B (5mg/kg/día) están recomendadas en neonatos con función renal comprometida, incluyendo la duplicación de la creatinina sérica por tratamiento con desoxicolato de anfotericina B. El fluconazol es útil en el tratamiento de las infecciones invasoras por *Candida* en neonatos, especialmente las infecciones urinarias. El fluconazol es inactivo frente a todas las cepas de *C. krusei* y aproximadamente el 20% de las cepas de *C. glabrata*. Tales cepas son sensibles a voriconazol e itraconazol, sin embargo, presentan resistencia cruzada a otros azoles.

La caspofungina presenta una excelente actividad frente a la mayoría de las especies de *Candida* y se ha utilizado con éxito en enfermos con microorganismos

resistentes a azoles. Se deben retirar los catéteres vasculares, si los hay, asociados a la fungemia, administrando a continuación tratamiento antifúngico intravenoso durante 2-3 semanas. Los trombos infectados intracardiacos o intravasculares tienen que extraerse, aunque se han observado casos que han evolucionado bien sin cirugía.

En pacientes pediátricos inmunocomprometidos, la anfotericina B continúa siendo el tratamiento de elección en las CI, tanto en solitario como asociada a fluconazol, el cual es especialmente útil en infecciones del sistema nervioso central y del parénquima renal. Las fórmulas de complejos lipídicos de anfotericina B (5mg/kg/día) están recomendadas en pacientes con alteración de su función renal aunado a su inmunodepresión. Ni el voriconazol ni la caspofungina han sido suficientemente estudiados en niños⁴².

Conclusiones

Las infecciones micóticas en el torrente sanguíneo y órganos en general están aumentando con frecuencia, en parte, debido al aumento del uso de dispositivos intravasculares y de antibioterapia de amplio espectro de manera no controlada. Los pacientes, ya sea adultos o pediátricos, con factores de riesgo concomitantes deben de ser prioridad del sector salud en ambos países, la mortalidad de éstos crece con el paso de los años, el riesgo no está en los agentes etiológicos que varían en dichos países, ya que es normal por la ubicación geográfica y el clima que existe tanto en México como en España, el riesgo muchas veces está en la mala profilaxis que existe por parte del personal de salud. En esta revisión bibliográfica se encontró como mayoría de factores de riesgo los agentes iatrogenos, es decir, los que dependen del ya mencionado, personal de salud; mal uso de antibioterapia, inmunosupresores, mala higiene y falta de esterilización de dispositivos que se colocan en los pacientes que, previamente, están con salud crítica. Es importante avanzar en tecnología para erradicar estas cepas de los hospitales y centros de atención primaria, pero es más importante, insistir en los pacientes y en el personal hospitalario sobre buenas medidas de higiene, para disminuir a corto, mediano y largo plazo la resistencia de estos hongos a los antifúngicos que conocemos, ya

que, como encontramos en esta revisión, también va creciendo a lo largo del tiempo. Además, creo importante, los médicos siempre deben de estar actualizados en cuanto a los nuevos tratamientos y medidas que se han ido estudiando en los últimos años para no caer en incentivar la resistencia de los hongos, antes de que éstos sean más resistentes que nuestros pacientes. No existen diferencias significativas entre agentes etiológicos en ambos países, sin embargo, es importante resaltar que sí existen semejanzas en cuanto a factores de riesgo se trata. Esto quiere decir que no importa qué cepa se manifieste, si no mantenemos una prevención efectiva, el hongo, sea cual sea, va a manifestarse en los pacientes más indefensos.

Bibliografía

1. del Palacio A, Alhambra A, Cuetara M. Factores de riesgo de la candidiasis invasora: estratificación. Revista Iberoamericana de Micología. 2006;23(1):29-31.
2. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología médica. 7th ed. Barcelona, España: Elsevier; 2014.
3. Arenas Guzmán R. Micología médica ilustrada. 5th ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2014.
4. Del Pozo J, Cantón E. Candidiasis asociada a biopelículas. Revista Iberoamericana de Micología. 2016;33(3):176-183.
5. Biasoli, M. (2011). Candidiasis. CEREMIC. Centro De Referencia De Micología, 1, 1-30.
6. Quindós G. Micología clínica. 1st ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
7. Thomas JW, John HR. Infectious Disease. Clinics of North America. Fungal Infections, Part I: Recent Advances in Diagnosis, Treatment, and Prevention of Opportunistic Mycoses. Volume 16. Number 4. December 2002.
8. Vázquez Tsuji Ó, Campos Rivera T. Candidemia. Acta Pediátrica de México Instituto Nacional de Pediatría. 2014;27(1):30-35.
9. Sobel DJ. Candiduria. En: Scholssberg D. Current Therapy of Infectious Diseases. Mosby USA. 1996; p194.
10. Edwards Jr JE, Lehrer RI, Stiehm ER, Fischer TJ, Young LS. Severe candidal infections: clinical perspective, immune defense mechanisms, and current concepts of therapy. Ann Intern Med 1978; 89:91-106.
11. Kiehn TE, Wong B, Edwards FF, Armstrong D. Comparative recovery of bacteria and yeasts from lysis-centrifugation and a conventional blood culture system. J Clin Microbiol 1983;18:300-4.
12. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP.

- Hepatosplenic candidiasis: a manifestation of chronic disseminated candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:721-39.
13. Vázquez TO, Cárdenas CR, Gómez SL, Cardoso HG, Campos RT, Martínez BI, García CG. Candidiasis hepato-espleno-renal en un paciente con leucemia aguda linfoblástica. *Rev Mex Patol Clín* 2000;47:228-34.
 14. Walsh T, Whitcomb P, Revankar S, Pizzo P. Successful treatment of hepatoesplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 1995;76:2337-62.
 15. Rex JH, Sobel JD. Preventing intra-abdominal candidiasis in surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1033-1034.
 16. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 208-213.
 17. Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli F, del Castillo M. Candida: epidemiología y factores de riesgo para especies no albicans. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31(6):380-384.
 18. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado J, Zaragoza R et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(4):O245-O254.
 19. García-Rodríguez J, Cantón E, Pemán J, Alvarez M, Ezpeleta G, Gómez-Nieto A et al. Incidencia etaria y geográfica y patrón de sensibilidad a los antifúngicos de las especies de Candida causantes de candidemia en la población pediátrica española. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31(6):363-368.
 20. De la Torre-Saldaña VA, Martínez-Velázquez M, Reséndiz-Sánchez J. Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México. *Med Int Méx* 2014;30:121-132.
 21. Santolaya M, Alvarado T, Queiroz-Telles F, Colombo A, Zurita J, Tiraboschi I et al. Active Surveillance of Candidemia in Children from Mexico. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(2):e40-e44.
 22. Vázquez TO, Cárdenas CR, Gómez SL, Cardoso HG, Campos RT, Martínez BI, García CG. Candidiasis hepato-espleno-renal en un paciente con leucemia aguda linfoblástica. *Rev Mex Patol Clín* 2000; 47:228-34.
 23. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Micro-biol. Spec No*:65–84.
 24. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit

- patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med.* 2009;35:55–62.
25. Santolaya M, de Queiroz Telles F, Alvarado Matute T, Colombo A, Zurita J, Tiraboschi I et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en niños. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2013;30(3):171-178.
 26. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3640–5.50
 27. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care.* 2010;14:R222
 28. Cortés JA, Concha MA, Cediell TL, Castillo JS. Diagnostic methods in candidemia: a systematic review of literature with meta-analysis. *Rev Chilena Infectol.* 2011;28:423–8
 29. Donal E, Abgueguen P, Coisne D, Gouello JP, McFadden EP, Allal J, et al. Echocardiographic features of Candida species endocarditis: 12 cases and a review of published reports. *Heart.* 2001;86:179–82
 30. Halkic N, Ksontini R. Images in clinical medicine. Hepatosplenic candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356:e4.
 31. Karthaus M, Huebner G, Elser C, Geissler RG, Heil G, Ganser A. Early detection of chronic disseminated Candida infection in leukemia patients with febrile neutropenia: value of computer-assisted serial ultrasound documentation. *Ann Hematol.* 1998;77:41–5
 32. Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leuk Res.* 2005;29:493–501
 33. Berzaghi R, Colombo AL, Machado AM, de Camargo ZP. New approach for diagnosis of candidemia based on detection of a 65-kilodalton antigen. *Clin Vaccin Immunol.* 2009;16:1538–45
 34. Lau A, Halliday C, Chen SC, Playford EG, Stanley K, Sorrell TC. Comparison of whole blood, serum, and plasma for early detection of candidemia by multiplex-tandem PCR. *J Clin Microbiol.* 2010;48:811–6
 35. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard - third edition. 2008.
 36. Nucci M, Thompson-Moya L, Guzman-Blanco M, Tiraboschi I, Cortes J, Echevarría J et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en adultos en América Latina. *Revista*

- Iberoamericana de Micología. 2013;30(3):179-188.
37. Fisher MA, Shen SH, Haddad J, Tarry WF. Comparison of in vivo activity of fluconazole with that of amphotericin B against *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1443–6.
38. Pasqualotto AC, Zimmerman RA, Alves SH, Aquino VR, Branco D, Wiltgen D, et al. Take control over your fluconazole prescriptions: The growing importance of *Candida glabrata* as an agent of candidemia in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:898–9.
39. Nucci M, Alvarado T, Tiraboschi IN, Santolaya M, Zurita J, Cortes J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: Preliminary results of a prospective laboratory-based survey. En: 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010. Abstract M-1065.
40. Vazquez J, Reboli A, Pappas P, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. A phase iv, open-label study evaluating efficacy and safety of intravenous anidulafungin followed by oral azole for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in US/Korean patients. En: 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/27th International Congress of Chemotherapy. 2011. Abstract O153.
41. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503–35.
42. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J. *Tratado de pediatría*. 20th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.