



## Capítulo 4 - Candidiasis Invasiva

Dra. Ana Belén Araúz Rodríguez  
Médica Infectóloga  
Universidad de Panamá  
Hospital Santo Tomás The Panama Clinic,  
Panamá.

Dr. Jorge Finkelievich  
Médico Infectólogo  
Universidad Nacional de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Dr. Arnaldo Colombo  
Médico Infectólogo  
Profesor de Medicina en la Universidad Federal de São Paulo  
Permanent Member of the Brazilian Academy of Science.

Dr. Fernando Riera  
Médico Infectólogo  
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.  
Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.

Dr. Alberto Cortés  
Médico Infectólogo  
Hospital Universitario Nacional  
Profesor Titular de la Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá.

Dr. Rita Rojas Fermín  
Médica Infectóloga  
Hospital General de la Plaza Salud,  
Santo Domingo, República Dominicana

Dr. Luis Thompson Moya  
Médico Infectólogo  
Profesor Titular Unidad de Infectología,  
Universidad del Desarrollo Santiago, Chile  
Clínica Alemana.

### **Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.**



- Prioridad Crítica: *C. auris*, *C. albicans*
- Prioridad Alta: *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*.
- Prioridad Media: *C. Krusei* (*Pichia kudriavzeii*)

## I. Introducción

La candidiasis invasiva es una infección grave que puede ocurrir en pacientes inmunocomprometidos y está asociada principalmente con entornos hospitalarios. La incidencia de la candidiasis invasiva varía, pero se ha observado un aumento en los últimos años. La candidemia, es la presencia de *Candida* en el torrente sanguíneo, es la forma más común de candidiasis invasiva.<sup>1</sup>

En América Latina, la incidencia de candidemia oscila entre 0,74-6,0 por 1000 ingresos hospitalarios. La variación de incidencia va desde 0,32 en Chile hasta 1,96 en Colombia. Estos datos contrastan con las menores tasas de



incidencia de candidemia comunicadas en Estados Unidos (de 0,28 a 0,96 casos por 1000 admisiones) y en Europa (de 0,20 a 0,38 casos por cada 1000 admisiones)<sup>2</sup>. Estudios realizados en Brasil han reportado tasas de incidencia que oscilan entre 0,9 y 2,5 casos por 1000 admisiones, siendo las tasas más bajas en hospitales del ámbito privado<sup>2-4</sup>. Las tasas de infección son mayores en lactantes menores de un año y adultos mayores de 65 años.

Candidemia representa hasta el 5% de los aislamientos de infecciones de la sangre en unidades de cuidados intensivos<sup>2</sup>. Desafortunadamente, la mortalidad global de los pacientes con candidemia en hospitales terciarios de Latinoamérica es del 38% al 78%<sup>1,2</sup>. La falta de diagnóstico, acceso a antifúngicos y deficientes programas de control de infecciones, son algunos de los motivos que explican la mayor incidencia y alta mortalidad. por los que la mortalidad se encuentre entre el 30% al 78%<sup>5</sup>.

## II . Distribución de especies de *Candida*

Distintas especies de *Candida* pueden causar enfermedades humanas, pero la mayoría de las infecciones invasivas están provocadas por cinco patógenos: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*<sup>6</sup>. Es importante tener en cuenta que, de acuerdo con las recientes actualizaciones de la nomenclatura de microbiología clínica, *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii*) y *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*) ya no se consideran miembros del género *Candida*; sin embargo, seguiremos refiriéndonos a ellos aquí debido a su uso común en la clínica<sup>7</sup>.

En el año 2022, debido a la amenaza que implican para la salud humana, varias especies de *Candida* han sido incluidas en la lista de patógenos fúngicos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud (8). En el grupo I de prioridad crítica, *C. albicans* y *C. auris*; en el grupo II alta prioridad *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*) y finalmente en el grupo III de prioridad media *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii*).

Las infecciones producidas por especies no albicans son un problema creciente en el mundo y la región y en forma conjunta estas (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*) son más frecuentes que *C. albicans*<sup>9</sup>. Los factores que determinan esta distribución son el uso de antifúngicos, condiciones de riesgo



individuales y brotes en determinados entornos sanitarios.

Las especies no albicans predominantes en América Latina son *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, y estos datos han sido reportados en varias series de la región<sup>6,10-13</sup>.

En el estudio realizado por *Latin American Mycosis Network* la distribución de especies fue la siguiente: *Candida albicans* (42%), *Candida tropicalis* (21%), *Candida parapsilosis* (19%) y *Candida glabrata* (7%)<sup>2</sup>. La frecuencia de *C. glabrata* es extremadamente variable según los centros médicos. Esta distribución es diferente a países como Estados Unidos y del noroeste de Europa donde, *C. glabrata* es la segunda especie afectando especialmente en personas mayores de 60 años y en receptores de trasplantes de órganos sólidos (1).

En el año 2009 *Candida auris* fue identificada en Japón en un paciente con una otitis externa, a partir de este momento se diseminó en todo el mundo convirtiéndose en una amenaza para la salud pública. Cuatro clados afectan a las diferentes regiones, Clado del Este Asiático (Japón), Sud Asiático (India), Africano y Sudamericano<sup>14</sup>.

En América Latina en el año 2011 se habló del primer caso de fungemia y en 2012 se notificó el primer brote hospitalario en Venezuela y desde ese mismo año hasta la fecha se conocieron casos en Estados Unidos, Colombia, Panamá, Brasil, Chile y Argentina. En este escenario, la Organización Panamericana de la Salud recomendó a los Estados Miembros que la detección temprana y la notificación eran necesarias para permitir la implementación de medidas apropiadas para prevenir y controlar la propagación en las comunidades y los servicios de salud de las Américas<sup>15</sup>.

Los tres principales problemas con *C. auris* son<sup>16</sup>:

1. La resistencia a los antifúngicos. el 90% de los aislamientos tienen al menos resistencia a un antifúngico y 30% son resistentes a dos antifúngicos.
2. La identificación es errónea con los métodos habituales. Se necesitan métodos especializados de laboratorio para identificar a la *C. auris* de manera precisa, las técnicas convencionales de laboratorio pueden llevar a una identificación errónea y un manejo inadecuado, y dificultar el control de la propagación de la *C. auris* en entornos de atención médica.



3. Su capacidad de transmitirse en los hospitales, colonizando a pacientes y permaneciendo en el ambiente y produciendo brotes en los hospitales.

### III. Resistencia Antifúngica

La resistencia antifúngica en *Candida* es un fenómeno preocupante que ha aumentado en los últimos años y tiene implicancias en el manejo clínico de los pacientes<sup>17</sup>. La emergencia de resistencia se ha presentado especialmente en los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo y en los que reciben profilaxis antifúngica, lo que subraya la importancia de los programas de gestión de antifúngicos (*stewardship*)<sup>18</sup>.

La resistencia antifúngica puede ser intrínseca, lo que significa que ciertas especies de *Candida* son naturalmente menos susceptibles a ciertos antifúngicos (*C. krusei* a triazoles), o adquirida, donde las cepas de *Candida* desarrollan resistencia después de la exposición repetida a los antifúngicos.

La resistencia antifúngica puede surgir debido a diferentes mecanismos, incluyendo:

1. Alteraciones en el sitio blanco de acción del antifúngico.
2. Aumento de la expresión de las bombas de eflujo, situación en que el hongo aumenta la producción de bombas de eflujo, que son proteínas encargadas de expulsar el fármaco de la célula, disminuyendo así su concentración interna y su eficacia.
3. Modificación del antifúngico por enzimas.

La resistencia a fluconazol es la mejor estudiada y en América Latina, las tasas de aumentaron del 0,4% al 1,2% entre *C. albicans*, del 0,5% al 2,3% entre los aislados de *C. tropicalis*, y del 0% al 2,6% para *C. parapsilosis*. En el caso del voriconazol, las tasas de resistencia se mantuvieron en torno al 1%<sup>19</sup>.

El incremento del uso de equinocandinas se ha asociado también a la disminución de la susceptibilidad a estas drogas tras una exposición prolongada al fármaco mediado principalmente por cambios en los genes FKS<sup>20</sup>. La resistencia a equinocandinas se ha reportado especialmente en *C. glabrata* en algunos centros de Brasil, Perú y Argentina. Además, en Argentina también se reportó resistencia de *C. parapsilosis*, a las equinocandinas. La resistencia a



más de un antifúngico es un problema preocupante en *C. glabrata* y *C. parapsilosis*.

En cuanto al perfil de resistencia de *C. auris*, el 90% de los aislamientos son resistentes a un antifúngico y el 30% a dos. En los diferentes estudios es de 93% resistentes a fluconazol, 35% para AMB y 7% a equinocandinas; 41% de los aislados son resistentes a 2 clases de antifúngicos y 4% a 3 clases<sup>14</sup>.

El Grupo Latinoamericano realizó las siguientes recomendaciones respecto de las pruebas de sensibilidad en *Candida* en la práctica clínica<sup>21</sup>:

1. La identificación de las levaduras siempre debe tener prioridad sobre las pruebas de sensibilidad.
2. Los laboratorios deben colaborar entre sí a fin de reducir los costes e incrementar la precisión de las pruebas.
3. Se recomiendan las pruebas de sensibilidad al fluconazol para los hospitales de atención terciaria.



Tabla 1. Datos de resistencia al Fluconazol en América Latina

País o región	Autor	Año	Especies	Resistencia (%)	Referencia
Colombia, Venezuela y Ecuador	De Bedout	2002	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	4,6, 4,5, 5,5	27
Chile	Silva	2004	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	0, 72	28
Brasil	Colombo	2006	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	0,3, 0 0	29
Venezuela	Dolande Franco	2008	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	7,4, 12,9, 10	30
Brasil	Doi	2007- 2010	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	000	31
América Latina	Pfaller	2008- 2009	C. albicans C. tropicalis	4,0, 3,3	32
México	Corzo -León	2008- 2010	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	000	33
Colombia	Rodríguez	2010	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	4,6, 0,14, 9	34
Argentina	Córdoba	2011	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	0,4, 2,2, 5	14
Brasil	Colombo	2013	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	0,30	5
América Latina	Nucci	2013	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	0 0 , 1,9	2
Colombia	Cortés	2014	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	8 35,7 42,1	35
Colombia	Maldonado	2014	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	6,2, 4,2, 11,3	36
Brasil	Santos	2014	C. albicans C. tropicalis C. parapsilosis	9,9, 26,8, 7,1	39

### III. Factores de Riesgo

El pronóstico de los pacientes con candidemia se relaciona de forma directa con el momento de inicio del tratamiento y el acierto en la selección de una terapia apropiada.

Ya que la infección no tiene características clínicas específicas, la presencia de fiebre en pacientes con factores de riesgo debe hacer sospechar al médico de la infección.

Los factores de riesgo de se pueden clasificar en<sup>1</sup>:

#### 1. Factores generales

a. Intrínsecos: colonización con *Candida*, diabetes mellitus, per-

foración gastrointestinal, edad avanzada, pancreatitis, sepsis y severidad de la enfermedad.

- b. Iatrogénicos: cualquier tipo de diálisis, antibióticos, catéteres venosos centrales, corticoides y otros inmunosupresores, cirugía gastrointestinal o cirugías mayor, dispositivos de asistencia ventricular, estancia hospitalaria prolongada, internación en Unidades de Cuidados Intensivos, asistencia respiratoria mecánica y nutrición parenteral total.

## 2. Factores especiales

- a. Intrínsecos: enfermedad injerto versus huésped, mucositis, neutropenia prolongada.
- b. Iatrogénicos: trasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos.

Con el objetivo de predecir el riesgo de Candidemia se han desarrollado scores de riesgo para mejorar la identificación de pacientes, utilizando puntajes clínicos y reglas de predicción. Algunos criterios han sido validados pero ninguno es universalmente aceptado, dado que cada uno presenta sus propias limitaciones (Tabla 2)

**Tabla 2. Scores predictivos para el diagnóstico de Candidemia<sup>22-25</sup>**

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<b><i>Candida Score &gt; 3</i></b> Cirugía Abdominal Sepsis, Shock Septico NPTI Colonización Focal	77.6	66.2	57.1	97.7
Pittet Score Colonización por Candida (CI>0.5; CCI >.4)	64.3	69.6	27.3	91.7
	73.9	60.9	4.2	99.0
Nebraska Score NPT CVC Antibióticos Corticoesteroides Cirugía Abdominal	84.1	60.2	4.7	99.4

NPT: Nutrición Parenteral Total. CVC: Catéter Venoso Central. CI Colonización Index, CCCI Colonización Índice Corregido



#### IV. Diagnóstico de Candidiasis Invasiva

Los métodos diagnósticos de laboratorio utilizados en el diagnóstico de candidiasis invasora se clasifican en métodos basados en cultivo y no basados en cultivos que incluyen la detección de  $\beta$ -D-glucano, reacción de cadena de polimerasa (PCR) y, recientemente, una técnica de nanodiagnóstico T2<sup>26,27</sup>.

Entre los métodos diagnósticos basados en cultivos, los hemocultivos continúan siendo el “*gold standard*” para el diagnóstico de candidemia con una sensibilidad del 50% y un tiempo medio de positividad que oscila entre 1 y 7 días (media de 2 a 3 días). Las causas de resultados de hemocultivos negativos son el bajo inóculo fúngico en sangre, las fungemias intermitentes y la candidiasis profunda sin fungemia (candidiasis peritoneal, abscesos, etc.)<sup>28,29</sup>.

Los métodos diagnósticos no basados en cultivos permiten el diagnóstico precoz de candidemia, se positivizan antes que los hemocultivos y además, pueden ser positivos en escenarios clínicos en que los hemocultivos son negativos (Candidiasis profunda). La interpretación de los resultados de estas pruebas debe correlacionarse siempre con los datos clínicos del paciente y los factores de riesgo<sup>26</sup>.

Entre estas pruebas, se encuentra la detección de  $\beta$ -D-glucano, disponible en algunos centros de Latinoamérica, con una sensibilidad y especificidad del 75% y 80% respectivamente. Es una prueba panfúngica y otras infecciones fúngicas como *Aspergillus*, *Pneumocystis*, etc., pueden dar resultados positivos (26)(30). La reacción cadena de polimerasa (PCR), tiene una sensibilidad y especificidad de 95% y 92%, no siempre están disponibles, existen métodos comerciales de PCR en tiempo real (SeptiFast®, BIOFIRE®, FILMARRAY® BCID Panel) que detectan fungemias por *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*<sup>31,32</sup>. Estos métodos tienen alto valor predictivo negativo lo que permite suspender el tratamiento cuando ante resultados negativos. (Tabla 2)

*Posterior al aislamiento se procede a la identificación.* En los laboratorios clínicos de los hospitales, la observación microscópica de las estructuras fúngicas en la muestra clínica y el cultivo siguen considerándose el patrón oro y utilizan métodos fenotípicos. Los métodos bioquímicos basados en medios cromogénicos para la identificación de las especies infectantes constituyen un





intento de identificación rápida y sencilla de las especies de *Candida*, incluida *C. auris*<sup>33,34</sup> (tabla 3). Los resultados pueden interpretarse tras 24-48 hs de incubación aeróbica a 30-37°C<sup>34</sup>.

**Tabla 3. Métodos diagnósticos de Candidiasis Invasiva**

	Candidemia	Candidiasis Invasiva sin fungemia	
<b>Hemocultivos</b>	Positivos en 70 -80% de los pacientes	Rara vez positivo	Gold Standard
<b>Betaglucanos</b>	Sensibilidad 68%	S 56%; E 73% VPP 68% VPN 77%	Marcador pan fúngico. Corte >80 pg/mL en 2 determinaciones
<b>T2 MR Candida</b>	S 91.1%, E 99.4%	Detecta aproximadamente 100% de los casos	4.4 horas, permite identificación de especies
<b>PCR</b>	S 59 %	S 80%, E 70%	

S: Sensibilidad E: Especificidad. Adaptado de Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. Eur J Intern Med. 2016 Oct;34:21-28. doi: 10.1016/j.ejim.2016.06.029.

**Tabla 4. Color de las colonias según la especie tras incubación durante dos días en medio CHROM-agar plus *Candida* a 37°C**

<b>Candida spp</b>	<b>Color</b>
<i>Candida albicans</i>	Verde azul
<i>Candida auris</i>	Parte delantera del cultivo azul claro con halo azul
<i>Candida tropicalis</i>	azul metalizado con halo rosa
<i>Candida krusei</i>	rosa y borrosa
<i>Candida glabrata</i>	Malba

Chromagar™ *Candida* Plus - Chromagar. Available at: <https://www.chromagar.com/en/product/chromagar-candida-plus/> (Accessed: 24 June 2023).

La espectrometría de masas, conocida como *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* (MALDI-TOF MS), es una técnica utilizada en la identificación de microorganismos mediante la creación



de un espectro basado en el perfil de proteínas, que es único para una especie dada. La identificación rápida y confiable de especies de *Candida* es esencial para el tratamiento antifúngico debido a los patrones de susceptibilidad específicos de la especie. MALDI-TOF demostró ser un método rápido y confiable para la identificación de cepas de *Candida* en el laboratorio clínico y tiene un rol fundamental en la identificación de *C. auris* ya que la identificación en base a las propiedades fisiológicas se confunde con *C. haemulonii*, *Candida sake*, *Candida guilliermondii*, *Candida famata*<sup>35</sup>.

El último método aprobado por FDA es la resonancia magnética T2, sumamente promisorio para la identificación de especies sin necesidad de cultivos pero de la que aún faltan estudios (no disponible en Latinoamérica)<sup>27</sup>.

### Recomendaciones sobre el diagnóstico realizadas por el Grupo Latinoamericano<sup>21,36</sup>

Los hemocultivos son un procedimiento obligatorio en cualquier paciente con sospecha clínica de infección sistémica por *Candida*, y deben tomarse algunas precauciones para optimizar la recuperación del agente:

- Seguir una antisepsia adecuada en el punto de punción, y recordar que el antiséptico debe dejarse actuar unos minutos antes de realizar la extracción.
- Deben ser realizados preferentemente antes del uso de antimicrobianos, si esto no es posible, la sangre debe ser recolectada en el período anterior a la administración de las dosis diarias de medicamentos.
- El volumen de sangre y el número de muestras son cruciales para un buen rendimiento de los hemocultivos; se recomienda recoger al menos dos muestras por episodio de sepsis y que cada muestra contenga al menos 20 mL de sangre (divididos en dos frascos de hemocultivo por muestra).
- Las botellas aeróbicas convencionales para hemocultivos automatizados permiten el crecimiento de especies de *Candida*.
- Es esencial que los hemocultivos sean procesados mediante sistemas automatizados, que tienen mejor sensibilidad y rapidez.



- Los hemocultivos deben ser repetidos en los días 3 y 5 luego de iniciado el tratamiento, para certificar que se han negativizado. Esta información es fundamental para el monitoreo de la respuesta terapéutica y para definir la duración del tratamiento antifúngico.

El diagnóstico mediante imágenes tiene un rol importante en el abordaje de la candidemia. Si bien la frecuencia de compromiso visceral es baja en los pacientes adultos con candidemia, este se debe sospechar en pacientes con candidemia persistente a pesar de tratamiento antifúngico adecuado. En este escenario se recomienda la investigación de endocarditis fúngica, mediante ecocardiografía; y lesiones en otros órganos mediante ecografía, tomografía.

Se recomienda realizar el fondo de ojo en todos los pacientes con candidemia y síntomas visuales. En pacientes con candidemia sin síntomas visuales, el fondo de ojo se debe realizar una semana después del inicio de la terapia para aumentar la sensibilidad en la detección de lesiones oculares.

Los estudios de muestras obtenidas a través de procedimientos invasivos (punciones, cirugías) deben ser cultivados y enviados a histopatología en infecciones profundas por *Candida spp.* (osteomielitis, infección de piel, candidiasis crónica diseminada o neumonía).

## V. Tratamiento

La definición de la mejor estrategia terapéutica a adoptar en pacientes con candidiasis hematógena debe considerar los aspectos descritos a continuación

- Presencia de complicaciones infecciosas en órganos profundos (endoftalmitis, endocarditis, osteomielitis, etc.) ya que en estas condiciones clínicas el tratamiento debe ser prolongado.
- La gravedad de la presentación clínica del caso, esta cuestión es controvertida, pero los pacientes con insuficiencia orgánica debe tratarse inicialmente con antifúngicos de acción rápida y fungicida como las equinocandinas.

El control de la fuente es otra consideración de suma importancia y se refiere a la eliminación del foco de infección (extracción de catéteres intravasculares contaminados y el drenaje eficaz de colecciones de material infectado). Esta acción se ha asociado a menor mortalidad.



## Tratamiento antifúngico inicial

La selección de un fármaco antifúngico para el tratamiento inicial debe basarse en la exposición o intolerancia previa del paciente a un agente antifúngico, la gravedad de la enfermedad, las comorbilidades relevantes y la afectación del cerebro, las válvulas cardíacas y/o los órganos viscerales. También debe tenerse en cuenta el conocimiento de las principales especies de *Candida spp.* prevalentes y los datos de susceptibilidad en una unidad clínica concreta<sup>37</sup>.

### *Equinocandinas*

Las guías clínicas recomiendan el uso de equinocandinas (anidulafungina, caspofungina o micafungina) como tratamiento de primera línea para los pacientes adultos. Las equinocandinas inhiben la  $\beta$ -D-glucano sintasa, una enzima necesaria para la formación de la pared celular, y tienen una excelente actividad fungicida frente a la mayoría de *Candida spp.* Las equinocandinas son eficaces, seguras y tienen interacciones farmacológicas muy limitadas; sin embargo, requieren administración intravenosa. Cada agente de esta clase fue eficaz en el 70% al 75% de los pacientes en ensayos clínicos comparativos aleatorizados<sup>21</sup>.

### *Terapia Step Down*

Una vez estabilizadas las condiciones del paciente, se puede considerar desescalar el tratamiento respaldado en datos clínicos y negativización de los hemocultivos. Esta transición suele realizarse en un plazo de 3 a 7 días a partir de la terapia inicial. Un azol oral (normalmente fluconazol) es el agente de primera línea para el tratamiento step down, aunque no debe haber indicios de resistencia a los azoles según la determinación de la especie o los datos de susceptibilidad antifúngica. En estudios clínicos no se observaron diferencias de mortalidad a los 30 días .

Los triazoles de espectro ampliados como isavuconazol y voriconazol, son antifúngicos aceptables para los pacientes que tengan aislamientos resistentes al fluconazol, como *C. krusei* y *Candida guilliermondii*, y potencialmente *C. glabrata*<sup>1</sup>.



### *Duración del tratamiento*

La duración del tratamiento antifúngico estará determinada por la respuesta clínica y micológica individual a la terapia. Se recomienda que a los pacientes con candidemia, se les realice hemocultivos de seguimiento al menos cada dos días hasta la eliminación documentada de *Candida spp.* del torrente sanguíneo. En ausencia de afectación orgánica, la duración del tratamiento antifúngico sistémico (intravenoso u oral) debe ser de 14 días tras la eliminación de *Candida spp.* del hemocultivo y la resolución de los signos de infección.

En el caso de los pacientes de candidiasis invasiva profunda (endocarditis, osteomielitis, candidiasis hepatoesplénica, etc.), el tratamiento inicial con equinocandinas se debe sostener hasta que se produzca respuesta clínica y/o radiológica favorable y, a continuación, la transición a un azol oral (como fluconazol) durante meses (6 a 12 meses). Ocasionalmente, los pacientes requieren un tratamiento antifúngico supresor crónico a largo plazo para infecciones refractarias como endocarditis de válvula protésica, infección crónica de articulación protésica o dispositivos intravasculares infectados que no pueden retirarse o sustituirse (por ejemplo, dispositivos de asistencia ventricular izquierda y marcapasos o desfibriladores intracardiacos).

### *Manejo de los Catéteres*

1. El retiro temprano del CVC es recomendado en todo paciente con candidemia que esté clínicamente inestable y grave.
2. Si hay dificultades para retirar el catéter precozmente en los pacientes no neutropénicos, el paciente debe ser tratado con una equinocandina o anfotericina B lisosomal (AMBL).
3. Si el paciente no responde al tratamiento (3 a 5 días de terapia), se debe retirar el catéter.
4. Si hay evidencias de infección en el sitio de acceso o en el trayecto, se recomienda retirar el catéter en forma temprana (al momento del diagnóstico de la infección).

### *Nuevos Antifúngicos*

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) aprobó



en el año 2023, a Rezafungina inyectable para el tratamiento de pacientes con Candidemia y Candidiasis Invasiva<sup>38</sup>. La característica de esta nueva equinocandina es que se administra una vez a la semana por vía intravenosa. La rezafungina inyectable tiene el potencial de simplificar el tratamiento de la candidiasis invasora y mejorar la continuidad de la atención antifúngica.

La aprobación por la FDA de la rezafungina inyectable se basó en los datos clínicos de un estudio, doble ciego en fase 3 (ReSTORE)<sup>38</sup>. El estudio se realizó en 66 centros de atención terciaria de 15 países e incluyó a pacientes mayores de 18 años con candidiasis invasiva, que fueron asignados aleatoriamente a recibir uno de dos tratamientos. Aproximadamente la mitad recibió rezafungina inyectable una vez a la semana (400 mg en la primera semana, seguidos de 200 mg semanales, hasta un total de dos a cuatro dosis) y la otra mitad recibió caspofungina intravenosa, a dosis habituales durante un máximo de 4 semanas. En total, se asignó aleatoriamente a 199 pacientes al grupo de rezafungina inyectable (100 pacientes) y al grupo de caspofungina (99 pacientes). Los resultados mostraron que: 55 de 93 pacientes del grupo de rezafungina inyectable y 57 de 94 pacientes del grupo de caspofungina se curaron en el día 14. 22 (24%) de los 93 pacientes del grupo de rezafungina inyectable y 20 (21%) de los 94 pacientes del grupo de caspofungina fallecieron o no se conocía su estado de supervivencia a los 30 días. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes en al menos el 5% de los pacientes de ambos grupos fueron fiebre, niveles bajos de potasio, neumonía, shock séptico y anemia. 55 pacientes del grupo de rezafungina inyectable y 52 del grupo de caspofungina presentaron eventos adversos serios. El estudio demostró que Rezafungina inyectable mostraba resultados similares a la caspofungina.

## **Profilaxis de *Candida* en adultos no neutropénicos**

### *Adultos no neutropénicos*

No existen recomendaciones formales para el uso de profilaxis en pacientes adultos no neutropénicos y no transplantados de órganos sólidos. La ausencia de recomendaciones universales para la selección de los pacientes hace que se deba valorar la decisión clínica caso por caso según factores



de riesgo. La situación puntual puede ser la de pacientes con cirugías abdominales complicadas (ej., fístulas gastrointestinales) internados en unidades de cuidados intensivos con alta incidencia de candidemia. Aunque no haya recomendaciones universales respecto a la selección de los pacientes, los sistemas de puntajes y las reglas predictivas pueden ayudar a tomar decisiones clínicas, caso por caso<sup>5,36,37,39,40</sup>.

Si se decide administrar profilaxis, se recomienda el uso del fluconazol 400 mg (6 mg/kg/día). No hay recomendaciones para la duración de la profilaxis, aunque se considera que los pacientes deberían continuar bajo profilaxis mientras dure la exposición a los factores de riesgo.

## VI. Profilaxis de *Candida* en adultos neutropénicos<sup>36,37</sup>

Se debe considerar firmemente la profilaxis en pacientes con enfermedades hematológicas malignas con neutropenia < 500 neutrofilos/mm<sup>3</sup> y mucositis severa. Los pacientes con leucemia mieloide aguda deben recibir profilaxis durante la terapia de inducción. Fluconazol 400 mg/día (6 mg/kg/día).

Para los pacientes que con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el fármaco de elección es el fluconazol a una dosis de 400 mg/día (6 mg/kg/día). Si se requiere cobertura antibiótica contra mohos, se recomienda el uso de voriconazol 200 mg (3 mg/kg/día) dos veces al día.

## VII. Recomendaciones para la detección y el control de Infecciones para *C. auris* en hospitales<sup>16,42</sup>

La aplicación de prácticas de prevención y control de la infección son cruciales para controlar los brotes de *C. auris* en los centros. Las deficiencias en las medidas, los retrasos en el reconocimiento de los casos y las demoras en la aplicación de acciones, pueden dar lugar a una rápida transmisión de *C. auris* entre los pacientes.

Algunas *Candida spp.* son consideradas comensales comunes en la flora humana, y la fuente de infección suele ser la autoinoculación, en contraposición a la transmisión de paciente a paciente. Pero, *C. auris* es altamente trans-



misible entre pacientes, quizá debido a su capacidad de colonización cutánea persistente. Datos preliminares sugieren que los pacientes con dispositivos, como catéteres venosos centrales, tienen un mayor riesgo de infección del torrente sanguíneo. Además, la transmisibilidad de *C. auris* también se relaciona a su capacidad para contaminar el entorno de atención al paciente. *C. auris* se ha encontrado en superficies sanitarias y equipos médicos y puede persistir en dichas superficies durante largos periodos .

Las claves para prevención de la propagación de *C. auris* debe tener dos elementos:

1. La identificación de los casos.
2. La aplicación de precauciones de control de la infección en todos los casos identificados para minimizar la probabilidad de transmisión a otros pacientes.

Para detectar la colonización por *C. auris*, se realiza hisopado de axilas e ingles del paciente, ya que son los sitios más comúnmente colonizados<sup>43</sup>.

En la tabla 6 se resumen las principales medidas para el control y prevención de infecciones.

**Tabla 5. Recomendaciones tratamiento Candidemia**

<b>Paciente no neutropénicos</b>
<b>Tratamiento de Inicio</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda una equinocandina (caspofungina 70 mg IV dosis de carga, luego 50 mg IV diarios; micafungina 100 mg IV diarios; anidulafungina 200 mg IV dosis de carga, luego 100 mg IV diarios) como tratamiento inicial.</li> <li>• Una alternativa para los pacientes que no estén gravemente enfermos y que se considere poco probable que tengan <i>Candida spp*</i> resistente al fluconazol es una dosis de carga oral de 800 mg (12 mg/kg) de fluconazol y, a continuación, 400 mg (6 mg/kg) por vía oral al día.</li> <li>• Una formulación lipídica de anfotericina B (3 a 5 mg/kg IV al día) es una alternativa si hay intolerancia, disponibilidad limitada o resistencia a otros agentes antifúngicos.</li> </ul>
<b>Desescalamiento o Step Down</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para los pacientes que están clínicamente estables, con cepas sensibles al fluconazol y tienen hemocultivos repetidos negativos tras el inicio del tratamiento antifúngico, la transición de una equinocandina o una formulación lipídica de anfotericina B a fluconazol es adecuada (normalmente en un plazo de cinco a siete días).</li> <li>• Para la infección por <i>C. glabrata</i>, a Isavuconazol o voriconazol por vía oral considerar.</li> </ul>
<b>Manejo de fuente y duración del tratamiento</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando se presuma que la fuente es el CVC, retirarlo lo antes posible.</li> <li>• En caso de candidemia sin complicaciones metastásicas evidentes, tratar durante 14 días tras el primer resultado negativo del hemocultivo y la resolución de los signos y síntomas asociados a la candidemia.</li> <li>• Se recomienda realizar un examen fundoscópico dilatado en la semana siguiente al diagnóstico en todos los pacientes.</li> </ul>





<b>Pacientes Neutropénicos</b>
<b>Tratamiento de Inicio</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Se recomienda una equinocandina (caspofungina 70 mg IV dosis de carga, luego 50 mg IV diarios; micafungina 100 mg IV diarios; anidulafungina 200 mg IV dosis de carga, luego 100 mg IV diarios).</li><li>• Una formulación lipídica de anfotericina B (3 a 5 mg/kg IV al día) es una alternativa menos atractiva debido al potencial de toxicidad.</li></ul>
<b>Desescalamiento o Step Down</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fluconazol 400 mg (6 mg/kg) por vía oral al día puede utilizarse como terapia escalonada durante la neutropenia persistente en pacientes clínicamente estables que presenten aislamientos susceptibles a fluconazol y aclaramiento documentado del torrente sanguíneo. Para pacientes que tengan cepas no albicans con menor susceptibilidad a fluconazol se puede utilizar.</li><li>• Isavuconazol (200 mg de isavuconazol / 8 h los dos primeros días) seguido de una dosis de mantenimiento de una única dosis de 200 mg diarios</li><li>• Voriconazol 200 a 300 mg (3 a 4 mg/kg) por vía oral dos veces al día</li></ul>
<b>Duración del tratamiento y manejo de la fuente</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Para la candidemia sin complicaciones metastásicas evidentes, la duración mínima recomendada del tratamiento es de 14 días tras la eliminación documentada de Candida del torrente sanguíneo, siempre que se hayan resuelto la neutropenia y los signos y síntomas atribuibles a la candidemia.</li><li>• Se recomienda un examen fundoscópico dilatado para todos los pacientes; el examen debe repetirse en un plazo de 7 días tras la recuperación de la neutropenia.</li><li>• La retirada del CVC debe considerarse caso por caso.</li><li>• Las transfusiones de granulocitos movilizados con G-CSF pueden considerarse en casos de candidemia persistente con neutropenia prolongada prevista.</li></ul>



**Tabla 6. Recommendations for infection control practices for *Candida auris***<sup>21</sup>

<p><b>Identificación de Casos</b></p> <p><b>Identificar las especies de <i>Candida</i> aisladas de sitios estériles.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar las especies de <i>Candida</i> aisladas de sitios no estériles cuando esté clínicamente indicado, cuando el paciente resida en el centro o unidad donde se ha identificado un caso de <i>C. auris</i>.</li> <li>• Cuando el paciente provenga de un país con transmisión de <i>C. auris</i>.</li> </ul> <p><b>Screening de pacientes que:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sean contactos sanitarios cercanos de nuevos casos.</li> <li>• Proviengan de un centro sanitario de un país con casos de <i>C. auris</i> en el último año.</li> <li>• Esto debe tenerse muy en cuenta cuando el paciente también está infectado o colonizado por una bacteria Gram negativa productora de carbapenemasas.</li> <li>• Si se sospecha transmisión, el centro sanitario debe considerar la posibilidad de ampliar el cribado a todas las personas de la sala en la que se hayan identificado casos.</li> <li>• Las intervenciones de control de infecciones son las mismas para los pacientes con infección o colonización por <i>C. auris</i>.</li> </ul> <p><b>Descolonización de pacientes</b></p> <p>Actualmente no existe un protocolo establecido para la descolonización de pacientes con <i>C. auris</i>.</p>
<p><b>Prácticas de Control de Infecciones recomendadas.</b></p> <p><b>Aislamiento de pacientes</b></p> <p><b>Higiene de las manos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El personal sanitario debe practicar una higiene de manos adecuada y frecuente.</li> <li>• El Programa de Control de Infecciones debe supervisar las adherencia y proporcionar retroalimentación.</li> </ul> <p><b>Precauciones basadas en la transmisión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se deben aplicar las precauciones de contacto para el manejo de los pacientes colonizados e infectados.</li> <li>• Los pacientes pueden estar colonizados de forma persistente a largo plazo y por lo tanto se deben mantener estas medidas.</li> <li>• La aplicación y cumplimiento de estas medidas deben ser controladas por el PCI.</li> </ul> <p><b>Limpeza del ambiente hospitalario</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe utilizar desinfectantes hospitalarios registrados eficaces contra las esporas de Clostridioides.</li> <li>• Tres productos han adquirido recientemente declaraciones de eficacia frente a <i>C. auris</i>: registro de la Agencia de Protección Medioambiental. Clorados y Oxivir 1 (EPA): 70627-74, 70627-77 y 37549-1.(66,67)</li> <li>• Los desinfectantes basados únicamente en compuestos de amonio cuaternario suelen ser ineficaces contra <i>C. auris</i>.</li> <li>• En las zonas de atención al paciente con <i>C. auris</i> es necesario realizar una limpieza y desinfección minuciosa diaria y terminal.</li> <li>• El equipo médico compartido debe limpiarse y desinfectarse a fondo.</li> <li>• Vigilar el cumplimiento de la limpieza y desinfección ambiental.</li> </ul> <p><b>Descolonización de pacientes</b></p> <p>Actualmente no existe un protocolo establecido para la descolonización de pacientes con <i>C. auris</i>.</p>



## Bibliografía

1. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 May 11;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26.
2. Colombo AL, Guimarães T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AK, Rady P, Alves T, Rosas RC. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 May;28(5):570-6. doi: 10.1086/513615.
3. Cortés JA, Reyes P, Gómez C, Buitrago G, Leal AL; GREBO Group. Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. *Rev Iberoam Microcol*. 2011 Apr-Jun;28(2):74-8. doi: 10.1016/j.riam.2010.12.002.
4. Colombo AL, Garnica M, Aranha Camargo LF, Da Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, Campos T, Senna AL, Valias Didier ME, Dias VC, Nucci M. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol*. 2013 Jan;51(1):38-44. doi: 10.3109/13693786.2012.698024..
5. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, Guzman-Blanco M, Santolaya ME, Thompson L, Sifuentes-Osornio J, Echevarria JI, Colombo AL; Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013;8(3):e59373. doi: 10.1371/journal.pone.0059373.
6. Riera F, Medeor M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Vilchez V, Sánchez P, Abiega C, Pincheira C, Correa S, Bartoli C, Figueroa M, Montamat M, Spitale N, Minguez A, Caeiro JO. Epidemiología de candidemia en Córdoba. Estudio de vigilancia de cinco instituciones. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. jun 2014;71(2):89-93. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/9074>.
7. Borman AM, Johnson EM. Name Changes for Fungi of Medical Importance, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol*. 2021 Jan 21;59(2):e01811-20. doi: 10.1128/JCM.01811-20. Erratum in: *J Clin Microbiol*. 2021 Mar 19;59(4): PMID: 33028600; PMCID: PMC8111128.
8. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [Internet]. World Health Organization (WHO); [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240060241>
9. Guo J, Zhang M, Qiao D, Shen H, Wang L, Wang D, et al. Prevalence and Antifungal Susceptibility of *Candida parapsilosis* Species Complex in Eastern China: A 15-Year Retrospective Study by ECIFIG. *Front Microbiol*. 2021 Mar 4;12:644000. doi: 10.3389/fmicb.2021.644000.
10. Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Córdoba S, Canteros CE et al. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2005 Dic;37(4):189-195. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-75412005000400005&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412005000400005&lng=es).



11. Córdoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, et al; Red Nacional De Laboratorios De Micología. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2011 Jul-Sep;43(3):176-85. doi: 10.1590/S0325-75412011000300003.
12. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, Sánchez R. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis.* 2014 Nov-Dec;18(6):631-7. doi: 10.1016/j.bjid.2014.06.009.
13. Villalobos JM, Castro JA, Avilés A, Peláez MC, Somogyi T, Sandoval L. Candida parapsilosis: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de Costa Rica. *Rev Chil Infect* abril 2016;33(2):159-65.
14. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis.* 2017 Jan 15;64(2):134-140. doi: 10.1093/cid/ciw691. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2018 Aug 31;67(6):987. PMID: 27988485; PMCID: PMC5215215.
15. Alerta Epidemiológica: Brotes de *Candida auris* en servicios de atención a la salud en el contexto de la pandemia de COVID-19 - 6 de febrero de 2021 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-brotes-candida-auris-servicios-atencion-salud-contexto-pandemia>
16. Caceres DH, Forsberg K, Welsh RM, Sexton DJ, Lockhart SR, Jackson BR, Chiller T. *Candida auris*: A Review of Recommendations for Detection and Control in Healthcare Settings. *J Fungi (Basel).* 2019 Nov 28;5(4):111. doi: 10.3390/jof5040111.
17. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jul;25(7):792-798. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.028.
18. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect Dis.* 2017 Aug 15;216(suppl\_3):S445-S451. doi: 10.1093/infdis/jix131.
19. da Matta DA, Souza ACR, Colombo AL. Revisiting Species Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Bloodstream Isolates from Latin American Medical Centers. *J Fungi (Basel).* 2017 May 17;3(2):24. doi: 10.3390/jof3020024.
20. Garcia-Effron G, Chua DJ, Tomada JR, DiPersio J, Perlin DS, Ghannoum M, Bonilla H. Novel FKS mutations associated with echinocandin resistance in *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 May;54(5):2225-7. doi: 10.1128/AAC.00998-09.



21. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en adultos en América Latina | Revista Iberoamericana de Micología [Internet]. [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-recomendaciones-el-manejo-candidemia-adultos-S1130140613000521>
22. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994 Dec;220(6):751-8. doi: 10.1097/00000658-199412000-00008.
23. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34(3):730-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D.
24. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, Wood C, Sobel JD. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses.* 2011 Jan;54(1):46-51. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01756.x.
25. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care.* 2011 Aug 9;15(4):R198. doi: 10.1186/cc10366.
26. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(9):1284-92. doi: 10.1093/cid/cit006.
27. Monday LM, Parraga Acosta T, Alangaden G. T2Candida for the Diagnosis and Management of Invasive Candida Infections. *J Fungi (Basel).* 2021 Mar 3;7(3):178. doi: 10.3390/jof7030178.
28. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, et al; Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS).  $\beta$ -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Nov 1;188(9):1100-9. doi: 10.1164/rccm.201211-2069OC.
29. Clancy CJ, Nguyen MH. Non-Culture Diagnostics for Invasive Candidiasis: Promise and Unintended Consequences. *J Fungi (Basel).* 2018 Feb 19;4(1):27. doi: 10.3390/jof4010027.
30. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)- $\beta$ -D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug;55(4):521-6. doi: 10.1093/cid/cis456.
31. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2011 Feb;49(2):665-70. doi: 10.1128/JCM.01602-10.



32. Korber F, Zeller I, Grünstäudl M, Willinger B, Apfalter P, Hirschl AM, Makristathis A. SeptiFast versus blood culture in clinical routine - A report on 3 years experience. *Wien Klin Wochenschr.* 2017 Jun;129(11-12):427-434. doi: 10.1007/s00508-017-1181-3.
33. CHROMagar™ Candida Plus [Internet]. Chromagar. [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.chromagar.com/en/product/chromagar-candida-plus/>
34. Deorukhkar SC, Roushani S. Identification of *Candida* species: conventional methods in the era of molecular diagnostics. *Ann Microbiol Immunol.* 2018; 1(1):1002.
35. Bonifaz A, Montelongo-Martínez F, Araiza J, González GL, Treviño-Range R, Flores-Garduño A. et al. Evaluación de MALDI-TOF MS para la identificación de levaduras patógenas oportunistas de muestras clínicas. *Rev Chilena Infectol* 2019; 36 (6): 790-793. <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v36n6/0716-1018-rci-36-06-0790.pdf>
36. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles Fd, Salles MJ, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis.* 2013 May-Jun;17(3):283-312. doi: 10.1016/j.bjid.2013.02.001.
37. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. *Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.* *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
38. Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A, Vazquez JA, Honore PM, Horcajada JP, Spapen H, Bassetti M, Ostrosky-Zeichner L, Das AF, Viani RM, Sandison T, Pappas PG. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11):e3647-e3655. doi: 10.1093/cid/ciaa1380. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2021 Aug 2;73(3):561-562. PMID: 32955088; PMCID: PMC8662762.
39. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37. doi: 10.1111/1469-0691.12039.
40. Oñate JM, Rivas P, Saavedra CH, Martínez E, Coronell W, López E, et al. Consenso Colombiano para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad por *Candida* spp. en niños y adultos. 2019 [citado 6 de agosto de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/1743>



41. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, Litvintseva AP. Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. *J Clin Microbiol*. 2017 Oct;55(10):2996-3005. doi: 10.1128/JCM.00921-17.
42. CDC. Infection Prevention and Control for *Candida auris* | *Candida auris* | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2023 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>
43. CDC. Screening for *Candida auris* Colonization | *Candida auris* | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2023 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-screening.html>

