

Infección invasiva por *Candida* spp. En pacientes inmunocomprometidos: Descripción de curso clínico experiencia diagnóstica, manejo y seguimiento en centro de alta complejidad

Pablo Andrés Moncada^{5,*}, Karen Daniela Candelo¹, Melibea Sierra-Ruiz⁴, Fernando Rosso^{4,5}, Luisa Fernanda Martínez³, David Andrés De Paz^{1,2}, Robinson Pacheco⁴, María Alejandra Cuartas¹

Resumen

Introducción: *Candida* spp. Es la principal causa de fungemia, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años. Existen datos locales insuficientes sobre este tipo de infecciones.

Materiales y métodos: Este fue un estudio observacional retrospectivo de 44 pacientes diagnosticados con candidiasis invasiva hospitalizados en la Fundación Valle del Lili, el cual es un centro de cuarto nivel afiliado a la Universidad Icesi en el Suroccidente Colombiano, entre los años 2012 a 2017.

Resultados: Se identificaron 44 pacientes con candidiasis invasiva, 27 de ellos mujeres (61%). La mediana de edad fue de 56 años (36 – 70). Más del 50% tenían una enfermedad crónica subyacente, uso de antibióticos (84%), catéter venoso central (80%), ventilación mecánica (68%) y nutrición enteral (66%) El 80% requirió manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI) donde debutaron con sepsis (68%) y falla respiratoria (61%). En el 90% de los casos se aisló alguna especie de *Candida* spp. A partir de hemocultivo y sólo al 22% se le realizó prueba de sensibilidad. El tratamiento de elección fue con fluconazol (80%), asociado a caspofungina (70%). La tasa de mortalidad fue del 49%, con una mediana de 33 (22-49,5) días desde el ingreso hasta el fallecimiento. *C. albicans* fue el principal microorganismo aislado. La resistencia a azoles en especies no *albicans* existe en nuestro medio.

Conclusión: La candidiasis se presenta como candidemia asociada a infección bacteriana concomitante, que cobra mayor importancia en el contexto del paciente inmunosuprimido asociado a elevadas tasas de mortalidad.

Palabras clave: *Candida* spp., infección fúngica, infección micótica asociada al cuidado de la salud, candidiasis invasiva, candidemia, huésped inmunocomprometido

Invasive infection by *Candida* spp. in immunocompromised patients: A description of clinical, diagnostics, therapeutic and follow up experience in high complexity healthcare center

Abstract

Introduction: *Candida* spp. is the main cause of fungemia, whose incidence has increased in recent years. There are insufficient local data about this pathology.

Materials and methods: This was an observational, retrospective chart review of 44 patients diagnosed with invasive candida who were hospitalized at Fundación Valle del Lili, which is a fourth level center affiliated to Icesi university between 2012 and 2017.

Results: We identified 44 patients with invasive candidiasis, 27 of them women (61%). The median age was 56 years (36 - 70). More than 50% had an underlying chronic disease, use of antibiotics (84%), central venous catheter (80%), mechanical ventilation (68%) and enteral nutrition (66%). 80% required management in an intensive care unit. Sepsis (68%) and respiratory failure (61%) were the most common clinical presentation. Almost 90% of the cases, had positive blood cultures, but only 22% presented susceptibility tests. The treatment was mainly fluconazole (80%), associated with caspofungin (70%). The mortality rate was 49%, median of 33 (22-49.5) days from admission to death. *Candida albicans* was the main isolated organism. Azole resistance in non-*albicans* species was observed.

Conclusion: Candidiasis presents as bacterial infection associated candidemia, which becomes more important in the context of the immunosuppressed patient with high mortality rates.

Key words (MeSH): *Candida* spp. Fungal infection, Cross infection, Candidiasis Invasive, Candidemia, Immunocompromised host

1 Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI, Cali, Colombia

2 Posgrado de Medicina Interna, Universidad CES, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia

3 Departamento de Microbiología, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia

4 Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia

5 Enfermedades Infecciosas, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drpmoncada@gmail.com, pablo.moncada@vl.org.co

Fundación Valle del Lili. Avenida Simón Bolívar. Cra 98 No 18-49. Santiago de Cali, Colombia.

Recibido: 27/06/2018; Aceptado: 17/01/2020

Cómo citar este artículo: P.A. Moncada, et al. Infección invasiva por *Candida* spp. En pacientes inmunocomprometidos: Descripción de curso clínico experiencia diagnóstica, manejo y seguimiento en centro de alta complejidad. Infectio 2020; 24(3): 143-148

Introducción

La candidiasis invasiva es una condición muy comúnmente asociada a los ambientes hospitalarios. Aproximadamente el 50% se presenta en la unidad de cuidados intensivos (UCI) reflejando así la complejidad de las patologías asociadas a esta infección¹ que en la mayoría de las ocasiones conlleva a un aumento de la morbi-mortalidad en los pacientes. Los factores de riesgo más comúnmente asociados son: exposición a antibióticos de amplio espectro, estancia prolongada en la UCI, cirugía de alta complejidad reciente, pancreatitis necrotizante, hemodiálisis e inmunosupresión². Existen aproximadamente 15 especies distintas de *Candida* spp. que pueden llegar a causar infecciones en los humanos, sin embargo aproximadamente el 95% de la candidiasis invasiva es originada por las siguientes especies de *Candida* spp: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* complex y *C. krusei*³.

En la literatura estadounidense está descrito que aproximadamente el 50% de los aislamientos de *Candida* spp. en sangre son causados por *C. albicans*, siendo *C. glabrata* la segunda en frecuencia, representando un 25% de las especies⁴. En Colombia se reporta una prevalencia de *Candida* spp. de 1.4% a 5.2% en la UCI, con tasas de infección de 2.3 casos por cada 1000 hospitalizaciones⁵⁻⁷. Asimismo, se describe que esta patología a nivel local presenta un comportamiento particular, con un incremento de infecciones por *Candidas* no *albicans* que tienden a presentar mayor resistencia a los antifúngicos convencionales⁸⁻¹⁰. Sin embargo, existen datos insuficientes a nivel nacional, sobre el diagnóstico y tratamiento de este tipo de infecciones para entender dicha tendencia epidemiológica¹¹.

El objetivo de este manuscrito es describir las características demográficas, clínicas, el tratamiento y los desenlaces de los pacientes con infección invasiva por *Candida* spp. en un centro de alta complejidad de Latino América.

Materiales y métodos

Esta fue una serie de casos observacional retrospectiva de 44 pacientes diagnosticados con candidiasis invasiva hospitalizados en la Fundación Valle del Lili, el cual es un centro de cuarto nivel afiliado a la Universidad Icesi en el Suroccidente Colombiano, entre los años 2012 a 2017.

Población a estudio:

Posterior a la aprobación del comité de ética los pacientes se identificaron mediante los códigos diagnósticos del CIE-10, con lo anterior se realizó una revisión de su historia clínica y se registro en una base de datos sin identificación y con códigos de caso. Por la naturaleza del estudio no se realizó consentimiento informado.

Se incluyeron a 44 pacientes mayores de 18 años, inmunosuprimidos y diagnosticados con infección invasiva por *Candida* spp. Los pacientes con información incompleta fueron excluidos del estudio.

Métodos diagnósticos:

El diagnóstico de candidiasis invasiva se realizó por espectrometría de masas, MALDI-TOF MS (matrix assisted laser desorption ionization-time of flight-mass spectrometry) de bioMérieux. Este método no identificaba a la fecha *C.auris* por la configuración IVD (diagnóstico *in vitro*) del sistema VITEK® MS que es la configuración para diagnóstico clínico¹².

Las *Candidas* spp con las cuales se tuvo dificultad en la identificación por MALDI-TOF MS, se identificaron con la tarjeta VITEK 2 YST de bioMérieux. Las *Candidas* spp aisladas entre los años 2012 y 2016 con sospecha de ser *C. auris* e identificadas con la tarjeta VITEK 2 YST como *C. pseudohaemulonii*, resistentes a fluconazol (FCZ) y/o Anfotericina (AMB), se identificaron por técnica molecular en el centro de referencia, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)¹².

Los valores de los exámenes paraclínicos

Variables y desenlaces:

Se recolectaron datos como variables demográficas, clínicas y tratamiento. Las variables como: anemia, leucocitosis, leucopenia, linfopenia, presencia de bandas y trombocitopenia se definieron según los valores de la Sociedad Americana de Hematología. Para este estudio la descripción de interés era describir la experiencia en candidiasis invasiva en un centro de cuarto nivel, con pacientes severamente comprometidos.

Métodos estadísticos

Para evaluar la calidad de los datos, se tomaron aleatoriamente el 10% de estos y se compararon los datos digitados contra los documentos fuente, para verificación de incongruencias.

Se realizó un análisis exploratorio de los datos para verificar y corregir los datos extremos. Se realizó un análisis univariado para determinar el comportamiento de las variables numéricas, la normalidad de las variables se determinó a través de una prueba de Shapiro Wilk, aquellas con distribución normal se presentaron con promedios y desviación estándar. Las que no tuvieron distribución normal con mediana y rangos intercuartílicos.

Se calcularon frecuencias, mortalidad como una proporción entre el número de fallecimientos relacionados con esta patología durante el periodo de estudio y como denominador todos los pacientes adultos con infección por *Candida* spp. Se documentaron las muertes en las primeras 24 horas y 30 días, así como también, los días ingreso-muerte, definidos como el número de días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta el fallecimiento del paciente. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando STATA 14.0 software (StataCorp, Texas, USA).

Resultados

Se incluyeron un total de 44 pacientes con una mediana de edad de 56 años (36.2-70), 61.4% correspondieron al género femenino. Dentro de las comorbilidades más relevantes 16 (36.4%) tenían malignidad, 10 (22%) tenían enfermedad hepática, 10 (22%) enfermedad renal crónica y 16 (36.4%) tenían enfermedades autoinmunes. Tabla 1.

En investigaciones previas se han descrito factores de riesgo para *Candida* (3,13) el presente estudio descriptivo encontró las mismas asociaciones en la población: 15 (34,1%) se habían sometido previamente a una cirugía mayor 3 meses antes en 15 (34,1%), 37 (84,1%) habían usado antibiótico de amplio espectro, 35 (79,5%) habían tenido catéter venoso central, 30 (68,2%) ventilación mecánica, 29 (65,9%) recibían nutrición enteral y 27 (61,4%) recibían corticoesteroides, entre otros. Tabla 1.

Curso clínico

Como determinantes de la severidad del cuadro clínico de estos pacientes se encontró que 35 (79,5%) habían ingresado a la UCI, con una estancia de 25,5 días^{18-35,25}. La mediana de APACHE II al ingreso fue 18¹¹⁻³⁰, la escala de SOFA no se calculó para la totalidad de los pacientes, debido a que no se encontraban disponibles los paraclínicos requeridos. Tabla 1.

La presentación clínica más frecuente fue síndrome febril (34%), acompañado de leucocitosis (59,1%), anemia (98,4%) y trombocitopenia (56,8%). Tabla 2. Sólo se documentó neutropenia en 11 casos (25%). El 68,2% progresó a choque séptico, 27 pacientes (61,4%) presentaron falla respiratoria y 25 (56,8%) falla multiorgánica.

Diagnóstico y caracterización microbiológica

El tipo de infección más frecuente fue candidemia con 39 pacientes (88,6%) con hemocultivos positivos para algunas especies de *Candida*, seguido por infección asociada a punta de catéter venoso central 23 casos (52,2%) e infecciones intraabdominales 6 casos (13,6%). Tabla 3.

C. albicans fue la especie aislada con mayor frecuencia (31,8%), seguida de *C. parapsilosis* complex y *C. tropicalis*. Gráfica 2. El perfil de sensibilidad a los antifúngicos sólo se les realizó a 22 pacientes (50%). En 7 casos donde se aisló *C. albicans*, los aislamientos fueron sensibles al FCZ, en tres casos donde se aisló *C. parapsilosis* complex, un aislamiento fue sensible, uno intermedio y uno resistente al FCZ Tabla 4. El 100% de los aislamientos para cualquier especie de *Candida* sp. Fueron sensibles a Caspofungina (CFS).

La sensibilidad y resistencia a AMB en ninguno de los aislados se determinó, porque hasta el momento no hay puntos de corte por CLSI para hacer su interpretación; para CFS y voriconazol (VCZ) la plataforma utilizada VITEK 2 presenta algunas limitaciones por tanto se prefirió no incluirlas en el reporte.

Tratamiento

La terapia antifúngica más frecuentemente empleada fue FCZ en el 79,5% (n=35) de los casos, asociada a CFS 70,5% (n=31); cuatro (9,1%) pacientes recibieron AMB B (2 casos AMB B liposomal y 2 desoxicolato), y sólo un paciente requirió administración de Anidulafungina.

Tabla 1. Caracterización epidemiológica de pacientes con candidiasis invasiva asociada al cuidado de la salud en FVL entre los años 2012-2017

n = 44	n (%)
Edad mediana	
Años	56 (36,25-70)
Género, n (%)	
Masculino	17 (38,6)
Femenino	27 (61,4)
Procedencia, n (%)	
Rural	8 (18,2)
Urbano	34 (77,3)
SD	2 (4,5)
Comorbilidades, n (%)	
Hipertensión arterial	19 (43,2)
Malignidad	
Hematológica	6 (37,5)
Metastásica	6 (37,5)
Transplante	1 (2,3)
Diabetes	9 (20,5)
VIH/Sida	
Enfermedad pulmonar crónica	6 (13,6)
Enfermedad renal crónica	10 (22,7)
Enfermedad hepática	10 (22,7)
Falla cardíaca congestiva	7 (15,9)
Enfermedad autoinmune	16 (36,4)
Factores asociados a la aparición de <i>Candida</i>, n (%)	
Cirugía abdominal en 3 meses	15 (34,1)
Trauma mayor	4 (9,1)
Quemaduras	0 (0)
Terapia antifúngica previa	0 (0)
Antibióticos de amplio espectro	37 (84,1)
Corticoesteroides	27 (61,4)
Ventilación mecánica	30 (68,2)
Nutrición parenteral	18 (40,9)
Nutrición enteral	29 (65,9)
Catéter venoso central	35 (79,5)
Neutropenia	11 (25,0)
Factores clínicos, n (%)	
Ingreso a UCI	35 (79,5)
Estancia en UCI, mediana (RIQ)	25,5 (18-35,25)
APACHE II	18 (11-30)*
SOFA	9 (5-13)***
Terapia antifúngica, n (%)	
Polienos, n (%)	
Anfotericina B	2 (4,5)
Anfotericina B liposomal	2 (4,5)
Azoles, n (%)	
Fluconazol	35 (79,5)
Equinocandinas, n (%)	
Caspofungina	31 (70,5)
Desenlace, n (%)	
Curación de infección micótica, n (%)	19 (43,2)
Muerte, n (%)	21 (47,7)
Días ingreso-muerte** mediana (RIQ)	33 (22-49,5)
Muerte en las primeras 24 horas	0 (0)
Muerte en los primeros 30 días	8 (38,1)

CVC: catéter venoso central; FVL: Fundación Valle del Lili; SD: sin dato; UCI: Unidad de cuidado intensivo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
 **RIQ= Rango intercuartílico;
 *** Disponible sólo para 11 pacientes
 Fuente= datos del autor

Tabla 2. Caracterización epidemiológica de pacientes con candidiasis invasiva asociada al cuidado de la salud en FVL entre los años 2012-2017

n = 44	n (%)
Síntomas	
Fiebre	15 (34,1)
Pérdida de peso	2 (4,5)
Dolor abdominal	5 (11,4)
Lesiones en piel	6 (13,6)
Pruebas de laboratorio	
Leucocitosis	26 (59,1)
Leucopenia	16 (36,4)
Neutropenia	11 (25,0)
Linfopenia	24 (54,1)
Linfocitosis	14 (31,8)
Trombocitopenia	25 (56,8)
Bandas	13 (29,5)
Anemia	38 (89,4)
Complicaciones	
Choque séptico	30 (68,2)
Insuficiencia respiratoria	27 (61,4)
Falla multiorgánica	25 (56,8)

FVL= Fundación Valle de Lili

Fuente: datos del autor

Tabla 3. Características microbiológicas de pacientes con candidiasis invasiva asociada al cuidado de la salud en FVL entre los años 2012-2017

n = 44	n (%)
Especie aislada	
<i>C. albicans</i>	14 (31,82)
<i>C. glabrata</i>	2 (4,55)
<i>C. tropicalis</i>	9 (20,45)
<i>C. parapsilosis</i> complex	12 (27,27)
<i>C. krusei</i>	1 (2,27)
Otro*	6 (13,64)
Sitios de infección, n(%)	
Sangre	39 (88,6)
Abdominal	6 (13,6)
Punta de cateter venoso central	23 (52,2)
Otros**	2 (4,55)
Otros datos, n (%)	
Prueba de susceptibilidad	22 (50)

FVL: Fundación Valle del Lili

En algunos pacientes se aisló más de una especie de *Candida* spp. en uno o más tipos de cultivo.*Incluye *C. guilliermondii*, *C. kefyr*.

**Incluye cultivos de lavado broncoalveolar y orina.

Fuente= datos del autor

Desenlace

Se reportaron 21 fallecimientos que corresponden al 48% de la población en estudio, de los cuales 8 (38,1%) ocurrieron en los primeros 30 días, no se presentó ningún caso en las primeras 24 horas del manejo intrahospitalario. Todos los que murieron se encontraban en la UCI (100%), con soporte ventilatorio invasivo, y el 95% recibían vasopresor por choque séptico; más del 75% tenían corticoesteroides. En el 80% de éstos se documentó una infección bacteriana concomitante; la mediana del APACHE fue de 20; el 95% presentaba falla orgánica múltiple. La mediana de días transcurridos entre el ingreso a la institución y el deceso fueron 33^{22-49,5}.

Discusión

En este estudio observacional retrospectivo se realizó una descripción de las características y desenlaces más importantes de los pacientes con infección invasiva por *Candida* spp. en un centro de alta complejidad de Latino América, como se evidencia en la literatura^{2,14-17}. Este estudio refleja que los pacientes diagnosticados con esta entidad tienen frecuentemente una infección bacteriana concomitante, múltiples comorbilidades como: malignidad, enfermedad autoinmune, enfermedad renal crónica, hepatopatía, insuficiencia cardiaca entre otras y otros factores de riesgo como: uso antibiótico de amplio espectro, de terapias invasivas como ventilación mecánica, nutrición enteral y catéter venoso central.

C. albicans fue la especie más frecuentemente aislada, lo cual corresponde a lo reportado en otros estudios internacionales incluyendo latinoamericanos^{15,18,19}. Todos los aislamientos de *C. albicans*, fueron sensibles al FCZ²⁰.

C. parapsilosis complex ocupó el segundo lugar en frecuencia, lo cual difiere a lo reportado en otras regiones geográficas como; Norteamérica, países del norte de Europa y Canadá en los cuales es *C. glabrata*²⁰⁻²². Lo anterior puede explicarse debido a que esta serie de casos incluía a pacientes severamente inmunocomprometidos, en donde el 79,5% tenía catéter venoso central, 40,9% nutrición parenteral y 68,2% ventilación mecánica, la *C. parapsilosis* tiene la propiedad de adherirse a dispositivos médicos y colonizar la piel humana lo cual puede facilitar los picos intrahospitalarios de esta infección².

C. glabrata se aisló en el 5% de los casos estudiados, al igual que en otros estudios presentó resistencia al FCZ del 100%^{18,20}. Esta especie es genéticamente resistente a los azoles, principalmente al FCZ²¹.

A pesar de contar con una población hospitalizada en UCI en su mayoría la cepa *C. auris* no fue reportada ya que el diagnóstico fue realizado por MALDI-TOF y a la fecha no identificaba *C. auris* por la configuración IVD del sistema VITEK.

Tabla 4. Perfil de susceptibilidad a antifúngicos discriminado por especie de *Candida* spp.

n=22	Fluconazol	
	S	R
<i>C. albicans</i>	7	0
<i>C. glabrata</i>	0	2
<i>C. tropicalis</i>	8	0
<i>C. parapsilosis</i>	2(int)	1

R= Resistente; Int= intermedio; S= sensible
Fuente= datos del autor

El FCZ fue el agente antifúngico más empleado, similar a lo descrito por Cortés et al. en la serie latinoamericana⁶. Lo anterior llama la atención puesto que actualmente el mundo se encuentra en la era de las equinocandinas y estas son la primera línea de tratamiento en la candidiasis invasiva. Teniendo en cuenta que más del 60% de las candidemias son por especies no-*albicans*, es interesante conocer que el FCZ sigue siendo usado de forma importante y solo al 50% de los aislamientos de los casos, se les realizó la prueba de sensibilidad antifúngica. Actualmente dichas pruebas se realizan de manera rutinaria en la institución ante la creciente resistencia a antifúngicos.

Otro hallazgo relevante fue conocer como la candidiasis invasiva, ha pasado de ser una condición propia de la UCI, a presentarse en escenarios de hospitalización general, sobre todo en hospitales de alta complejidad con alto volumen de pacientes oncológicos e inmunosuprimidos²³.

La mortalidad por candidiasis invasiva puede llegar al 78%, si el diagnóstico y tratamiento es tardío, pero puede ser del 40% si se realiza una identificación temprana²¹. En esta serie de casos la mortalidad fue del 48% lo cual es similar a la reportada en la serie latinoamericana citada anteriormente, pero más baja que en otros reportes²². Es importante hacer énfasis en que la población que falleció tenía un mayor puntaje de severidad, todos se encontraban intubados, con catéter venoso central, uso mayor de corticoesteroides y tenían soporte de nutrición parenteral. Así mismo tenían una mediana de APACHE II de 18, similar a las cohortes latinoamericanas¹⁸ pero menor que en otros estudios²⁰.

Este estudio tiene las limitaciones que se incluyen en los estudios retrospectivos observacionales. Era un único centro con pacientes de alta complejidad; tal vez no puedan extrapolarse los resultados al resto de la población, pero son útiles para tenerlos en cuenta en pacientes con múltiples comorbilidades, se contó con una muestra relativamente pequeña (n: 44). En conclusión, la mayoría de los casos se presentó como candidemia asociada a infección bacteriana concomitante, cobra mayor importancia en el contexto del paciente inmunosu-

primido, críticamente enfermo, en relación a una elevada tasa de mortalidad. La especie aislada con mayor frecuencia fue *C. albicans*, sin embargo, se observa un crecimiento importante en la frecuencia de infección por especies no *albicans*, especialmente por *C. parapsilopsis* complex, contrario a lo reportado en la literatura, dato importante para hacer un correcto manejo considerando que entre las especies de *Candida* la virulencia varía. No se realizaron pruebas de susceptibilidad a todos los aislamientos de *Candida*, por tanto, no se tienen datos completos sobre la resistencia a los antifúngicos. Pero según lo descrito en la mayoría de los casos, fue necesario el uso de equinocandinas posterior a la terapia con azoles. Actualmente se realizan pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos a todos los aislamientos obtenidos de sangre y muestras de cavidad estéril con el fin de hacer un buen abordaje terapéutico y de profilaxis. Este estudio muy seguramente puede servir para otras instituciones de cuarto nivel, con una población de características similares en nuestro país.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con personas ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que los datos tuvieron un manejo ético y confidencial de la información según las normas constitucionales y legales sobre protección de datos personales (Ley habeas data).

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés

Financiación. Los autores

Bibliografía

- Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014 Mar 27;370(13):1198–208.
- Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015 Oct 8;373(15):1445–56.
- McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016 Mar;30(1):103–24.
- Matsumoto E, Boyken L, Tendolkar S, McDanel J, Castanheira M, Pfaller M, et al. Candidemia surveillance in Iowa: emergence of echinocandin resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 Jun;79(2):205–8.
- Cortés JA, Reyes P, Gómez C, Buitrago G, Leal AL, GREBO Group. Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. *Rev Iberoam Micol.* 2011 Jun;28(2):74–8.
- Cortés JA, Jaimés JA, Leal AL. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Rev Chil Infectol.* 2013 Dec;30(6):599–604.
- Oñate JM, Rivas P, Pallares C, Saavedra CH, Martínez E, Coronell W, et al. Colombian consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of *Candida* Spp. disease in children and adults. *Infectio.* 2019 Sep;23(3):271–304.
- Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539506>
- de Bedout C, Gómez BL. *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio.* 2010 Dec;14:s159–71.

10. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013;8(3):e59373.
11. Cortés JA, Ruiz JF, Melgarejo-Moreno LN, Lemos EV. Candidemia en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2020 [cited 2019 Sep 9];40(1). Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4400>
12. Maldonado N, Robledo C, Robledo J. La espectrometría de masas MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica. *Infectio* [Internet]. 2017 Nov 8 [cited 2019 Sep 3]; Available from: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/703>
13. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:95–105.
14. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Oct;16(5):445–52.
15. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008–2013: results from population-based surveillance. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120452.
16. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Aug 1;39(3):309–17.
17. Gradel KO, Schønheyder HC, Arpi M, Knudsen JD, Østergaard C, Søgaard M. The Danish Collaborative Bacteraemia Network (DACOBAN) database. *Clin Epidemiol*. 2014 Sep 18;6:301–8.
18. Farias LR, García SJ, Fernández NB, Tiraboschi IN, Pozzi NC. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2019 Sep 3]; Available from: <https://www.scienceopen.com/document?vid=5ce6a47f-0464-4edb-9c74-b987e90a9f7a>
19. Siri L, Legarraga P, García P, González T, Rabagliati R. Cambios clínicos y epidemiológicos de candidemias en pacientes adultos desde 2000 a 2013. *Rev Chil Infectol*. 2017 Feb;34(1):19–26.
20. Hii I-M, Chang H-L, Lin L-C, Lee Y-L, Liu Y-M, Liu C-E, et al. Changing epidemiology of candidemia in a medical center in middle Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2015 Jun;48(3):306–15.
21. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol*. 2014 Mar;31(1):42–8.
22. Lin S, Chen R, Zhu S, Wang H, Wang L, Zou J, et al. Candidemia in Adults at a Tertiary Hospital in China: Clinical Characteristics, Species Distribution, Resistance, and Outcomes. *Mycopathologia*. 2018 Aug;183(4):679–89.
23. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Jul;38(1):65–9.