



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

REVISIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INVASIVA POR  
*CANDIDA SPP.* PERSISTENTE EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO  
CON INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA ABDOMINAL

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Posgrado  
en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

EDGAR HORVILLEUR VEGA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

## **Dedicatoria**

A mis padres, Fernando Horvilleur Castellón y Ana Eugenia Vega Berrocal, y a mi hermana, Nathalie Horvilleur Vega, quienes me han brindado su cariño y su apoyo incondicional durante todos mis años de carrera y se han mantenido a mi lado a pesar de las tantas veces en que puse a prueba su paciencia.

A todos mis compañeros de la residencia, tanto de Medicina Interna como de otras subespecialidades, porque su compañía, cariño y amistad son de las cosas que más atesoraré de esta etapa.

A mi mejor amiga, Carolina Madrigal Zaglul, porque en todo el proceso de esta residencia me ha acompañado en los altos y en los bajos y ha sido un verdadero apoyo incondicional en todo momento.

A Mónica Flores Ochoa, quien me ha brindado toda su comprensión, apoyo y su amor durante el arduo proceso de esta tesis y ha servido de motivación e inspiración para este y muchos proyectos más.

## **Agradecimientos**

A la Universidad de Costa Rica, por darme el privilegio de estudiar la carrera de Medicina y el posgrado de Medicina Interna con altos estándares de calidad y fomentar mi formación no solo científica, sino también humanística.

Al Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y la Caja Costarricense del Seguro Social, que han sido mi casa de formación desde el pregrado hasta el posgrado.

Al Dr. Romero Polini, quien aceptó el desafío de desempeñarse como mi tutor de esta tesis, además de ser un mentor muy valioso para mi formación académica y ejemplo de vida como internista y ser humano.

A todos los demás tutores del posgrado de Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, quienes han contribuido enormemente a mi formación como profesional y como persona en cada una de mis rotaciones durante los últimos años y de quienes me he llevado incontables enseñanzas.

**Hoja de aprobación**

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna



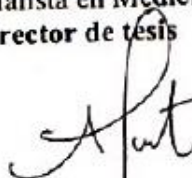
---

**Dr. Carlos Araya Fonseca**  
Médico Especialista en Medicina Interna  
Director Programa de Posgrado  
Especialidad Medicina Interna



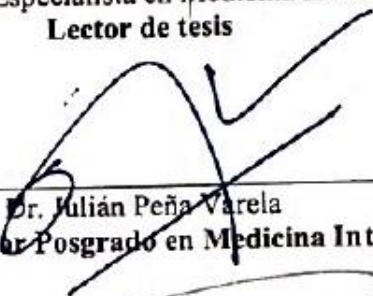
---

**Dr. Andrés Romero Polini**  
Médico Especialista en Medicina Interna  
Director de tesis



---

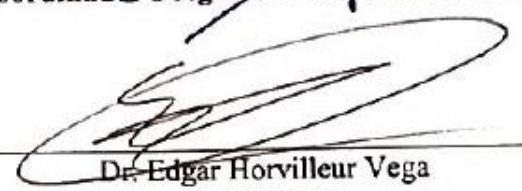
**Dra. Aurora Pastor Quesada**  
Médico Especialista en Medicina Interna  
Lector de tesis



---

**Dr. Julián Peña Varela**

**Coordinador Posgrado en Medicina Interna**



---

**Dr. Edgar Horvilleur Vega**  
Sustentante

## Licencia

UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICASEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Edgar Horvilleur Vega, con cédula de identidad 116040711, en mi condición de autor del TFG titulado REVISIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INVASIVA POR CANDIDA SPP. PERSISTENTE EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO CON INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA ABDOMINAL

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Edgar Horvilleur Vega

Número de Carné: B43455 Número de cédula: 116040711

Correo Electrónico: edgar.horvilleur95@gmail.com

Fecha: 5 de junio 2025 Número de teléfono: 7108-1773

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Andrés Romero Polini

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Carta de revisión filóloga

---

Xinia Segura Portuquez  
Filología Española, UCR  
Tel. 8314-7797  
xsegurap@yahoo.com

### A QUIEN CORRESPONDA

La suscrita filóloga, carné n.º 46315 de afiliación al Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes, hago constar que revisé y corregí la redacción, ortografía, estilo y todo tipo de error de lenguaje de la tesis titulada *Revisión del tratamiento de la enfermedad invasiva por Candida spp. persistente en el paciente hospitalizado con intervención quirúrgica abdominal*, elaborada por **Edgar Horvilleur Vega** para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna.\*\*\*\*\*

Extiendo la presente en San José a los treinta días del mes de abril del año dos mil veinticinco. \*\*\*\*\*



Licda. Xinia Segura Portuquez

## Tabla de Contenido

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos .....	iii
Hoja de aprobación .....	iv
Licencia.....	v
Carta de revisión filóloga.....	vi
Tabla de Contenido .....	vii
Lista de Tablas .....	ix
Lista de Figuras.....	x
Resumen.....	xi
Abstract .....	xii
Abreviaturas.....	xiii
<b>CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Objetivos .....	3
1.1.1 Objetivo general .....	3
1.1.2 Objetivos específicos.....	4
<b>CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>5</b>
2.1 Sección 1. Epidemiología, factores de riesgo y microbiología .....	5
2.1.1 Epidemiología.....	5
2.1.2 Factores de riesgo .....	7
2.1.3 Factores de riesgo para candidiasis invasiva .....	7
2.1.4 Factores de riesgo para candidiasis persistente .....	8
2.1.5 Microbiología .....	11
2.2 Sección 2. Patogénesis .....	15

2.2.1 Virulencia .....	16
2.3 Sección 3. Métodos diagnósticos en candidiasis invasiva .....	19
2.4 Sección 4. Tratamiento antifúngico .....	26
2.4.1 Equinocandinas.....	27
2.4.2 Triazoles .....	28
2.4.3 Polienos .....	29
2.4.4 Flucitosina .....	29
2.4.5 Nuevos agentes.....	30
2.4.6 Mecanismos de resistencia .....	35
2.5 Sección 5. Recomendaciones de tratamiento en el contexto de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) .....	37
CAPÍTULO III METODOLOGÍA .....	40
3.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	40
3.2 Criterios de inclusión y exclusión .....	41
CAPÍTULO IV CONCLUSIONES .....	44
Referencias bibliográficas.....	46

## Lista de Tablas

<b>Tabla 1</b> Factores de riesgo candidiasis invasiva y persistente .....	10
<b>Tabla 2</b> Resistencias reportadas de <i>Candida</i> spp. frecuentes .....	14
<b>Tabla 3</b> Escalas de riesgo de uso frecuente en la actualidad.....	24
<b>Tabla 4</b> Antifúngicos frecuentes en la práctica clínica .....	30
<b>Tabla 5</b> Mecanismos de resistencia en especies frecuentes de <i>Candida</i> .....	37
<b>Tabla 6</b> Estrategia de búsqueda de información .....	41
<b>Tabla 7</b> Niveles de evidencia y grado de recomendación de los estudios incluidos en la revisión.....	43

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> Factores de virulencia de <i>Candida</i> spp. ....	17
<b>Figura 2</b> Propuesta herramientas diagnósticas para candidiasis invasiva en Costa Rica ...	26
<b>Figura 3</b> Tratamiento candidiasis invasiva según recomendaciones en contexto CCSS....	39
<b>Figura 4</b> Flujograma PRISMA.....	42

## Resumen

La candidiasis invasiva es la infección fúngica severa más frecuente y su incidencia se encuentra al alta. Su presentación clínica es inespecífica y su diagnóstico se ve limitado por la baja sensibilidad de los métodos convencionales y la demora en los resultados, lo cual contribuye a una elevada mortalidad.

Dentro de las formas de candidiasis invasiva, la infección persistente representa un reto clínico importante por la falta de una definición estandarizada y pautas de tratamiento en este subgrupo de pacientes. Esta revisión narrativa tuvo como objetivo analizar la evidencia disponible sobre el abordaje diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva persistente por *Candida spp.* en pacientes posquirúrgicos abdominales hospitalizados.

Se incluyeron 69 artículos seleccionados de la base de datos PubMed entre 2015 y 2025, con énfasis en estudios de cohorte, ensayos clínicos, guías clínicas y revisiones sistemáticas. Se identificaron múltiples factores de riesgo asociados a la persistencia de la infección, así como limitaciones significativas en las herramientas diagnósticas y en la efectividad de los tratamientos actuales, especialmente en contextos con recursos limitados como el costarricense.

Se concluye que el manejo óptimo de estos pacientes requiere la integración de herramientas clínicas, microbiológicas e imagenológicas, así como una estrecha coordinación multidisciplinaria para lograr control de foco y optimización antifúngica. Se enfatiza la necesidad de mejorar la vigilancia epidemiológica local con el fin de elaborar guías clínicas acorde a la realidad del país.

## Abstract

Invasive candidiasis is the most common severe fungal infection, and its incidence is on the rise. Its clinical presentation is nonspecific, and diagnosis is hindered by the low sensitivity of conventional methods and delays in obtaining results, all of which contribute to a high mortality rate.

Among the various forms of invasive candidiasis, persistent infection represents a significant clinical challenge due to the lack of a standardized definition and clear treatment guidelines for this subgroup of patients. This narrative review aimed to analyze the available evidence on the diagnostic and therapeutic approach to persistent invasive candidiasis caused by *Candida* spp. in hospitalized postoperative abdominal surgery patients.

A total of 69 articles were included, selected from the PubMed database between 2015 and 2025, with emphasis on cohort studies, clinical trials, clinical guidelines, and systematic reviews. Multiple risk factors associated with infection persistence were identified, along with significant limitations in diagnostic tools and the effectiveness of current treatments—particularly in resource-limited settings such as the Costa Rican public health system.

It is concluded that optimal management of these patients requires the integration of clinical, microbiological, and imaging tools, as well as close multidisciplinary coordination to achieve effective source control and antifungal optimization. The need to strengthen local epidemiological surveillance is emphasized in order to develop clinical guidelines that reflect the realities of the national healthcare context.

### Abreviaturas

BDG	Beta-D-Glucano
CCSS	Caja Costarricense Seguro Social
CLR	Receptores de lectina tipo C
CMI	Concentración mínima inhibitoria
FDA	Food and Drugs Administration
INF	Interferón
IL	Interleucina
Maldi-TOF	Desorción/Ionización Láser Asistida por Matriz con Tiempo de Vuelo
MeSH	Medical Subject Headings
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de probabilidades
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
PCR	Reacción cadena de polimerasa
PNA-FISH	Hibridación In Situ Fluorescente de Ácido Nucleico Peptídico
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
Th	Linfocitos T helper
TLR	Toll-like receptor

## CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Candida* spp. son la principal forma de micosis profundas a nivel mundial y se ha asociado con el avance de la medicina moderna. Su forma invasiva representa una alta carga de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados, principalmente aquellos inmunosupresores, sometidos a procedimientos o en condición crítica. (1, 2). Se ha reportado que hasta un 15 % de las infecciones asociadas con cuidados de la salud son generadas por hongos, y de ellas entre el 70 y el 90 % de las formas invasivas están relacionadas con esta especie (3).

En los últimos años, esta clase de infecciones ha tomado cada vez mayor relevancia clínica e impacto en los sistemas de salud, debido con mayor frecuencia a la presencia de factores del hospedero, internamientos prolongados y al surgimiento de nuevos patrones de resistencia asociados con especies específicas de *Candida* spp., como lo son la *Candida auris* y *Candida parapsilosis* (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a estas especies como patógenos fúngicos prioritarios ante la dificultad para su tratamiento y facilidad de transmisión en el ambiente hospitalario (4, 5). La relevancia de esta entidad queda demostrada en revisiones en donde se documenta a la candidemia como una de las cuatro infecciones nosocomiales en sangre más prevalentes, principalmente en el contexto de Unidades Cuidados Intensivos (6, 7).

La candidiasis invasiva incluye dentro de su espectro a la candidemia, la candidiasis diseminada (afección de más de dos órganos no contiguos y candidemia) y a la infección de órganos aislada sin candidemia, siempre y cuando no correspondan a piel, tracto genital o cavidad oral/esofágica, ya que estas se clasificarían dentro de las candidiasis mucocutáneas (1). En general, se describe en la literatura que aproximadamente 40-50 % de pacientes con candidiasis invasiva presentan candidemia (1, 2).

El diagnóstico de la forma invasiva depende todavía de técnicas microbiológicas convencionales, apoyado en algunas técnicas moleculares y marcadores serológicos, lo que ha generado dificultades para su identificación y considerables retrasos diagnósticos. Esto conlleva un alto porcentaje de pacientes en los cuales se inicia terapia antifúngica empírica y contribuye a su pronóstico desfavorable, principalmente en el contexto de la creciente resistencia observada (1).

Los pacientes sometidos a cirugías o procedimientos abdominales constituyen una población con particular vulnerabilidad a presentar candidiasis invasiva. Esto responde, principalmente, al hecho de que esta población comparte múltiples factores de riesgo identificables, dentro de los cuales se encuentra la disrupción de barrera mucosa intestinal, que usualmente previene el paso de las especies de *Candida sp.* colonizantes del intestino a la sangre y puede dar origen a procesos de candidemia o candidiasis invasiva.

También, tienen mayor probabilidad de estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos, exposición a antibioticoterapias de amplio espectro, transfusiones sanguíneas y, en caso de no lograrse una restitución de la integridad del tracto gastrointestinal, exposición a nutrición parenteral (8, 9). El riesgo aumentado en esta clase de pacientes y la estrecha relación con las formas de candidiasis invasiva, han generado que los pacientes posquirúrgicos abdominales sean, incluso, considerados en el conjunto de pacientes que se pueden beneficiar de profilaxis antifúngica según el riesgo clínico, aunque dicha práctica todavía se debate a nivel mundial (1).

Los cambios epidemiológicos y nuevos patrones de resistencia, junto con la dificultad diagnóstica, han generado mucha heterogeneidad en el manejo de la candidiasis invasiva. A esto se le suma, también, que existen pocas guías clínicas para establecer los tratamientos más apropiados según el contexto, muchas de las terapias recomendadas empíricamente pueden dejar por fuera la cobertura a gérmenes resistentes cada vez más frecuentes y no toman en cuenta algunos de los nuevos antifúngicos desarrollados en los últimos años. Esto contribuye a la necesidad de revisar de manera crítica la literatura disponible sobre el abordaje y manejo de la infección por *Candida sp.* en este subgrupo de pacientes (1, 2).

Otro de los puntos que ha generado dificultades en el abordaje de esta infección, es la ausencia de una definición estandarizada para clasificar la candidiasis invasiva como persistente o refractaria. Existe escasa literatura al respecto y en su mayoría se ha realizado en subgrupos específicos, por lo que la generalización de dichas definiciones no ha sido globalmente aceptada (10). A esto se le suma, como se ha comentado previamente, que la enfermedad invasiva por *Candida sp.* como entidad engloba varios escenarios clínicos con distintas definiciones. Dentro de los diferentes conceptos de candidemia, la definición de enfermedad persistente varía desde 1 hasta 7 días de positividad en hemocultivos, pese a la

instauración de tratamiento empírico. La falta de una definición uniforme conlleva reportes de incidencia variables en la literatura que oscilan entre el 25 y el 90 % para esta presentación (10, 11).

Por otra parte, en cuanto a las formas invasivas sin candidemia, las definiciones de persistencia son aún menos claras. La presente revisión se centrará específicamente en el grupo de individuos con candidiasis abdominal, que engloba la presencia de abscesos intraabdominales, peritonitis e infecciones necrotizantes, y en el subgrupo de pacientes que desarrolla candidemia. Se analizarán, dentro de la literatura, las recomendaciones para el tratamiento de aquellos pacientes sin respuesta a la terapia de primera línea y se definirá la persistencia como la positividad de cultivos intraabdominales o falta de respuesta clínica del paciente, pese a cobertura antifúngica de primera línea por más de 72 horas (12) o hemocultivos positivos por la misma especie de *Candida* después del quinto día desde el primer cultivo positivo, pese a instauración de tratamiento empírico (10, 11).

En este trabajo se presenta una revisión narrativa de la literatura científica con el objetivo de analizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad invasiva por *Candida sp.* persistente en pacientes hospitalizados con antecedentes de cirugía abdominal, a fin de identificar estrategias clínicas y puntos para la mejora del manejo de esta patología. Para efectos de la revisión se utilizará la nomenclatura más comúnmente usada en la práctica clínica habitual, a pesar de los cambios recientes propuestos en algunas publicaciones (13).

## **1.1. Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo general**

Analizar la evidencia disponible sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad invasiva persistente por *Candida sp.* en pacientes hospitalizados que han sido sometidos a cirugía abdominal, con el fin de identificar enfoques terapéuticos eficaces y oportunidades de mejora clínica.

### 1.1.2 Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas, epidemiología y factores de riesgo asociados a la persistencia de la candidiasis invasiva en pacientes posquirúrgicos abdominales.
2. Analizar los métodos diagnósticos disponibles para la detección de *Candida spp.* en pacientes con antecedentes de cirugía abdominal, valorando su sensibilidad, especificidad y aplicabilidad clínica en el contexto hospitalario.
3. Revisar los principales tratamientos antifúngicos utilizados, su eficacia y limitaciones en esta población específica.
4. Comparar las guías clínicas actuales y estudios relevantes sobre el manejo terapéutico de la enfermedad invasiva por *Candida sp.* persistente.
5. Proponer recomendaciones clínicas basadas en la evidencia para optimizar el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

## CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

### 2.1 Sección 1. Epidemiología, factores de riesgo y microbiología

#### 2.1.1 Epidemiología

La *Candida sp.* es un hongo tipo levadura polimórfico que es comensal a nivel de tracto gastrointestinal y también colonizante frecuente de la piel y el tracto genitourinario, se aísla en un 30-70 % de población sana (6, 14, 15). Puede tener un alto potencial patogénico bajo ciertas circunstancias que comprometen las defensas contra este microorganismo y que se tratarán más adelante en este trabajo.

La incidencia de la candidiasis invasiva a nivel mundial ronda aproximadamente de 2 a 10 casos por cada 100 000 habitantes (4), pero en la literatura existe una enorme variabilidad en los reportes de esta, según las diferentes regiones geográficas, siendo Estados Unidos el país que reporta más alta tasa de incidencia, alcanzando hasta 30 por cada 100 000 residentes. En contraste, algunas regiones en Europa y Australia han descrito tasas tan bajas como 1.5 a 2.4 por cada 100 000 habitantes (7, 16). Existen muy escasos datos publicados acerca de la incidencia y prevalencia de *Candida sp.* en zonas como África o América Latina (15, 17), lo que incluye a Costa Rica de donde no se tienen tampoco datos locales para guiar medidas en esta enfermedad.

Independientemente de las regiones, se ha observado a nivel global una tendencia al aumento en la incidencia de la candidiasis invasiva a partir del año 2010, probablemente relacionado con la mejoría de los sistemas de salud, con una mayor cantidad de pacientes con factores de riesgo múltiples y con la disminución de las medidas de prevención que se aplicaron durante la pandemia COVID-19 (7, 12, 17, 18).

Otro hallazgo epidemiológico que se ha mantenido a lo largo del tiempo es el aumento exponencial del riesgo de candidiasis invasiva en los extremos de edad, principalmente para pacientes menores de 1 año y mayores de 65 años. En los individuos de este último grupo etario se han descrito incidencias de hasta 15 casos por cada 100 000 habitantes en Australia y 43 casos por cada 100 000 en Estados Unidos (7). Lo anterior debe concientizar al personal sanitario e incentivar un mayor índice de sospecha del cuadro en

estos pacientes, que cada vez representan una mayor proporción de la población mundial (19).

La candidiasis invasiva se ha asociado, además, con una importante morbilidad y mortalidad (4, 20). Se han reportado en la literatura índices de mortalidad a 30 días por candidiasis invasiva del 20-50 %, incluyendo a todos los subgrupos de pacientes (crítico, neutropénico, quirúrgico e incluso población pediátrica) e índices de mortalidad atribuible a la infección por *Candida sp.* entre el 15 y el 30 % (4, 6, 8, 21). Existen oscilaciones en las tasas reportadas según la zona geográfica, por ejemplo, dentro de los pocos estudios latinoamericanos publicados, existen reportes de centros en Brasil en donde la mortalidad descrita asciende de un 60 a un 70 % (7). No existen datos reportados en la literatura sobre la mortalidad del cuadro en Costa Rica.

Existen múltiples factores que han contribuido con las tasas de mortalidad tan elevadas, dentro de los cuales destacan la escasez de métodos rápidos para confirmación y la clínica inespecífica de estos pacientes, que lleva a un bajo índice de sospecha en la práctica diaria, por lo que en muchos casos se prolonga el tiempo hasta el inicio de terapia antifúngica efectiva y, consecuentemente, se obtienen peores resultados (4). También, se le suma a esto la dificultad para diferenciar entre la mortalidad asociada directamente a la infección por *Candida sp.* invasiva y la mortalidad por cualquier causa en el contexto de que los pacientes con mayor predisposición a esta infección suelen tener comorbilidades significativas de base como inmunosupresión o neoplasias sólidas y hematológicas o encontrarse en condición crítica (7).

Todo lo expuesto anteriormente explica la importante carga económica sobre los sistemas de salud que conlleva la candidiasis invasiva. En Estados Unidos, se estima en unos costos aproximados de 1.8 billones de dólares (12), probablemente relacionado con la prolongación de la estancia hospitalaria, procedimientos quirúrgicos necesarios y costos de las terapias requeridas en muchas ocasiones en unidades de alta complejidad (17, 22).

### 2.1.2 Factores de riesgo

Al abordar los factores de riesgo para efectos de esta revisión se hará una diferenciación entre los relacionados con la candidiasis invasiva en general y los implicados en la aparición de infecciones persistentes. A pesar de que existe un importante traslape entre ambos grupos, es relevante enfatizar cada grupo para reconocerlos en la práctica diaria. En la Tabla 1 se resumen los principales citados en la literatura.

### 2.1.3 Factores de riesgo para candidiasis invasiva

Existe evidencia clara que ha determinado los principales factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva en cualquiera de sus presentaciones.

Dentro de los factores relacionados con el hospedador se encuentran los estados de inmunosupresión asociado al uso de esteroides, nuevos inmunosupresores, terapias biológicas o quimioterapéuticos, la neutropenia menor a 500 de forma prolongada y los pacientes postrasplantados tanto de órganos sólidos como de médula ósea (9).

Otras condiciones relacionadas con la disfunción de la inmunidad son los extremos de edades, principalmente mayores de 65 años y menores de 1 año o prematuros, la presencia de diabetes mellitus, las infecciones virales severas incluida la relacionada con COVID-19 y la enfermedad crítica (6, 14). El riesgo con esta última se hace más evidente en pacientes con estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivo en donde se pueden llegar a sumar muchos de los otros factores mencionados en esta sección y lo que conlleva a un aumento del riesgo de candidiasis invasiva de casi 10 veces respecto a salones generales (14).

Existen factores relacionados con la alteración de la barrera protectora y mucosas, dentro de los cuales se encuentran los catéteres y dispositivos intravasculares por la facilidad de la *Candida spp.* para adherirse y formar biofilm en los mismos; la terapia dialítica, principalmente en la modalidad de hemodiálisis; quemaduras y la mucositis por quimioterapia (14). Otro de los factores de riesgo más significativos es el antecedente de cirugía abdominal, principalmente cuando existen fugas de la anastomosis, perforaciones gastroduodenales o pancreatitis necrotizante (6, 8). La disrupción de la barrera intestinal parece predisponer a la invasión de especies de *Candida* y dicha relación es evidente al tomar

en cuenta que existen descripciones en donde hasta el 50-55 % de las candidemias se presentan en el contexto de pacientes posquirúrgicos (23).

La alteración del microbioma secundaria al uso prolongado de terapia antibiótica de amplio espectro con el subsecuente sobrecrecimiento de una única especie de *Candida*, también, se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones invasivas (6, 24). Una posible manifestación dentro del mismo espectro que se ha descrito en la literatura es la colonización de sitios múltiples por *Candida* (8, 25). En metaanálisis recientes se encontró que la colonización en pacientes críticos con sepsis generaba una razón de probabilidades (OR) de 3.32 veces de que una infección invasiva por *Candida* fuera la causa de su deterioro clínico comparado con pacientes sin colonización (26).

Otros factores frecuentes en la práctica clínica que se han identificado han sido el requerimiento de transfusiones sanguíneas y de nutrición parenteral, usualmente en el contexto de pacientes riesgo de base aumentado por procedimientos invasivos, comorbilidades o severidad (6, 8, 14).

#### **2.1.4 Factores de riesgo para candidiasis persistente**

Contrario a lo descrito para factores de riesgo de candidiasis invasiva, la evidencia respecto a qué características precipitantes tienen los pacientes con infecciones persistentes es menos abundante y su interpretación más compleja por la heterogeneidad de definiciones.

Dentro de los factores asociados al hospedero que se pueden relacionar con la persistencia de la infección se encuentran la presencia de catéteres o dispositivos intravenosos, la exposición a antibióticos de amplio espectro por más de 7-14 d, la inmunosupresión farmacológica y la estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos por más de 10 d (12). También, se ha demostrado una relación con la falla para controlar el foco de forma temprana, lo cual, dependiendo de los estudios, se ha definido como la ausencia de control de este más allá de 24-48 h posterior al diagnóstico, pero en algunos se ha prolongado hasta 5 d (12, 14).

Específicamente, para el caso de la candidemia, se ha determinado en cohortes retrospectivos que la presencia de catéteres intravenosos, focos metastásicos infecciosos y

selección de tratamiento empírico inefectivo contra la cepa aislada, eventualmente, se relacionan con la persistencia de la infección (10).

Existen además factores farmacocinéticos que contribuyen en estas infecciones, usualmente están relacionados con la presencia de niveles infraterapéuticos, lo que hace importante la medición de niveles sanguíneos de antifúngicos cuando estén estos disponibles (1). Esto puede deberse a la pobre penetración a sitios específicos de infección como es el caso de las equinocandinas a nivel de sistema nervioso central o tracto urinario en donde no se alcanzan a dosis usuales los niveles deseados (27). Asimismo, puede relacionarse a interacciones farmacológicas con otros medicamentos administrados. Este problema es más prevalente en el grupo de los triazoles y se ha descrito con el uso de múltiples agentes inmunosupresores y biológicos para el tratamiento de cáncer (12).

Por último, existen también factores asociados a la resistencia de las cepas infectantes. Se ha demostrado una mayor prevalencia de cepas resistentes en los pacientes con infecciones persistentes. Esto microbiológicamente se relaciona a una menor proporción de infecciones por *C. albicans* y mayor cantidad de aislamientos por *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei* con resistencia a triazoles (12, 17). Se discutirá la resistencia a fondo en otras secciones de esta revisión.

**Tabla 1** Factores de riesgo candidiasis invasiva y persistente

<b>Factores riesgo candidiasis invasiva</b>	<b>Factores riesgo candidiasis persistente</b>
<b>Factores relacionados con el hospedero</b>	
Neutropenia persistente	Neutropenia persistente
Uso de esteroides	Uso de esteroides
Uso de quimioterapéuticos	Uso de quimioterapéuticos
Immunosupresión y terapia biológica	Immunosupresión y terapia biológica
Trasplante órgano sólido o MO	
Edad < 1 a o > 65 a	
Diabetes mellitus	
Enfermedad crítica	
Mucositis	
Quemaduras	
<b>Factores relacionados con los tratamientos y procedimientos</b>	
Catéteres o dispositivos intravasculares	Catéteres o dispositivos intravenosos
Cirugía abdominal	Uso prolongado de antibióticos amplio espectro
Terapia reemplazo renal	Estancia prolongada cuidados intensivos
Pancreatitis necrotizante	Falla control de foco temprano
Perforaciones intestinales	Tratamiento empírico inefectivo
Uso prolongado antibióticos amplio espectro	Cambios farmacocinéticos
Nutrición parenteral	
Estancia prolongada cuidados intensivos	
Ventilación mecánica > 3 d	
Transfusiones sanguíneas	
<b>Factores relacionados con el patógeno</b>	
Colonización sitios múltiples	Surgimiento de resistencia
	Focos metastásicos de infección

### 2.1.5 Microbiología

Durante la última década, ha habido un cambio significativo en la microbiología. Se ha pasado del aislamiento predominantemente de *Candida albicans*, en la mayoría de los cultivos de pacientes con candidiasis invasiva, a una distribución mucho más heterogénea con cada vez menor proporción de *Candida albicans* y el surgimiento de otras especies como lo son la *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. auris* como los patógenos más relevantes (6, 7).

Al igual que en el caso con la incidencia, la microbiología también tiene cambios según la distribución geográfica. La mayoría de la literatura publicada proviene de Estados Unidos, Australia y Europa, en donde se describe que, actualmente, la proporción de aislamientos por *C. albicans* es menor al 50 % (6). Esto de la mano de un ascenso en la presencia principalmente de *C. glabrata* en aproximadamente un 25-35 % de los aislamientos y de *C. parapsilosis* en un 15-20 % (7).

El panorama microbiológico es ligeramente distinto en el caso de América Latina. A pesar de que no se cuenta con datos nacionales en Costa Rica, existen estudios de vigilancia epidemiológica en donde se han incluido 10 diferentes países latinoamericanos cuyos datos pueden asemejarse un poco más a la realidad nacional. Allí se encontró *C. albicans* en un 35-45 % de los aislamientos, seguida por *C. parapsilosis* 20-25 % y en tercer lugar la presencia de *C. tropicalis* en un 15-20 % (7, 15). En estos estudios se identificó mucho menor presencia de *C. glabrata* que lo descrito en otras regiones, lo cual sería de relevancia clínica a la hora de la selección de terapias empíricas.

Otro cambio significativo en la microbiología de estas infecciones ha sido la aparición en 2009 de la especie *Candida auris* en Japón y su rápida diseminación a nivel global (29). Este germen posee diferencias claves respecto al resto que repercuten en el impacto clínico. El hecho de que se encuentra colonizando principalmente piel a diferencia de tracto gastrointestinal, su alta resistencia a cambios de temperatura y que pueda aislarse por semanas, a pesar del uso de clorhexidina, hace que se disemine fácilmente en el ambiente hospitalario y colonice superficies (29, 30). Dicho comportamiento asociado a la resistencia a los desinfectantes por años cuaternarios ha llevado a múltiples brotes relacionados con este germen (7, 8).

El otro factor diferenciador es la alta presencia de resistencia con reportes de resistencia a fluconazol en 70-90 % de los casos, equinocandinas en 7-35 % y anfotericina B en 35 % de los aislamientos, además de cepas con resistencia a las tres clases de antifúngicos reportadas en el 3-35 %, principalmente en India y Asia en donde ha generado mayor impacto clínico (7, 8, 12). Esto ha conllevado a un aumento en la mortalidad y lo ha convertido en uno de los cuatro patógenos fúngicos de importancia crítica por parte de la OMS por su aumento en incidencia exponencial y riesgo para la salud pública (5, 29).

Otro de los problemas que se ha observado con esta especie es la dificultad diagnóstica por métodos convencionales en donde se ha clasificado erróneamente como otras variedades en múltiples series de casos y ha sido necesario el uso de técnicas moleculares avanzadas para diferenciarlas, lo cual puede llevar a un retraso en el diagnóstico y uso de terapias empíricas con medicamentos inadecuados (31–33).

Se han descrito más de 17 diferentes especies patógenas para el ser humano, pero en la actualidad existen seis que componen más del 95 % de todas las infecciones invasivas: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* y *Candida auris* en algunas zonas geográficas (6, 34).

A continuación, se describen algunas características de estas especies principales y se resumen los porcentajes descritos de resistencia a grupos frecuentes en la Tabla 2.

*Candida albicans*: Es la más frecuentemente aislada en la mayoría de las descripciones, actualmente. Como se ha mencionado previamente, ha tenido un descenso relativo en cuanto a incidencia pasando de valores cercanos a 70 % a menores del 50 % en la última década (4). Históricamente ha sido una especie con alta sensibilidad a todas las terapias actuales y todavía se reporta una resistencia a azoles menor a 5 % y a los demás antifúngicos menor a 1 % (4, 8).

*Candida parapsilosis*: Se encuentra dentro de las especies con la menor mortalidad descrita y es considerada la menos virulenta de las cinco más frecuentes (12). Su incidencia aumenta con la edad y se ha asociado a infecciones relacionadas con la nutrición parenteral y a catéteres intravenosos, debido a su facilidad y predisposición para la generación de biofilm (8, 19). Se reporta resistencia a fluconazol mayores que *C. albicans* de aprox. 8-10 % y a equinocandinas entre 0 y 3 % con resistencias a polienos menores a 1 % (14). Ha llamado la

atención y generado interés el aumento de reportes de brotes por cepas resistentes a fluconazol en donde se ha encontrado hasta un 50 % de resistencia a azoles y un aumento concomitante de la resistencia a equinocandinas (12, 14).

*Candida glabrata*: Es una especie que presenta un genotipo con alta predisposición a mutaciones, lo que ha generado un mayor riesgo de resistencia y, por lo tanto, preocupante por su aumento en la incidencia en los últimos años (14). Presenta de base una mayor resistencia a azoles que otras especies, por lo que su incidencia se asocia a pacientes expuestos a azoles de forma profiláctica, usualmente en el contexto de trasplantados o pacientes hematológicos. Se ha descrito una resistencia de 7-11 % a azoles y de entre 2 y 8 % a equinocandinas, con un aumento progresivo en ambas, observado en los últimos años (12, 35). La resistencia a anfotericina B parece ser similar, en general, a la descrita para *C. albicans* y *C. parapsilosis*.

*Candida tropicalis*: Es un microorganismo relevante en zonas como Latinoamérica y África, como se ha mencionado previamente. Se ha descrito resistencia a azoles menor a 5 % y a equinocandinas menor a 1 %, sin resistencia reportada para anfotericina B a la fecha (8). Esto se ha catalogado históricamente como una especie multisensible. Sin embargo, ha habido reportes recientes de un aumento en las cepas resistentes a fluconazol dentro de esta especie, principalmente en zonas de África, Sudeste Asiático y España con aumentos significativos en la mortalidad de candidemia secundaria a este organismo (12, 18).

*Candida krusei*: Es otra especie cuya aparición se ha asociado a pacientes con exposición previa a azoles, usualmente con comorbilidades como trasplantes previos o malignidades hematológicas (8). Esto probablemente relacionado con la resistencia intrínseca de esta especie al fluconazol, que es el antifúngico de elección para profilaxis en la mayoría de los casos, y la probable selección de esta especie en esos pacientes (14). Se ha reportado, además, resistencias a voriconazol cercanas al 10 % y a equinocandinas y anfotericina B de 3-10 %. Ambos tipos de resistencias han venido en aumento, según los reportes de la última década (12, 14).

**Tabla 2** Resistencias reportadas de *Candida* spp. frecuentes

Espece	Fluconazol	Equinocandinas	Anfotericina B	Comentarios
<i>C. albicans</i>	< 5 %	< 1 %	< 1 %	
<i>C. glabrata</i>	7-11 %	2-8 %	< 1 %	Alta predisposición a mutaciones
<i>C. parapsilosis</i>	8-10 %	0-3 %	< 1 %	Brotos por cepas con 50 % resistencia a azoles
<i>C. tropicalis</i>	< 5 %	< 1 %	No reportes	Aumento en reportes de resistencia a azoles
<i>C. krusei</i>	R intrínseca	3-10 %	3-10 %	Resistencia voriconazol 10 %
<i>C. auris</i>	70-90 %	7-35 %	35 %	Pan resistencia en 3-30 %

### Candidiasis intraabdominal

Se ha descrito que hasta un 40 % de los pacientes que se presentan con perforaciones intestinales múltiples, fugas de anastomosis o pancreatitis necrotizante pueden complicarse con episodios de candidiasis intraabdominal (3, 36). Dentro de la candidiasis intraabdominal se encuentran incluidos los abscesos intraabdominales en un 30-60 % de los casos, peritonitis secundaria en un 30-40 % e infecciones necrotizantes pancreáticas hasta en un 5-15 % (7, 36, 37). Esta es una de las formas más frecuentes de candidiasis en paciente crítico, a pesar de que se estima que existe un considerable subregistro de esta por ausencia de adecuados métodos diagnósticos, debido a que únicamente de 15-40 % de estos pacientes asocian hemocultivos positivos y a que la mayor parte de la literatura se enfoca principalmente en candidemia como la manifestación de la candidiasis invasiva (1, 6, 8, 38).

El subgrupo de pacientes con intervenciones abdominales presenta también ciertas particularidades microbiológicas. Existen reportes de estudios retrospectivos en donde se describe un aumento en la proporción de aislamientos de especies no-albicans, especialmente de *C. glabrata* y *C. parapsilosis*, respecto a pacientes no quirúrgicos, incluso siendo esta última la especie más frecuente en algunos reportes (23, 36, 37). Se ha demostrado una relación de aislamientos por *Candida* en líquido peritoneal y mortalidad en unidades de cuidados intensivos, pero sigue siendo un reto diferenciar la colonización (como marcador de severidad) de la infección y no se ha definido con evidencia de calidad que iniciar cobertura a todos estos pacientes mejore la sobrevida (39).

La asociación de *shock* séptico a esta entidad se da en aproximadamente el 20 % de los pacientes, pero ha habido reportes de hasta 65 % en algunos estudios retrospectivos y genera aumentos significativos de mortalidad hasta un 60 %, si no se inicia un tratamiento temprano y control de foco infeccioso (7, 40). Se ha descrito que en la candidiasis intraabdominal existe coinfección con bacterias en hasta dos tercios de los casos, principalmente del grupo de enterobacterias gram negativas o *Enterococcus spp.* (3, 7, 37).

Un estudio de casos y controles de un poco más de 100 pacientes multicéntrico europeo ha sido el más grande en indagar sobre factores de riesgo específicos para el desarrollo de candidiasis intraabdominal sin candidemia y se documentó una asociación entre el aumento del riesgo de esta patología con las perforaciones recurrentes, las fugas de la anastomosis, la presencia de drenos abdominales y el antecedente de haber recibido terapia antimicrobiana (antifúngico o antibiótico) por más de 7 días (41).

## **2.2 Sección 2. Patogénesis**

Los mecanismos involucrados en la aparición de candidiasis invasiva se han estudiado ampliamente. En general, estos factores se pueden agrupar dentro de alteraciones propias del hospedero, alteraciones del microbioma y los factores de virulencia asociados al patógeno (8, 9, 12).

### 2.2.1 Virulencia

La *Candida spp.* posee múltiples factores de virulencia que promueven la invasión, diseminación e implantación del hongo en múltiples sitios del hospedero, resumidos en la Figura 1. Dentro de ellos se encuentra la facultad de ser un organismo dimórfico capaz de pasar de una forma de levadura unicelular a una forma de hifas. La primera se relaciona normalmente a la colonización y diseminación, mientras que la segunda se ha vinculado al proceso de invasión de tejidos y evasión del sistema inmune (42). Este cambio en el comportamiento se relaciona a las diferencias que se presentan en las proteínas de membrana y adhesión entre ambas formas del hongo (8).

La facilidad para la adhesión a superficies biológicas e inertes facilitada por la presencia de adhesinas en la membrana celular es otro mecanismo por el que se aumenta la capacidad infecciosa de estas especies y brinda la capacidad de colonizar el ambiente hospitalario, facilitando brotes y transmisión horizontal como es el caso de la *C. auris*, gracias a la proteína factor colonizador de superficie 1 (Scf1) [8].

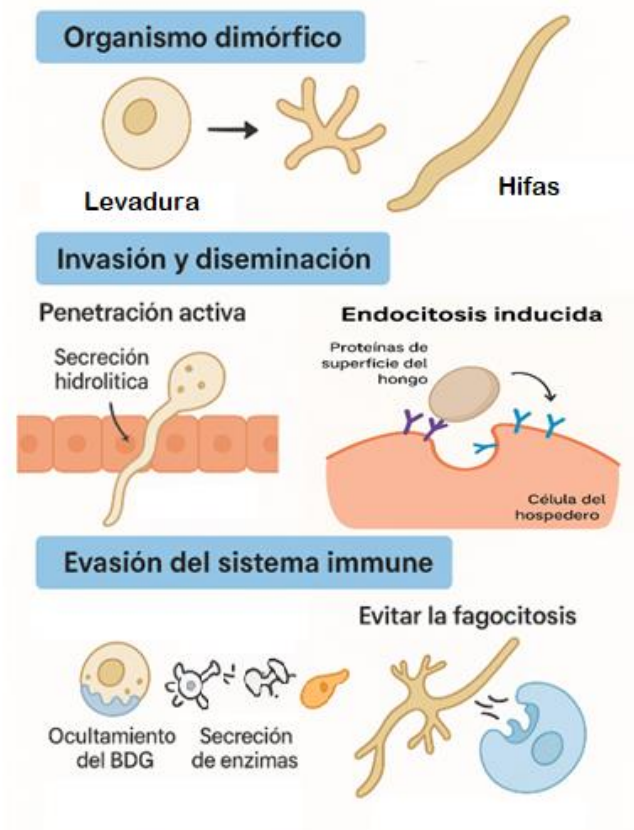
Para la invasión y diseminación a través del epitelio y endotelio existen dos mecanismos principales. La penetración activa se presenta predominantemente en intestino y depende de la secreción de enzimas hidrolíticas para la disrupción de las células epiteliales y sus uniones, la enzima más relevante se conoce como candidalisinina (8, 42). Por otra parte, la endocitosis inducida depende la interacción entre múltiples proteínas de superficie del hongo y las células del hospedero que permiten la endocitosis del microorganismo, este proceso se observa principalmente en el endotelio por interacciones con múltiples cadherinas y receptores (8).

Otro punto clave para la virulencia de esta especie es la evasión del sistema inmune. Existen múltiples estrategias utilizadas por esta levadura; se ha demostrado la capacidad de regular a la baja componentes de la pared celular como el Beta-D-Glucano (BDG) u otros patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), para evitar el reconocimiento por parte de células de la inmunidad; también, se ha identificado la secreción de enzimas como fosfolipasas, lipasas y proteasas para neutralizar proteínas como anticuerpos, lisozimas o factores del complemento y, por último, la *Candida spp.* tiene capacidad de evitar la

fagocitosis por neutralización del pH y transición a forma de hifa con ruptura del fagocito (8, 42).

**Figura 1** Factores de virulencia de *Candida spp.*

## Factores de virulencia de *Candida spp*



### 2.2.2 Respuesta hospedero

La respuesta inmune inicia con el reconocimiento por parte de cualquier fagocito de PAMP propios de *Candida spp.* Esto se da mediante receptores de lectina tipo C (CLR) y tipo Toll (TLR), los cuales actúan para generar una expansión de la respuesta mediante la producción de citoquinas que aumentan la capacidad fungicida mediada por fagocitos (8, 14). En este contexto se ha demostrado que una respuesta tipo M1 por parte de los macrófagos residentes se ha relacionado con el control de la invasión fúngica, mientras que

el tipo de respuesta tipo M2 se asocia con la persistencia de la infección y respuesta antiinflamatoria, existen citoquinas liberadas por distintas especies de *Candida* que predisponen a un fenotipo M2 como parte de las estrategias para evasión del sistema inmune (42).

Posterior a la identificación de la *Candida*, se inician distintas estrategias de eliminación dependientes de la forma del hongo. Para ambas es vital la participación de los neutrófilos como células efectoras finales, que generan actividad antimicrobiana y previenen la germinación por mecanismos oxidativos y no oxidativos, dentro de los que se encuentran la fagocitosis de formas levaduriformes y la NETosis y deprivación de nutrientes para la forma de hifas (8, 14, 42). Esta respuesta explica la neutropenia prolongada y enfermedades con disfunción en la función de polimorfonucleares como factores de riesgo significativos para la candidiasis invasiva (1, 42).

Para la respuesta adaptativa, las células dendríticas van a cumplir con su función de células presentadoras de antígenos y llevan a la activación de linfocitos T CD4 y CD8, además de contar con actividad fungicida por secreción de diversas citoquinas (8). Se va a iniciar una respuesta mediada por células T helper 1 (Th1), Th2 y Th17 con la subsecuente producción de interferón gamma (INF-gamma) y múltiples interleucinas (IL) específicas, lo que va a llevar a un aumento de la actividad antifúngica y activación de neutrófilos mediada principalmente por la respuesta Th17 y de la Th1 que involucra la activación adicional de macrófagos y monocitos (12, 14, 34, 42).

El desbalance de la respuesta del hospedero puede llegar a generar daños locales en distintos órganos o desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada que lleva a sepsis y *shock* séptico indistinguible de la causada por infecciones bacterianas (8, 14).

### **2.2.3 Persistencia de la infección**

Dentro de los factores que influyen en la persistencia de la infección se encuentra la capacidad de la *Candida spp.* de formación de biofilm en superficies artificiales, como dispositivos y catéteres intravasculares o urinarios, y biológicas (34). El biofilm consta de grupos de colonias de levaduras rodeadas por una matriz extracelular espesa y dentro de su

estructura se encuentran inicialmente formas levaduriformes que sufren transición a hifas e inician la producción de la matriz, dando estabilidad al sistema y permitiendo la liberación posterior de células de dispersión no adherentes que ingresan al torrente sanguíneo y pueden llevar a focos metastásicos de infección (8, 43).

La presencia de la matriz se ha asociado a una disminución de la capacidad de los antifúngicos para controlar la infección, debido a varios factores; hay un descenso en la penetración de los antimicrobianos, por lo que no logran ejercer su función de forma efectiva. También, se ha identificado dentro de las células en el biofilm una regulación al alza de mecanismos de resistencia y se producen células de persistencia, las cuales presentan múltiples mecanismos capaces de aumentar la tolerancia al tratamiento y estrés oxidativo generado por el sistema inmune y retomar la replicación, una vez que disminuye la respuesta inflamatoria o exposición a antimicrobianos (8, 14, 34, 44).

Existen alteraciones de la inmunidad dentro del biofilm, se ha demostrado fallo para la NETosis de neutrófilos con disminución en la producción de especies reactivas de oxígeno e impedimento para la migración de macrófagos por alteraciones del perfil de citoquinas dentro del microambiente celular (42). Todo esto enfatiza la necesidad de control del foco y retiro de materiales contaminados para obtener resultados favorables para el paciente.

Otras causas relacionadas con la persistencia se abordarán en distintas secciones de esta revisión como los cambios farmacocinéticos, abordados dentro de la sección de factores de riesgo y la presencia de resistencia que se abordará en el apartado de tratamiento.

### **2.3 Sección 3. Métodos diagnósticos en candidiasis invasiva**

La presentación clínica de la candidiasis invasiva es ampliamente variable, carece de signos y síntomas específicos y es dependiente de factores como el foco de la infección, el estado del paciente y comorbilidades entre otros (1, 6). Dentro del abanico de posibilidades, algunas de las manifestaciones relevantes para esta revisión son el deterioro clínico sin otra explicación y sin respuesta a cobertura antibiótica de amplio espectro, fiebre, *shock* séptico o persistencia de sintomatología abdominal en pacientes posquirúrgicos (2, 14). Debido a la

gran variabilidad de presentación, el diagnóstico de esta entidad es dependiente de pruebas de laboratorio (1, 6, 9, 14).

El *gold standard* para el diagnóstico definitivo de candidiasis invasiva es la obtención de un cultivo positivo por *Candida spp.* en sangre o un sitio estéril como líquido peritoneal y pleural o por confirmación histopatológica (1, 2, 8). Como se ha mencionado previamente, la presentación más frecuente y estudiada es la candidemia. Sin embargo, solamente entre 21-55 % de las candidiasis invasivas presentan hemocultivos positivos, por lo que se vuelve necesaria la obtención de muestras de sitios menos accesibles en gran cantidad de pacientes y se retrasa la identificación de esta patología (7, 12).

Sumado a lo anterior, los hemocultivos tienen la desventaja de que la media de duración de crecimiento para la mayoría de las especies de *Candida* es de entre 2 y 3 días en aproximadamente el 95 % de los casos, pero puede variar y llegar a requerir hasta 8 días para la positividad en casos de *C. glabrata* (14, 38). Esto repercute directamente en la mortalidad con reportes de que el retraso del inicio de cobertura de entre 12 y 24 horas puede llegar a duplicar el riesgo de resultados adversos en candidemia (45).

Dentro de la población relevante para este análisis, la otra forma más frecuente es la candidiasis intraabdominal. Ya se ha mencionado que es una entidad heterogénea con múltiples presentaciones, lo que ha dificultado criterios para su diagnóstico. Actualmente, se confirma por cultivos de líquido peritoneal, abscesos intraabdominales, bilis o tejido tomados durante una intervención en sala de operaciones o de un drenaje colocado dentro de las últimas 24 horas (14). Las muestras obtenidas más allá de las 24 h no se pueden interpretar como evidencia de infección, ya que podrían deberse únicamente a colonización y no son suficientes para indicar inicio de tratamiento (6, 8).

Siguiendo estas pautas, se ha descrito una sensibilidad relativamente baja de entre 30 y 60 % de los cultivos, con la desventaja adicional de requerir procedimientos invasivos para su obtención, lo que lleva a mayor retraso en la toma de estos (14). Se han realizado estudios de cohorte retrospectivos en donde se ha valorado el rol del estudio histopatológico en muestras de sala de operaciones para diferenciar colonización de infección y se ha enfatizado que sigue siendo una herramienta valiosa y fácilmente accesible en la mayoría de los escenarios (46).

Actualmente, los medios de cultivo con diferenciación de especies colorimétricos o la espectrometría de masas tipo desorción/ionización láser asistida por matriz con tiempo de vuelo (MALDI TOF) son el *gold standard* para la identificación de las especies en aislamientos por *Candida*, recomendadas por las últimas guías europeas (1). Sin embargo, en el día a día la identificación de especies se puede hacer por sistemas comerciales de identificación de levaduras (VITEK-2, BD-Phoenix, API20, MicroScan) o por MALDI-TOF (14). Esta diferenciación es relevante debido a que se predice la sensibilidad a antifúngicos a partir de la especie en la mayoría de los casos (8, 14), aunque con el aumento en las cepas con resistencia es posible que cada vez sea más necesario contar con pruebas de sensibilidad para dirigir la terapia (6).

Según se ha citado, existe una brecha significativa en cuanto a la capacidad diagnóstica para la candidiasis invasiva, lo que ha fomentado el interés por métodos adicionales al cultivo (47). Actualmente, la FDA ha aprobado cinco tecnologías para tratar de optimizar los tiempos y la precisión del diagnóstico de candidiasis invasiva. La primera es MALDI-TOF, la cual es un método poscultivo que identifica la especie por espectrometría de masas según una base de datos y puede dar resultados 15 minutos después de lograr el crecimiento del microorganismo puro en un medio especial. Al depender de un cultivo positivo no es capaz de reducir el tiempo hasta el diagnóstico, pero sí el de identificación de la especie en aproximadamente 1.5 días (6).

La segunda prueba es la tecnología de Hibridación In Situ Fluorescente de Ácido Nucleico Peptídico (PNA-FISH), que se puede realizar directamente en cultivos positivos sin necesidad de un aislamiento puro y permite identificar un número limitado de especies en los kits comerciales que se encuentran disponibles. Las principales desventajas son que también depende de un cultivo positivo, por lo que no reduce el tiempo al diagnóstico, y una cantidad muy limitada de especies identificables, dejando por fuera algunos patógenos relevantes (6).

La tercera es la prueba T2 *Candida*, que es dependiente de la reacción cadena de polimerasa (PCR) y, posteriormente, utiliza cambios en la señal T2 de resonancia magnética generada por nanopartículas para detectar la presencia de *Candida* en la muestra (24). Su ventaja es que se puede llevar a cabo en una muestra de sangre total tomada directamente al

mismo tiempo que los cultivos y no depender de la positividad de estos, lo cual puede reducir el tiempo diagnóstico a 3-4 horas y ha demostrado sensibilidad y especificidad de más del 90 % en estudios prospectivos (12, 14). Su alto valor predictivo negativo ha planteado la posibilidad de utilizarse en pacientes con alto riesgo para definir la necesidad de terapia profiláctica o destete temprano de terapia antifúngica empírica instaurada (19).

La desventaja es que únicamente reconoce una limitada cantidad de especies y los resultados se agrupan en parejas, lo que evita una identificación completamente certera. También, la necesidad de tecnología de resonancia magnética puede ser una limitante en la mayoría de los escenarios (6).

La cuarta prueba se refiere al panel Biofire FilmArray de primera y segunda generación. Ambos son métodos diagnósticos aplicables a hemocultivos positivos que, identifican una gran cantidad de gérmenes (8 bacterias gram positivas y 11 gram negativas, 3 genes de resistencia y 5 especies de *Candida*), por medio de múltiples PCR. En los de segunda generación se agregaron microorganismos adicionales incluida la *Candida auris*. Al igual que varias otras pruebas, dependen de la positividad del cultivo, lo que no disminuye el tiempo hasta el diagnóstico, pero, una vez que se corre la prueba, puede dar resultados de la especie en 1 h (6, 12, 14).

El sistema BioFire FilmArray ha demostrado tener una especificidad y sensibilidad de 99 % en estudios multicéntricos (6). Existen también múltiples kits comerciales de PCR que evidencian, en general, un acortamiento del tiempo de identificación e instauración de terapia antifúngica dirigida y sensibilidad y especificidad mayores a 90 % como grupo de pruebas en metaanálisis recientes. Sin embargo, no se han aprobado por falta de metodologías estandarizadas y validación multicéntrica (6, 48).

Por último, el Beta-D-Glucano (BDG) es un componente fundamental de la pared celular presente en la gran mayoría de hongos clínicamente significativos con la excepción de *Mucorales*, *Criptococo spp.* y *Blastomyces spp.*, por lo que puede considerarse una prueba pan fúngica para micosis invasivas (14, 24). Posterior a múltiples estudios, se ha definido un valor de corte de 80 pg/mL como el que obtiene mejor rendimiento clínico. En varios metaanálisis se ha determinado una sensibilidad y especificidad cercanas al 80 % (6). Se ha demostrado también una mejoría en cuando a su rendimiento clínico al utilizarse dos pruebas

positivas consecutivas para definir un verdadero positivo, con lo que se ha aumentado el valor predictivo negativo a 95 %, siendo de utilidad para suspender el tratamiento iniciado de forma empírica (12, 14, 49).

Su especificidad es una de sus desventajas, debido a las múltiples causas que se han descrito como posibles falsos positivos en candidiasis invasiva como el uso de membranas de celulosa en paciente con terapia dialítica, las infecciones invasivas por otras especies de hongos, la mucositis severa presente en pacientes con mayor riesgo de candidiasis, el uso de antibióticos betalactámicos con inhibidores de betalactamasa, que son frecuentes en infecciones intraabdominales, y el uso de productos como inmunoglobulinas intravenosas o soluciones de albúmina, que es usual en el contexto de cuidados intensivos (12, 14).

Otra desventaja es la disponibilidad de esta prueba en los distintos centros y la duración para ejecutarla y su correspondiente reporte, ya que no suele realizarse más de 1 o 2 veces por semana, al depender de bandejas de 96 muestras para correr el estudio (24, 47).

Una prueba adicional, no aprobada por la FDA, que se utiliza principalmente en Europa es la del antígeno manano y los anticuerpos antimanano. Con frecuencia, se utilizan en conjunto para mejorar sensibilidad y especificidad a 83 % y 86 %, respectivamente (6). Inicialmente se planteó como un método diagnóstico prometedor en población pediátrica y en infecciones en sistema nervioso central. Su rendimiento ha sido cuestionado por estudios prospectivos en otros escenarios como pacientes con infecciones intraabdominales, en donde demostró sensibilidad de 43 % y especificidad de 60 % (12, 47). De momento, se ha sugerido que disponga de un rol complementario con otras pruebas para mejorar su capacidad diagnóstica, especialmente en el contexto de poblaciones con inmunosupresión (38, 45).

Ante la ausencia de adecuadas pruebas diagnósticas rápidas, ha surgido en la práctica clínica la necesidad de desarrollar escalas de riesgo para definir qué pacientes se encuentran en mayor riesgo y se benefician con el uso de profilaxis o tratamiento empírico temprano sin confirmación diagnóstica (17).

Parte del problema con la mayoría de las escalas de riesgo es que se han desarrollado y validado en poblaciones unicéntricas, y en estudios multicéntricos han perdido sensibilidad y especificidad (14, 50). El análisis individual de cada una va más allá del objetivo de esta revisión, en la Tabla 3 se resumen las principales utilizadas en la práctica diaria junto con la

sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativos y positivos de cada una (14). Al tener un alto valor predictivo negativo, su principal uso es el reconocimiento de pacientes con bajo riesgo que probablemente no se beneficien de profilaxis o tratamiento empírico y para ayudar en la decisión de suspender tratamientos como parte de los programas de optimización del uso de antifúngicos (14).

**Tabla 3** Escalas de riesgo de uso frecuente en la actualidad

Escala	Factores riesgo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>Paphitou</b>	Hemodiálisis, NP, DM, antibióticos amplio espectro	40	91	4.8	98
<b>Candida Score</b>	NP, cirugía, colonización multifocal, sepsis severa	77	66	14	97
<b>Ostrosky-Zeichner</b>	Catéter intravenoso o exposición antibióticos + pancreatitis, cirugía mayor, NP, diálisis o inmunosupresión	34	90	10	97
<b>Ostrosky-Zeichner rev</b>	Catéter intravenoso, ventilación mecánica y exposición antibióticos + cirugía mayor, pancreatitis, NP, diálisis o inmunosupresión	50	83	10	97
<b>Hermesen</b>	Antibióticos amplio espectro, catéter intravenoso, NP, esteroides, cirugía abdominal, estancia hospitalaria	84	60	4.7	99

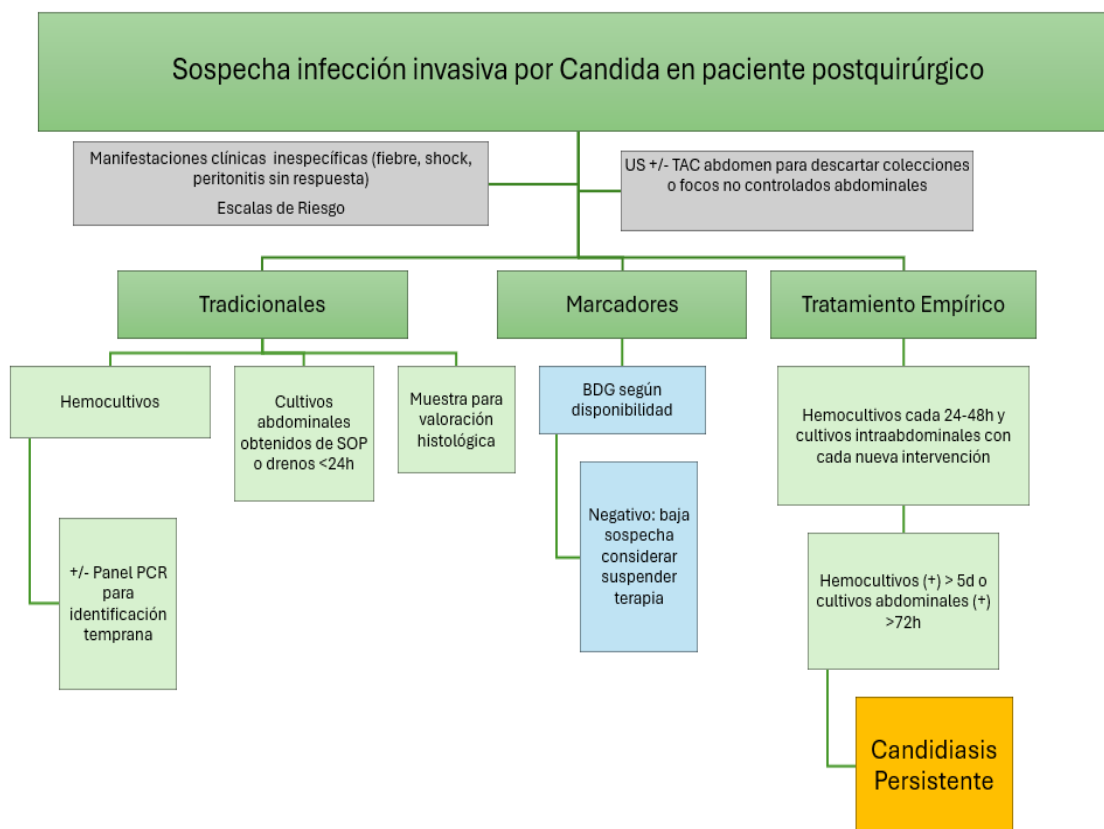
El diagnóstico certero y oportuno de la candidiasis invasiva es un campo en el cual todavía hay muchos vacíos por llenar y continua en desarrollo actualmente. A pesar de la disponibilidad de pruebas en la práctica diaria, existe mucha heterogeneidad en el abordaje diagnóstico. Esto es aún más evidente en escenarios como países en vías de desarrollo en donde los recursos son una limitante adicional para tomar en cuenta. En ese contexto se deberían hacer esfuerzos por encontrar pruebas diagnósticas en el punto de atención, simplificar el dictamen y desarrollar guías específicas compatible con la situación (8).

En Costa Rica, también existen diferencias considerables en cuanto a la práctica entre distintos centros hospitalarios, según la disponibilidad de cada uno y la experiencia clínica. Sin embargo, en la mayoría de los centros de salud se cuenta por lo menos con un laboratorio de microbiología y con la posibilidad de enviar muestras también para análisis histológico, por lo que se debería tratar de aprovechar al máximo estas modalidades convencionales.

Las otras dos pruebas que pueden ser más accesibles son el uso de tecnología PCR en paneles para hemocultivos con detección de algunas especies de *Candida* y el Beta-D-Glucano (BDG). En el contexto nacional, los tiempos para obtener los resultados de BDG suelen ser prolongados ante la poca disponibilidad y necesidad de traslado de la muestra, no obstante, sigue siendo una herramienta valiosa por su valor predictivo negativo y el alto porcentaje de pacientes en los que se inicia tratamiento empírico y podrían beneficiarse de su suspensión.

Ante la ausencia de las tecnologías más novedosas discutidas en esta revisión, resulta de vital importancia el apoyo en las herramientas para el cálculo de riesgo y los estudios de imágenes que sugieran complicaciones relacionadas con infecciones fúngicas invasivas (1). En la Figura 2 se propone un algoritmo diagnóstico con base en las recomendaciones de la literatura y ajustado a los recursos usualmente disponibles en el contexto de la medicina pública costarricense.

**Figura 2** Propuesta herramientas diagnósticas para candidiasis invasiva en Costa Rica



#### 2.4 Sección 4. Tratamiento antifúngico

Lo más importante en el tratamiento de candidiasis invasiva es la instauración de antifúngicos tempranamente y el control del foco. En múltiples estudios se ha evaluado la mortalidad con diferencias significativas hacia la baja con la instauración de tratamiento dentro de las primeras 72 horas de la toma del cultivo vs. posterior a este lapso (14).

Asimismo, se ha documentado una mejoría en la mortalidad y tiempo hasta aclaramiento de la infección en los pacientes en los que se controla el foco de forma temprana (37). Por este motivo, en las guías clínicas disponibles a la fecha se recomienda fuertemente la suspensión de catéteres intravasculares y el control quirúrgico o drenaje de abscesos o retiro de materiales y tejido contaminados lo antes posible (2, 8, 14, 16). Este último punto es de especial relevancia en el contexto de la candidiasis intraabdominal, en donde las

intervenciones quirúrgicas son clave para el éxito terapéutico y es necesaria una coordinación multidisciplinaria para optimizar el tiempo de drenaje de abscesos, descompresión de la vía biliar o reparaciones de fugas o perforaciones, sin lo cual el control de la infección es mucho menos probable (8).

Las recomendaciones respecto a la terapia farmacológica que se encuentran en la literatura provienen de múltiples estudios aleatorizados, observacionales y de recomendaciones de expertos (51). Sin embargo, en estos se documenta que hasta un 85 % de los pacientes se presentaron con candidemia y únicamente 15 % fueron formas invasivas sin documentación del patógeno en sangre; por consiguiente, gran parte de las recomendaciones para candidiasis invasiva sin candidemia han sido extrapolaciones (6).

A la hora de la selección de un tratamiento antifúngico se debe tomar en cuenta siempre la fuente de infección más probable, la presencia de focos no controlados, la severidad, las comorbilidades del paciente, la exposición reciente a antifúngicos y la microbiología y resistencia locales (6). A continuación, se expone la evidencia actual respecto a los principales grupos de antifúngicos utilizados en la actualidad y se resume en la Tabla 4.

#### **2.4.1 Equinocandinas**

Las equinocandinas más utilizadas en la actualidad son la caspofungina, anidulafungina y micafungina. Como familia son un grupo de lipopéptidos cíclicos que inhiben el complejo sintasa glucano transmembrana, lo que evita la formación de BDG y lleva a la muerte celular (14). Presentan una tasa de erradicación de 70-75 % en estudios aleatorizados y se consideran intercambiables entre sí en cuando a efectividad clínica, por lo que la selección suele relacionarse con comorbilidades y variables farmacocinéticas (6). Se ha demostrado su actividad fungicida en metaanálisis de estudios al azar en donde se obtuvo similar respuesta en eficacia comparado con anfotericina deoxicolato o liposomal y mayor que la de los azoles, pero con un perfil de efectos adversos mucho más favorable para las equinocandinas (52).

Un análisis de siete estudios aleatorizados ha identificado la terapia con equinocandinas como un predictor de supervivencia en pacientes con candidiasis invasiva (6, 14) y un metaanálisis reciente las ha señalado, en general, como el grupo con mejor efectividad y tolerabilidad dentro de los tres principales (53). De momento únicamente se cuenta con formulaciones parenterales, pero por su eficacia, tolerabilidad, pocas interacciones y el surgimiento creciente de resistencia a azoles se han convertido en la principal familia de antifúngicos para el tratamiento de la candidiasis invasiva (6).

#### 2.4.2 Triazoles

Los integrantes de esta familia utilizados para el tratamiento de candidiasis son el fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol. Su mecanismo de acción principal consiste en la inhibición de la enzima 14- $\alpha$ -demetilasa y el bloqueo de la síntesis de ergosterol, con acumulación de esteroides metilados y disrupción de la función de la membrana celular fúngica (35). Tienen en general una actividad similar *in vitro*. Se ha documentado menor actividad contra las especies *C. glabrata* y *C. krusei* que contra el resto (6). En general en ensayos clínicos comparativos han demostrado una eficacia similar a la de la anfotericina deoxicolato (53).

Dentro de las ventajas del fluconazol en este grupo se encuentra su adecuada penetración al sistema nervioso central, humor vitreo y sus concentraciones en orina elevadas comparadas con las séricas, lo que lo hace un agente de elección en las infecciones con dichos focos (1). También, cuenta con una biodisponibilidad oral que se acerca al 90 %, por lo que su principal rol en la terapéutica actual es como tratamiento de destete a completar tratamiento oral, una vez estabilizado el paciente.

En cuanto al voriconazol, de igual modo, es un agente efectivo, pero de momento su rol en la actualidad se centra en el destete a terapia oral en casos de *C. krusei* u otras especies con cepas resistentes a fluconazol, pero no otros triazoles. El resto de los integrantes de la familia han demostrado su actividad *in vitro*, sin embargo, actualmente no se cuenta con suficiente evidencia y estudios clínicos que recomienden su uso rutinario para el control y tratamiento de estas infecciones.

### 2.4.3 Polienos

En esta familia se encuentra la anfotericina B en todas sus formulaciones. Su mecanismo de acción consiste en la unión al ergosterol en la membrana celular y la generación de poros con alteraciones en la permeabilidad y muerte celular (54). Cuenta con actividad contra la gran mayoría de especies de *Candida* exceptuando *C. lusitaniae* y *C. auris* en alguna medida e históricamente se ha utilizado como tratamiento en casos de resistencia a fluconazol y equinocandinas (14).

La mayoría de los estudios iniciales de eficacia se realizaron con anfotericina deoxicolato, posteriormente se desarrollaron las formulaciones lipídicas y se ha encontrado que poseen el mismo espectro, pero por su mejor perfil de efectos adversos principalmente a nivel renal y de reacciones durante la infusión, se recomiendan de preferencia las formulaciones lipídicas (6, 54).

### 2.4.4 Flucitosina

La flucitosina es un antifúngico que presenta buena biodisponibilidad oral y excelente penetración a los tejidos. Su mecanismo de acción es que al ingresar a la célula fúngica es convertido a 5-Fluoracilo, lo cual es un compuesto tóxico que genera cambios metabólicos y lleva a muerte celular (54). Se desarrolla rápidamente resistencia en monoterapia, por lo que había caído en desuso, pero actualmente se ha encontrado un rol en su uso en terapia combinada con anfotericina B para el tratamiento de endocarditis o infecciones en sistema nervioso central (55).

Su uso para candidemia o infecciones abdominales persistentes o cepas resistentes de momento no se ha estudiado, si bien es una posible estrategia a futuro (55).

**Tabla 4** Antifúngicos frecuentes en la práctica clínica

<b>Droga</b>	<b>Dosis usual</b>	<b>Efectos adversos relevantes</b>
<b>Anidulafungina</b>	200 mg carga y luego 100 mg/d	Neutropenia 1 %, hipocalemia 3 %
<b>Caspofungina</b>	70 mg carga y luego 50 mg/d	Elevación transaminasas 14 %, eosinofilia 3 %,
<b>Micafungina</b>	100 mg/d	Náuseas 2.5 %, hiperbilirrubinemia 3 %
<b>Fluconazol</b>	800 mg carga (12 mg/kg) y luego 400 mg/d (6 mg/kg)	Hepatotoxicidad 4-20 %, cefalea 10 %, interacciones farmacológicas múltiples
<b>Voriconazol</b>	400 mg carga 2 dosis y luego 200 mg BID	Hepatotoxicidad 20 %, fotosensibilidad 1-20 %, interacciones farmacológicas múltiples
<b>Anfotericina B liposomal</b>	3-5 mg/kg/d	Nefrotoxicidad y alteraciones electrolíticas 15 %, reacciones infusión 23 %, anemia 10 %, hepatotoxicidad 10 %
<b>Anfotericina B deoxicolato</b>	0.5-0.7 mg/kg/d	Nefrotoxicidad y alteraciones electrolíticas 53 %, reacciones infusión 77 %, anemia 10 %, hepatotoxicidad 10 %

Durante muchos años estos cuatro grupos de antifúngicos fueron el único arsenal terapéutico contra la *Candida spp.*, esta situación ha cambiado en la última década con la investigación y aprobación de nuevas moléculas. A continuación, se discuten las principales de estas.

#### 2.4.5 Nuevos agentes

El isavuconazol es la molécula más nueva desarrollada dentro de los triazoles. Se le ha atribuido un amplio espectro antifúngico con disminución de toxicidad e interacciones con otras drogas comparado con otros medicamentos de este grupo. No logró demostrar la no inferioridad en cuanto a efectividad en un estudio fase 3 comparado con caspofungina, pero demostró una mortalidad por todas las causas y perfil de seguridad comparables (14).

La rezafungina es una nueva equinocandina que ha demostrado seguridad y no inferioridad respecto a otras moléculas de la misma familia en múltiples estudios (12, 56, 57). Esto ha llevado a su aprobación en el 2023 por la FDA para el tratamiento de la candidemia y la candidiasis invasiva sin otras opciones terapéuticas (58). Su particularidad es su larga vida media y estabilidad que permite la administración semanal, de ahí que es

ideal para el manejo de pacientes ambulatorios y su perfil de seguridad que permite el empleo con altas dosis y, aparentemente, favorece un aclaramiento precoz de candidemia (27, 57, 59, 60).

De igual forma, se ha descrito una penetración a tejidos más efectiva, lo cual ofrece la ventaja teórica de disminuir el surgimiento de resistencia trans-tratamiento (59, 61). Debido a su farmacocinética favorecedora, actualmente se están corriendo estudios para determinar su papel como posible profilaxis de micosis invasivas y tratamiento de infecciones persistentes o causadas por *C. auris* (59, 62).

El ibrexafungerb inhibe la BDG sintasa en un sitio de unión diferente a las equinocandinas, por lo que funciona en resistencia contra ellas por mutaciones FKS (29, 54). Además, se ha demostrado que mantiene su actividad en medios ácidos, por lo que podría resultar de utilidad en el tratamiento de abscesos (12, 14). Posee un espectro amplio contra la mayoría de las especies de *Candida* y, actualmente, su aprobación ha sido únicamente para candidiasis vulvovaginal, no obstante, hoy en día se encuentran efectuando estudios de fase 3 como terapia de salvamento en candidiasis refractaria, tratamiento de *C. auris* o como destete oral, que podrían brindar información en el futuro sobre el rol de este medicamento con el surgimiento de mayor resistencia (6).

El fosmanogepix es una molécula que inhibe la proteína fúngica Gwt1, que es necesaria para el anclaje de manoproteínas y BDG en la membrana y pared celulares (54). Dicha inhibición compromete la formación de la pared celular, biofilm y produce severo compromiso del crecimiento. Al ser Gwt1 una proteína altamente conservada, posee un amplio espectro contra *Candida spp.*, a excepción de *C. krusei*, incluso ante cepas multirresistentes (12, 54). Ha habido resultados positivos de esta terapia en dos estudios fase 2 para el tratamiento de candidiasis invasiva por cepas resistentes a fluconazol y el tratamiento de *C. auris* en una cohorte de pacientes en Sudáfrica, todavía están pendientes investigaciones con mayor peso para definir el posible rol de esta molécula en el futuro (6).

Las guías actuales de las sociedades americanas, australianas y europeas recomiendan al grupo de las equinocandinas como la primera línea de tratamiento para la mayor parte de los casos de candidiasis invasiva (1, 2, 16). Una terapia alternativa de primera línea es la administración de fluconazol, según el perfil de resistencia local y si el paciente cumple

criterios específicos como no encontrarse críticamente enfermo, bajo riesgo de mortalidad y baja sospecha de cepas con resistencia, esta recomendación se basa principalmente en estudios observacionales (8, 16).

Se recomienda el desescalamiento de la terapia a fluconazol oral o voriconazol en el caso de cepas no susceptibles a este primero, una vez que se logre estabilizar al paciente después de 3-5 días de terapia parenteral, si cumple con el requisito de un adecuado control de foco, aclaramiento de cultivos, no neutropénico y susceptibilidad confirmada a azoles (1). La duración total del tratamiento depende específicamente del sitio primario de infección, pero para candidemia se ha descrito 14 días posterior al primer hemocultivo negativo (1, 2).

Estas pautas se ofrecen con base en estudios observacionales y su grado de evidencia es subóptimo, por lo que en los últimos años se han realizado múltiples análisis comparativos evaluando ciclos más cortos de tratamiento para candidemia no complicada con resultados alentadores, lo cual podría generar cambios futuros en la práctica (51). En casos de candidiasis intraabdominal se recomienda, actualmente, la prolongación del tratamiento hasta resolución completa de síntomas de peritonitis y tener un adecuado control del foco con una duración mínima de 2 semanas (8).

En la literatura se describe el uso de tratamiento profiláctico (es decir, guiado por factores de riesgo), preventivo (por marcadores indirectos o colonización) y empírico (por deterioro clínico o fiebre en pacientes de riesgo) en pacientes sin confirmación microbiológica (24). El inicio de tratamiento en este grupo es un tema complejo que todavía se debate en la actualidad.

Por las limitaciones en sensibilidad y duración del diagnóstico en candidiasis invasiva, el inicio de terapia empírica es una de las indicaciones más frecuentes de antifúngicos en pacientes hospitalizados, especialmente en unidades de cuidado crítico (6). Algunos estudios recientes de cohorte, agregando antifúngicos a pacientes con infecciones intraabdominales nosocomiales en el contexto posquirúrgico, han demostrado beneficios marginales en cuanto a mortalidad, pero no se han podido generalizar y se encuentran pendientes los resultados de estudios aleatorizados para definir si existe beneficio de esta práctica (63).

No existen pautas descritas del momento ideal para iniciar la terapia, sin embargo, actualmente, suele ser en el contexto de un paciente con factores de riesgo, deterioro clínico no explicado por otra causa e idealmente marcadores sustitutos al cultivo positivos (6). En caso de que dichos marcadores sean negativos o no haya respuesta clínica inicial, se recomienda suspender la terapia en pocos días. De presentarse una adecuada respuesta o marcadores positivos, la duración exacta no se ha estudiado ni hay evidencia fuerte, pero se recomienda una duración similar a la utilizada en casos de candidiasis invasiva confirmada según el foco en sospecha (8).

El tratamiento profiláctico de elección en general es el fluconazol, aunque, en el presente, con el surgimiento de cepas resistentes se ha puesto en duda su efectividad y la necesidad de utilizar equinocandinas para este fin (1). Se ha descrito para pacientes con antecedente de cirugía abdominal y fugas de anastomosis o perforaciones recurrentes el uso de fluconazol como profilaxis y es recomendado en las guías (1, 2, 17). Respecto al uso en otros contextos de patología intraabdominal, como es el caso de pancreatitis severa con falla orgánica múltiple, la evidencia es menos robusta, aun así, se debería considerar (22). La duración de esta es un tema menos claro y se recomienda que se evalúe en cada caso según la respuesta clínica y estudios de apoyo (2, 22).

En cuanto al tratamiento preventivo, de momento no está recomendado por ninguna de las guías actuales (24).

Respecto al tratamiento de salvamento o segunda línea para enfermedad persistente, las guías recomiendan un cambio de la familia del antifúngico utilizado. Se propone el uso de anfotericina B en formulaciones lipídicas por encima de los azoles, por la preocupación del surgimiento de resistencia actual a ese grupo (1, 64). Además, se hace hincapié en la necesidad de una búsqueda exhaustiva de focos no controlados o causas del fallo a la terapia inicial.

A la fecha, no existe evidencia de obtener algún beneficio con la instauración de terapias combinadas de antifúngicos de forma rutinaria en pacientes con candidemia o candidiasis intraabdominal (8). Sin embargo, en casos individualizados, como enfermedad persistente por gérmenes resistente como *C. auris*, se ha descrito la combinación de equinocandinas con anfotericina B y se están estudiando otras combinaciones todavía en fase

preclínica (29, 65). La investigación respecto a nuevas combinaciones para manejo de infecciones relacionadas con el biofilm se está llevando a cabo, pero todavía no hay recomendaciones al respecto (43).

Los nuevos antifúngicos podrían ofrecer beneficios teóricos en este grupo de pacientes; la rezafungina ha demostrado tener una mayor actividad que el resto de equinocandinas en caso de mutaciones de FKS y una potencial actividad contra el biofilm, lo que la hace una terapia atractiva en casos refractarios; el ibrexafungerb, al tener un sitio de unión diferente a las equinocandinas en su enzima diana, ha demostrado menor resistencia cruzada y podría ser útil en infecciones por cepas resistentes; por último, el fosmanogepix, al contar con un mecanismo de acción completamente distinto a las drogas utilizadas actualmente, también ofrece una opción terapéutica en casos de pan drogo resistencia (61).

Si bien existen estas ventajas teóricas, todavía se encuentran pendientes estudios comparativos aleatorizados que demuestren su traslado a efectos clínicos beneficiosos para los pacientes con candidiasis persistente.

Como se ha mencionado previamente, la candidiasis intraabdominal es una forma altamente prevalente de candidiasis invasiva en pacientes posoperatorios, principalmente en contexto de unidades de cuidados intensivos. Este tipo de infección presenta varias peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas que predisponen a fallos en el tratamiento (66). Estos pacientes suelen tener un aumento del volumen de distribución secundario a importante fuga capilar e hipoalbuminemia secundaria al proceso inflamatorio lo que puede disminuir las concentraciones séricas a dosis usuales del fluconazol y equinocandinas (66).

La penetración del fluconazol a tejidos abdominales ha sido valorada y descrita como buena (> 50 %) en estudios pequeños, a diferencia de las equinocandinas en donde se han reportado valores de aprox. 30 % en estudios farmacocinéticos (66).

Debido a que la constante exposición a valores subterapéuticos intraabdominales puede servir como reservorio para el surgimiento de cepas resistentes, se recomienda el uso de dosis más altas a las usuales para el tratamiento de candidiasis intraabdominal, aunque dicha recomendación se basa únicamente en estudios farmacocinéticos y no hay evidencia de calidad sobre las repercusiones clínicas de esta práctica (64, 66). Las ventajas en cuanto

a penetración y comportamiento farmacocinético que ofrecen los nuevos antifúngicos como ibrexafungerp y rezafungina los hacen opciones muy prometedoras para el tratamiento de este tipo de infecciones en casos persistentes (61, 66).

#### 2.4.6 Mecanismos de resistencia

La resistencia a los antimicrobianos es uno de los principales problemas a lo que se enfrenta la medicina moderna y el caso de la *Candida spp.* no es una excepción. Como se ha mencionado a lo largo de esta revisión, es cada vez más prevalente el surgimiento de especies y cepas con resistencia a los antifúngicos (6, 7). Para efectos de este patógeno, se han definido los términos de multiresistencia como cepas sin susceptibilidad al grupo de los azoles y las equinocandinas, mientras que la panresistencia hace referencia a insensibilidad a las dos familias citadas previamente y a la anfotericina B (8, 67). A continuación, se describen brevemente los principales mecanismos de resistencia de las especies con mayor relevancia clínica y se resumen en la Tabla 5.

*C. albicans*: Se considera una especie multisensible con bajas tasas de resistencia. Sin embargo, en el contexto de exposición repetida a azoles, se ha descrito la sobreexpresión del gen ERG11 que codifica para la 14- $\alpha$ -demetilasa, que es el sitio diana de los azoles y de genes relacionados con bombas de eflujo principalmente las de tipo MDR1, CDR1 y CDR2, lo que le confiere resistencia a azoles (8, 12, 35).

Otro fenómeno que se ha observado en esta especie es la tolerancia a los azoles en donde puede haber crecimiento *in vitro* a pesar de concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI), se desconoce de momento la relevancia de esto en la eficacia del tratamiento, pero es otra posible causa de fallos terapéuticos (68). Como se ha descrito previamente la resistencia a otros grupos es muy infrecuente.

*C. glabrata*: Posee de base una mayor CMI al grupo de los azoles, por lo que su sensibilidad en algunos casos puede depender de la dosis. Además, tiene la capacidad de desarrollar resistencia inducida a los azoles por sobreexpresión de bombas de eflujo tipo CDR1 y CDR2. Por su fenotipo con alta tasa de mutaciones a nivel genético, está especialmente predispuesta a adquirir resistencia a múltiples drogas (8, 12). Dentro de las descritas para evitar la función

adecuada de las equinocandinas se encuentran las mutaciones en genes FKS1 y FKS2, que codifican la BDG sintasa y disminuyen la afinidad de este agente por su sitio diana (18, 35).

*C. parapsilosis*: Presenta cambios en el gen FKS1, lo cual genera de base una CMI más alta para las equinocandinas que el resto de las especies. Sin embargo, a la fecha, estos cambios no han demostrado relevancia en el comportamiento *in vivo* y esa familia de antifúngicos sigue siendo la primera línea de tratamiento para este germen. Cada vez se reportan más casos de resistencia azoles en brotes por esta especie, el mecanismo detrás parece ser cepas endémicas en ciertas zonas con mutaciones en el gen ERG11 (8, 12, 69).

*C. Krusei*: Es una especie intrínsecamente resistente al fluconazol por cambios asociados al gen ERG11, pero, a pesar de ello mantiene, en general, sensibilidad al resto de medicamentos del grupo de los triazoles. Presenta también menor susceptibilidad a la anfotericina B, por lo que el tratamiento con dicho fármaco suele requerir dosis por encima de las utilizadas usualmente. De momento no se describe resistencia a las equinocandinas con frecuencia en esta especie (8, 12).

*C. auris*: Ha surgido como un germen relevante a nivel mundial, por su alta tasa de resistencia y predisposición a brotes. Presenta resistencia a fluconazol por mutaciones asociadas a ERG11 y sobreexpresión de bombas de eflujo en hasta un 90 % de los casos (30). Mas allá de esto, posee, además, en hasta un tercio de los casos multirresistencia y pan resistencia (8, 12).

El mecanismo exacto de resistencia a la anfotericina B no se ha definido claramente, pero parece relacionarse con cambios en la conformación de la membrana, generando menor cantidad de ergosterol y esteroides diferentes por otras vías, lo que disminuye los sitios para la acción de este fármaco (55). El desarrollo de resistencia a equinocandinas en esta especie parece estar relacionado con mutaciones en el gen FKS1 (33). Por otra parte, la tendencia de esta especie a la formación de biofilm y todos los cambios farmacocinéticos asociados a este también juega un papel en la dificultad para su erradicación (30).

**Tabla 5** Mecanismos de resistencia en especies frecuentes de *Candida*

Especie	Fluconazol	Equinocandinas	Anfotericina B	Comentarios
<i>C. albicans</i>	Bombas eflujo (MDR1, CDR1 y CDR2) + Sobreexpresión ERG11	N/A	N/A	-
<i>C. glabrata</i>	Bombas eflujo CDR1 y CDR2	Mutaciones FKS1 y FKS2	N/A	Fenotipos con alta tasa de mutación
<i>C. parapsilosis</i>	Mutaciones ERG11	Mutaciones FKS1	N/A	Las mutaciones en FKS1 no han demostrado repercusiones clínicas
<i>C. krusei</i>	Mutaciones ERG11	N/A	Alteraciones en composición de la pared celular con disminución de ergosterol	-
<i>C. auris</i>	Mutaciones ERG11 y bombas de eflujo	Mutaciones FKS1	Alteraciones en composición de la pared celular con disminución de ergosterol	-

## 2.5 Sección 5. Recomendaciones de tratamiento en el contexto de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS)

Tal como se refirió previamente, las prácticas clínicas alrededor del mundo respecto al tratamiento de candidiasis invasiva son marcadamente heterogéneas y esto aplica aún más para la candidiasis invasiva persistente (7). En la actualidad, existen muchos retos con el surgimiento de cada vez mayor resistencia y una cantidad de tratamientos muy limitada para esta patología (17). La escasez de un arsenal terapéutico apropiado se vuelve más evidente

en el contexto de la seguridad social de nuestro país, en donde por razones fármaco-económicas existe una restricción adicional.

Es utópico lograr seguir al pie de la letra las recomendaciones de guías europeas o americanas en donde se dispone de las terapias más novedosas o esperar que en un futuro cercano se cuente con las moléculas de última generación para el manejo de esta infección. Este panorama enfatiza la relevancia de conocer ampliamente los fármacos que se encuentran a disposición y tener claras las estrategias adicionales por implementar en este escenario.

Los fármacos disponibles para el uso diario son el fluconazol y anfotericina B deoxicolato, además de la caspofungina, anidulafungina, anfotericina B liposomal y voriconazol, en ciertas circunstancias de manejos multidisciplinarios con especialistas en infectología. Por esta razón, es especialmente fundamental la integración temprana y comunicación asertiva con servicios de infectología para el manejo de la candidiasis invasiva en nuestro medio. A pesar de las limitaciones, se cuenta por lo menos con un fármaco de cada grupo de tratamiento, por lo cual se pueden seguir, en cierta medida, las recomendaciones internacionales de las guías discutidas hasta ahora (1, 2).

Por disponibilidad, es posible utilizar el grupo de los azoles como primera línea en casos en los que no se trate de un paciente crítico. De momento no existen datos epidemiológicos que refieran patrones de resistencia local, por lo que esta práctica podría conllevar riesgo de fallo terapéutico, dadas las tendencias mencionadas a nivel mundial y del continente (15).

Asimismo, se cuenta con formulaciones orales de fluconazol para valorar la posibilidad de traslape a terapia oral, una vez que se cumplan los criterios previamente descritos, según lo recomendado por las guías (1, 2).

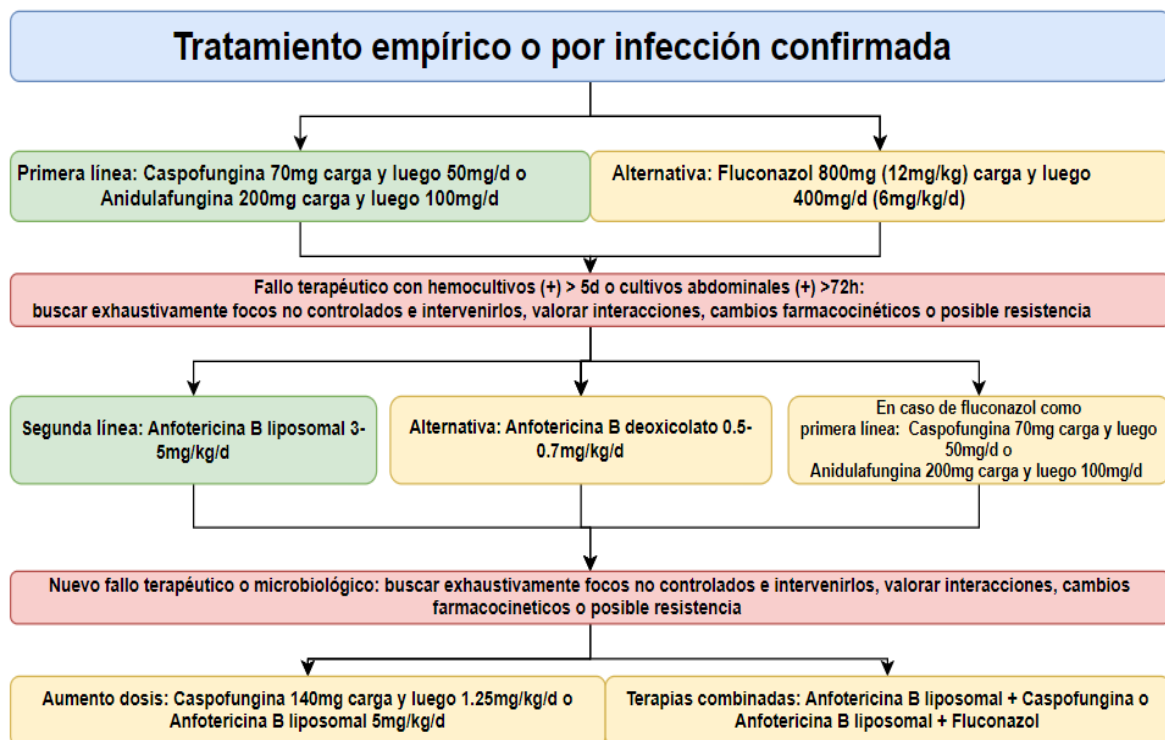
Para los contextos de persistencia de la infección, se cuenta con agentes del grupo de los polienos indicados como terapia de segunda línea. Se preferiría, en caso de tener acceso a la formulación liposomal, pero se puede utilizar, por disponibilidad, la anfotericina B deoxicolato con vigilancia a posibles efectos adversos (1). Sin embargo, quizás una de las intervenciones de mayor peso en estos pacientes es la búsqueda exhaustiva de focos no controlados y el abordaje de estos de una forma multidisciplinaria, para disminuir la carga fúngica y obtener mejores resultados (37). Además, se debe tomar en cuenta las posibles

interacciones o alteraciones farmacocinéticas, discutidas previamente, para tratar de optimizarlas y evitar factores adicionales que predispongan a fallos en el tratamiento (66). Esto tomando en cuenta que la exposición a antifúngicos de pacientes con biofilm o dosis subterapéuticas de medicamentos incrementa el riesgo de resistencia, que en el futuro derive en un problema de salud pública para un país sin acceso a todas las terapias disponibles (67).

En caso de que no haya respuesta a la segunda línea, en general, hay poca información a nivel mundial de los pasos por seguir. Con base en la evidencia disponible, se recomendaría en esos casos el uso de dosis más elevadas de los antifúngicos convencionales o terapias combinadas que en nuestro medio se podría recurrir a la combinación de anfotericina B con equinocandinas idealmente o, en su defecto, de anfotericina B con fluconazol, que son las dos combinaciones que más se han estudiado a la fecha (65, 66).

En la Figura 3. se resumen las recomendaciones según la evidencia actual para el tratamiento de candidiasis invasiva en el contexto de la limitación de recursos en la CCSS.

**Figura 3** Tratamiento candidiasis invasiva según recomendaciones en contexto CCSS



Nota: Verde, recomendaciones en guías internacionales; amarillo, recomendaciones fuera de las guías internacionales.

## CAPÍTULO III METODOLOGÍA

El presente trabajo se realizó como una revisión narrativa de la literatura no metaanalítica, con el objetivo de recopilar y analizar la evidencia relevante y de calidad que respondiera a los objetivos planteados. Posteriormente, se procedió a complementar la literatura obtenida con citas destacadas que se encontraron en artículos no identificados en la búsqueda inicial.

### 3.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en la base de datos PubMed. Para guiarla, se realizó con apoyo del uso de la base de términos médicos MeSH.

Los términos de búsqueda en la base MeSH fueron Candidiasis, Candidiasis Invasive OR Candida Infection OR Candida Spp. OR Candidiasis Invasive, Invasive Fungal Infection OR Invasive Mycoses OR disseminated Fungal Infection, Antifungal Agents, Antifungal Therapy OR fluconazole OR echinocandines OR amphotericin B

Además, se utilizaron los siguientes modificadores en la búsqueda en MeSH: Candidiasis/diagnosis OR Candidiasis/drug therapy OR Candidiasis/epidemiology OR Candidiasis/microbiology OR Candidiasis/physiopathology OR Candidiasis/prevention and control OR Candidiasis/surgery OR Candidiasis/therapy AND Antifungal agents/administration and dosage OR Antifungal agents/pharmacology OR Antifungal agents/therapeutic use.

Finalmente, se efectuó una búsqueda estructurada en PubMed combinando tanto términos MeSH como palabras clave libres con agrupación temática por términos relacionados. La estrategia de búsqueda se resume en la Tabla 6.

**Tabla 6** Estrategia de búsqueda de información

1. Candidiasis, Invasive (MeSH)
2. Candidemia OR Candida Infection OR Candida Spp. OR Candidiasis Invasive OR Invasive Fungal Infection OR Invasive Mycoses OR disseminated Fungal Infection
3. “diagnosis” OR “drug therapy” OR “epidemiology” OR “microbiology” OR “physiopathology” OR “prevention and control” OR “surgery” OR “therapy”
4. #1 OR #2
5. #4 AND #3
6. Antifungal Therapy (MeSH)
7. Antifungal Therapy OR fluconazole OR echinocandines OR amphotericin B
8. “administration and dosage” OR “pharmacology” OR “therapeutic use”
9. #6 OR #7
10. #9 AND #8
11. #5 AND #10

### 3.2 Criterios de inclusión y exclusión

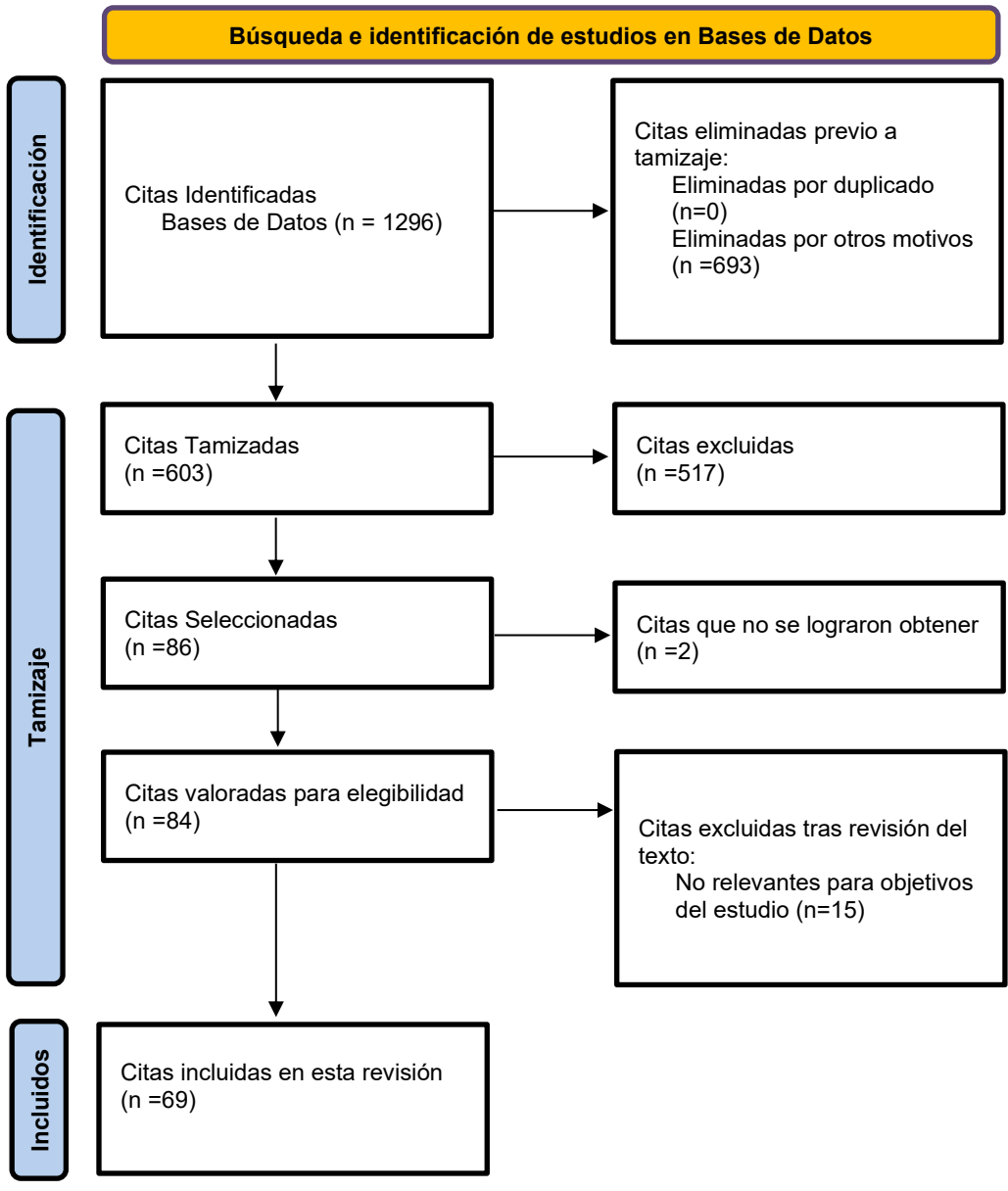
Se utilizaron filtros para incluir únicamente artículos en idioma inglés o español publicados entre el año 2015 y el 2025.

Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas en donde se abordó el tema de esta revisión.

Se excluyeron estudios en poblaciones pediátricas, reportes de casos individuales o investigaciones que no incluyeran información relevante sobre el tema de revisión, una vez analizado el artículo.

Según lo anterior, la evidencia se analizó siguiendo una metodología mixta de los postulados PRISMA (ver Figura 4).

Figura 4 *Flujograma PRISMA*



En la Tabla 7 se muestran los estudios incluidos en la revisión, clasificados en cuanto a nivel de evidencia y grado de recomendación según el Centro de Medicina Basada en Evidencia de la Universidad de Oxford. Para establecer la calidad de la evidencia, se evaluó la de los metaanálisis con base en la heterogeneidad y en si incluyeron únicamente estudios controlados aleatorizados o no aleatorizados. La calidad de los ensayos clínicos controlados y no controlados se evaluó con la escala de Jadad.

**Tabla 7** Niveles de evidencia y grado de recomendación de los estudios incluidos en la revisión

GRADO DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	TIPO DE ESTUDIO	NÚMERO ESTUDIOS INCLUIDOS
A	1 A	Metaanálisis de estudios controlados aleatorizados	2
	1 B	Estudios controlados aleatorizados con buena calidad	2
B	2 A	Metaanálisis de estudios de cohorte	2
	2 B	Estudios controlados aleatorizados de baja calidad o estudio de cohorte único	16
	3 A	Metaanálisis de estudios de casos y controles	0
	3 B	Estudio de casos y controles	0
C	4	Series de casos, estudios de cohorte/ casos y controles de mala calidad	2
D	5	Opiniones de expertos, revisiones sistemáticas no metaanalíticas, guías clínicas, libros y manuales	46

## CAPÍTULO IV CONCLUSIONES

La enfermedad invasiva por *Candida spp.* representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados, particularmente en aquellos con antecedentes de cirugía abdominal. Es una condición cada vez más prevalente y ha sufrido cambios en su comportamiento microbiológico con la presencia de mayores índices de resistencia cada vez, por lo que existen aspectos clave de mejora que todavía no han sido dilucidados a la fecha con la evidencia actual y que representen un reto futuro en esta enfermedad.

Se reafirma que los pacientes posquirúrgicos abdominales constituyen un grupo con alto riesgo de desarrollar candidiasis invasiva y formas persistentes de esta. Mas allá de los factores usualmente descritos para candidiasis, la exposición prolongada a antimicrobianos, la inmunosupresión, la presencia de drenos abdominales y, principalmente, la falla para el control del foco infeccioso fueron comúnmente asociados con la persistencia de la infección.

Se evidenció que la combinación de herramientas clínicas, microbiológicas, histopatológicas e imagenológicas es fundamental para el diagnóstico acertado de esta infección. Sin embargo, aún existe una considerable limitación en la disponibilidad de métodos diagnósticos rápidos y específicos, lo que justifica la implementación de escalas de riesgo y el uso racional de biomarcadores como el Beta-D-Glucano (BDG) para guiar decisiones terapéuticas al pie del paciente.

Respecto al tratamiento, las equinocandinas continúan siendo la primera línea de elección para la mayoría de los casos, seguidas por la anfotericina B liposomal como alternativa en infecciones persistentes o refractarias. Sin embargo, es evidente que en el paciente posquirúrgico estos agentes quedan muy lejos de ser ideales y se debe seguir investigando posibles blancos terapéuticos. La evidencia también respalda la importancia del control del foco infeccioso, la retirada temprana de dispositivos contaminados y la optimización de factores farmacocinéticos como pilares fundamentales en el manejo exitoso.

Durante esta revisión se ha hecho evidente la necesidad de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos a través de guías clínicas en la candidiasis invasiva persistente, principalmente la forma no candidémica. De igual forma, se debe fomentar la investigación de esta entidad con estudios que validen el uso de nuevas terapias en casos de candidiasis

con o sin persistencia, para intentar disminuir los índices de mortalidad que todavía se mantienen inaceptablemente elevados.

En el contexto nacional, el primer paso que debe darse es el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica y el registro sistemático de los casos de candidiasis invasiva, a fin de describir los patrones de comportamiento microbiológico y de resistencia propios, ya que esta información es indispensable para desarrollar abordajes apropiados de tratamientos empíricos.

Asimismo, se debe intentar homogeneizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la candidiasis dentro de la CCSS mediante guías y protocolos de manejo, ya que las limitaciones de acceso a las terapias de última generación son una realidad, por lo que se deben fortalecer las estrategias de manejo multidisciplinario del paciente, priorizando la identificación temprana, la elección adecuada del antifúngico según la condición clínica y la intervención oportuna sobre los focos infecciosos. En un contexto de escasos recursos es necesario apoyarse en las alternativas con las que se cuenta tales como los estudios radiológicos, las escalas de riesgo clínico, el BDG como marcador pan fúngico y la histopatología, para agilizar la identificación de estos pacientes.

Por último, la candidiasis invasiva persistente presenta una enorme cantidad de retos para la medicina moderna; no obstante, a su vez, tanto en el contexto nacional como internacional, representa una cantidad similar de oportunidades para mejora a través de la investigación clínica, por lo que es una práctica que se debe fomentar para obtener respuestas en el corto y mediano plazo a las interrogantes que se han encontrado durante esta revisión.

### Referencias bibliográficas

1. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, Chen SCA, Groll AH, Kurzai O, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis* 2025;25(5):280-293. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00749-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00749-7/fulltext)
2. 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.
3. Aguilar G, Delgado C, Corrales I, Izquierdo A, Gracia E, Moreno T, et al. Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study. *BMC Res Notes*. 2015 Sep 29;8:491. doi: 10.1186/s13104-015-1458-4.
4. Parambath S, Dao A, Kim HY, Zawahir S, Izquierdo AA, Tacconelli E, et al. *Candida albicans*—A systematic review to inform the World Health Organization Fungal Priority Pathogens List. *Med Mycol*. el 1 de junio de 2024;62(6).
5. World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action 2022. 2022.
6. Schroeder JA, Wilson CM, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2025 Mar;39(1):93-119. doi: 10.1016/j.idc.2024.11.007.
7. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jan 1;73(suppl\_1):i4-i13. doi: 10.1093/jac/dkx444.
8. Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, Thompson GR, Ostrosky-Zeichner L, Govrins MA. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 10, 20 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00503-3>
9. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18026 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.

10. Ala-Houhala M, Anttila VJ. Persistent vs non-persistent candidaemia in adult patients in 2007-2016: A retrospective cohort study. *Mycoses*. 2020 Jun;63(6):617-624. doi: 10.1111/myc.13085. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32274866.
11. Lin KY, Chen PY, Chuang YC, Wang JT, Sun HY, Sheng WH, et al. Effectiveness of echinocandins versus fluconazole for treatment of persistent candidemia: A time-dependent analysis. *J Infect*. 2018 Sep;77(3):242-248. doi: 10.1016/j.jinf.2018.05.011.
12. Bays DJ, Jenkins EN, Lyman M, Chiller T, Strong N, Ostrosky-Zeichner L, Hoenigl M, Pappas PG, Thompson Iii GR. Epidemiology of Invasive Candidiasis. *Clin Epidemiol*. 2024 28;16:549-566. doi: 10.2147/CLEP.S459600.
13. Kidd SE, Abdolrasouli A, Hagen F. Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Jan 7;10(1):ofac559. doi: 10.1093/ofid/ofac559
14. González-Lara MF, Ostrosky-Zeichner L. Invasive Candidiasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(1):3–12. doi: 10.1055/s-0040-1701215
15. Riera FO, Caeiro JP, Angiolini SC, Vigezzi C, Rodriguez E, Icely PA, et al. Invasive Candidiasis: Update and Current Challenges in the Management of This Mycosis in South America. Vol. 11, *Antibiotics*. MDPI; 2022.
16. Keighley C, Cooley L, Morris AJ, Ritchie D, Clark JE, Boan P, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021. *Intern Med J*. 2021;51(S7):89–117.
17. Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P, García-Vidal C, Pagotto A, Gonçalves-Bradley DC, et al. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations. Vol. 78, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press; 2023. p. 1569–85.
18. Szekely J, Rakchang W, Rattanaphan P, Kositpantawong N. Fluconazole and echinocandin resistance of *Candida* species in invasive candidiasis at a university hospital during pre-COVID-19 and the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Infect*. el 25 de agosto de 2023;151.
19. Oliva A, De Rosa FG, Mikulska M, Pea F, Sanguinetti M, Tascini C, et al. Invasive *Candida* infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role

- of rezafungin. Vol. 21, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 957–75.
20. Li YT, Wang YC, Yang SF, Law YY, Shiu BH, Chen TA, et al. Risk factors and prognoses of invasive *Candida* infection in surgical critical ill patients with perforated peptic ulcer. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. el 1 de agosto de 2022;55(4):740–8.
  21. Wolfgruber S, Sedik S, Klingspor L, Tortorano A, Gow NAR, Lagrou K, et al. Insights from Three Pan-European Multicentre Studies on Invasive *Candida* Infections and Outlook to ECMM *Candida* IV. *Mycopathologia*. 2024 Aug 1;189(4):70. doi: 10.1007/s11046-024-00871-0.
  22. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. Vol. 35, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 1027–53.
  23. Zhang W, Song X, Wu H, Zheng R. Epidemiology, species distribution, and predictive factors for mortality of candidemia in adult surgical patients. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1).
  24. Azim A, Ahmed A. Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review. Vol. 14, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media SA; 2024.
  25. Abe M, Kinjo Y, Koshikawa T, Miyazaki Y. Basic Research on *Candida* Species: Disease Mechanism, Virulence, and Relationship with Environmental Factors. *Med Mycol J*. 2024;65(3):67-74. doi: 10.3314/mmj.24.006.
  26. Alenazy H, Alghamdi A, Pinto R, Daneman N. *Candida* colonization as a predictor of invasive candidiasis in non-neutropenic ICU patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;102:357–62.
  27. Bassetti M, Stewart A, Bartalucci C, Vena A, Giacobbe DR, Roberts J. Rezafungin acetate for the treatment of candidemia and invasive candidiasis: a pharmacokinetic evaluation. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Taylor and Francis Ltd.; 2024.
  28. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. En: *Chest*. Elsevier Inc.; 2022. p. 345–55.

29. Eix EF, Nett JE. *Candida auris*: Epidemiology and Antifungal Strategy. Vol. 76, Annual Review of Medicine. Annual Reviews Inc.; 2025. p. 57–67.
30. Preda M, Chivu RD, Ditu LM, Popescu O, Manolescu LSC. Pathogenesis, Prophylaxis, and Treatment of *Candida auris*. Vol. 12, Biomedicines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
31. Rossato L, Simionatto S, Serafini MR, Alves IA. New Technologies to Diagnose and Treat a Multidrug-Resistant *Candida auris*: A Patent Review. Vol. 187, Mycopathologia. Springer Science and Business Media B.V.; 2022. p. 535–46.
32. Nascimento T, Inácio J, Guerreiro D, Diaz P, Patrício P, Proença L, et al. Enhancing ICU *Candida* spp. surveillance: a cost-effective approach focused on *Candida auris* detection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Nov 1;14:1463456. doi: 10.3389/fcimb.2024.1463456.
33. Hata DJ, Humphries R, Lockhart SR. An emerging yeast pathogen posing distinct challenges for laboratory diagnostics, treatment, and infection prevention. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020;144(1), p. 107-114.
34. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and Invasive Candidiasis. Vol. 35, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2021. p. 389–413.
35. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: Mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015;58(S2):2–13.
36. Ulrych J, Adámková V, Matek J, Komarc M, Frýba V, Schmidt D, Koželský P, Studená A, Bříza J, Krška Z. Intra-abdominal candidiasis in surgical intensive care unit - epidemiology characteristics and trends. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2020 Spring;69(2):57-63.
37. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL, Nguyen MH. Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. *PLoS One*. 2016 Apr 28;11(4):e0153247. doi: 10.1371/journal.pone.0153247.
38. Sedik S, Wolfgruber S, Hoenigl M, Kriegl L. Diagnosing fungal infections in clinical practice: a narrative review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2024 Nov;22(11):935-949. doi: 10.1080/14787210.2024.2403017.

39. Occhionorelli S, Zese M, Cultrera R, Lacavalla D, Albanese M, Vasquez G. Open Abdomen Management and *Candida* Infections: A Very Likely Link. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5187620. doi: 10.1155/2017/5187620.
40. Maseda E, Rodríguez-Manzanaque M, Dominguez D, González-Serrano M, Mouriz L, Álvarez-Escudero J, Ojeda N, Sánchez-Zamora P, Granizo JJ, Giménez MJ; Peri-Operative Infection Working Group of the Spanish Society of Anesthesiology and Critical Care (GTIPO-SEDAR). Intraabdominal candidiasis in surgical ICU patients treated with anidulafungin: A multicenter retrospective study. *Rev Esp Quimioter*. 2016 Feb;29(1):32-9.
41. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M, et al. Risk Factors for Intra-Abdominal Candidiasis in Intensive Care Units: Results from EUCANDICU Study. *Infect Dis Ther*. 2022 Apr;11(2):827-840. doi: 10.1007/s40121-021-00585-6.
42. Pathakumari B, Liang G, Liu W. Immune defence to invasive fungal infections: A comprehensive review. Vol. 130, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2020.
43. Tits J, Cammue BPA, Thevissen K. Combination therapy to treat fungal biofilm-based infections. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 23;21(22):8873. doi: 10.3390/ijms21228873.
44. Sharma K, Parmanu PK, Sharma M. Mechanisms of antifungal resistance and developments in alternative strategies to combat *Candida albicans* infection. *Arch Microbiol*. 2024;206(3):95. <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03824-1>.
45. Díez A, Carrano G, Bregón-Villahoz M, Cuétara MS, García-Ruiz JC, Fernandez-de-Larrinoa I, et al. Biomarkers for the diagnosis of invasive candidiasis in immunocompetent and immunocompromised patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Nov;101(3):115509. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115509.
46. Rodolico V, Di Carlo P, Gulotta G, D'Arpa F, Salamone G, Cocorullo G, et al. Intra-abdominal *Candida* spp infection in acute abdomen in a quality assurance (QA)-certified academic setting. *J Clin Pathol*. el 1 de julio de 2017;70(7):579–83.
47. 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.

48. Posadas-Cantera S, Mehrbarzin N, Wetzel S, Goelz H, Kousoulas L, Utzolino S, et al. Enhancing ascitic fungal infection diagnosis through next-generation sequencing: a pilot study in surgical ICU patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14.
49. Kritikos A, Poissy J, Poissy J, Croxatto A, Bochud PY, Pagani JL, et al. Impact of the beta-glucan test on management of intensive care unit patients at risk for invasive candidiasis. *J Clin Microbiol.* el 1 de junio de 2020;58(6).
50. Rauseo AM, Aljorayid A, Olsen MA, Larson L, Lipsey KL, Powderly WG, et al. Clinical predictive models of invasive *Candida* infection: A systematic literature review. Vol. 59, *Medical Mycology.* Oxford University Press; 2021. p. 1053–67.
51. Gressens SB, Rouzaud C, Lamoth F, Calandra T, Lanternier F, Lortholary O. Duration of systemic antifungal therapy for patients with invasive fungal diseases: A reassessment. Vol. 103, *Molecular Aspects of Medicine.* Elsevier Ltd; 2025.
52. Tashiro S, Osa S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, et al. Echinocandins versus non-echinocandins for the treatment of invasive candidiasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2020;26(11):1164–76.
53. Domingos EL, Vilhena RO, Santos JMMF, Fachi MM, Böger B, Adam LM, et al. Comparative efficacy and safety of systemic antifungal agents for candidemia: a systematic review with network meta-analysis and multicriteria acceptability analyses. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60(2).
54. Hoenigl M, Sprute R, Arastehfar A, Perfect JR, Lass-Flörl C, Bellmann R, et al. Invasive candidiasis: investigational drugs in the clinical development pipeline and mechanisms of action. Vol. 31, *Expert Opinion on Investigational Drugs.* Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 795–812.
55. Murphy SE, Bicanic T. Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches in Invasive Candidiasis. Vol. 11, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* Frontiers Media S.A.; 2021.
56. Soriano A, Locke JB, Cornely OA, Roilides E, Ramos-Martinez A, Honoré PM, et al. Clinical and mycological outcomes of candidaemia and/or invasive candidiasis by *Candida* spp. and antifungal susceptibility: pooled analyses of two randomized trials of rezafungin

- versus caspofungin. *Clin Microbiol Infect.* 2025 Feb;31(2):250-257. doi: 10.1016/j.cmi.2024.11.029.
57. Thompson GR, Soriano A, Honore PM, Bassetti M, Cornely OA, Kollef M, et al. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(3):319–28.
  58. Ponta G, Morena V, Strano M, Molteni C, Pontiggia S, Cavalli EM, et al. Safety of rezafungin as a long-term treatment option in two patients with complicated fungal infections: two cases from Lecco Hospital (Italy). *Antimicrob Agents Chemother.* 2024 Aug 7;68(8):e0075024. doi: 10.1128/aac.00750-24.
  59. Sharma D, Vazquez JA. An evaluation of Rezafungin: the latest treatment option for adults with candidemia and invasive candidiasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 25(4), 339–347. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2331775>.
  60. Cornely OA, Dupont H, Mikulska M, Rautemaa-Richardson R, Garcia-Vidal C, Thompson GR, et al. Rezafungin in special populations with candidaemia and/or invasive candidiasis. Vol. 90, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2025.
  61. August BA, Kale-Pradhan PB. Management of invasive candidiasis: A focus on rezafungin, ibrexafungerp, and fosmanogepix. Vol. 44, *Pharmacotherapy*. American College of Clinical Pharmacy; 2024. p. 467–79.
  62. Wang S, Pan J, Gu L, Wang W, Wei B, Zhang H, et al. Review of treatment options for a multidrug-resistant fungus: *Candida auris*. Vol. 62, *Medical Mycology*. Oxford University Press; 2024.
  63. Mokart D, Boutaba M, Servan L, Bertrand B, Baldesi O, Lefebvre L, et al. Empirical antifungal therapy for health care-associated intra-abdominal infection: a retrospective, multicentre and comparative study. *Ann Intensive Care.* 2024 Jun 25;14(1):98. doi: 10.1186/s13613-024-01333-y
  64. Boutin CA, Luong ML. Update on therapeutic approaches for invasive fungal infections in adults. *Ther Adv Infect Dis.* 2024 Jan 20;11:20499361231224980. doi: 10.1177/20499361231224980.

65. Wake RM, Allebone-Salt PE, John LLH, Caswall BA, Govender NP, Ben-Ami R, et al. Optimizing the Treatment of Invasive Candidiasis - A Case for Combination Therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(6).
66. Novy E, Roger C, Roberts JA, Cotta MO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for antifungal therapy optimisation in the treatment of intra-abdominal candidiasis. *Crit Care.* 2023 Nov 20;27(1):449. doi: 10.1186/s13054-023-04742-w.
67. Paiva JA, Pereira JM. Treatment of invasive candidiasis in the era of *Candida* resistance. Vol. 29, *Current Opinion in Critical Care.* Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 457–62.
68. Feng Y, Lu H, Whiteway M, Jiang Y. Understanding fluconazole tolerance in *Candida albicans*: implications for effective treatment of candidiasis and combating invasive fungal infections. Vol. 35, *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* Elsevier Ltd; 2023. p. 314–21.
69. Alcoceba E, Gómez A, Lara-Esbrí P, Oliver A, Beltrán AF, Ayestarán I, et al. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* clonally related genotypes: first report proving the presence of endemic isolates harbouring the Y132F ERG11 gene substitution in Spain. *Clinical Microbiology and Infection.* 2022;28(8):1113–9.