



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

REVISIÓN DE LAS CANDIDEMIAS EN LATINOAMERICA

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ALUMNO: MARITZA SOTO SEPULVEDA
PROFESOR GUÍA: CLAUDIA MORA PAREJA**

TALCA-CHILE

2019

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2019

1. CAPÍTULOS Y SECCIONES

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	3
3. Objetivos.....	5
3.1Objetivo general.....	5
3.2Objetivos específicos.....	5
4. Metodología.....	6
5. Revisión bibliográfica.....	7
5.1 Clasificación de las micosis.....	8
5.1.1 Micosis superficiales.....	10
5.1.2 Micosis cutáneas.....	10
5.1.2 Micosis profundas.....	10
5.2 Candidiasis invasora.....	12
5.2.1 Principales agentes causales y cuadros clínicos.....	13
5.2.2 Generalidades del género Cándida.....	13

5.2.3	Factor de virulencia de las <i>Cándida spp</i>	13
5.2.4	Mecanismo de evasión del sistema inmune.....	14
5.2.5	Factor de riesgo en el huésped.....	15
5.2.6	Epidemiología en Latinoamérica.....	18
5.2.7	Epidemiología en Chile.....	21
5.2.8	Incidencia de candidemias en Chile.....	22
5.3	Diagnóstico Candidemia.....	26
5.4	Tratamiento.....	28
5.4.1	Resistencia antimicrobiana.....	31
5.4.2	Mecanismo de resistencia de <i>Cándida</i> a los azoles.....	32
5.5	<i>Cándida auris</i> , patógeno emergente.....	35
6.	Conclusión.....	36
7	Bibliografía.....	38

II. TABLAS

Tabla 1: Clasificación de las infecciones fúngicas.....	8
Tabla 2: Micosis oportunistas y sus principales agentes causales.....	11
Tabla 3: Factores de riesgo para desarrollar candidemias	16
Tabla 4: Factores de riesgo de Candidemia, por grupo de edad.	16
Tabla 5: Distribución de especies de 672 episodios de Candidemia.....	19
Tabla 6: Incidencia de Candidemia en 20 hospitales de 7 países De Latinoamérica.....	19
Tabla 7: Incidencia por grupos de edad.....	20
Tabla 8: Especies de <i>Cándida</i> según el grupo de edad de los pacientes.	21.
Tabla 9: Estimación de la incidencia de Candidemia por 1000 egresos, hospital base de Valdivia.....	23
Tabla 10: Información demográfica y factores de riesgo encontrados en los pacientes con Candidemia.....	23
Tabla 11: Número de especies pertenecientes al género <i>Candida</i> , recibidas para confirmación según Región de procedencia, Chile año 2015-2016.....	25
Tabla 12: Antifungicos de acuerdo a la edad de los pacientes.....	31
Tabla 13: Susceptibilidad in vitro de especies de <i>Candida</i> a agentes antifungicos.....	34

III.FIGURA

Figura 1: Incidencia anual de episodios de Candidemia global según especie 2000 – 2013
.....22

Figura 2: Alteraciones en el transporte de antifungicos
.....33

1. RESUMEN

El aumento de las candidemias es una realidad que se vive en latinoamericana, donde la incidencia aumentó notoriamente respecto a años anteriores en pacientes críticos, debido al incremento en la población de riesgo y la sobrevida de los pacientes, la exposición a un mayor número de procedimientos invasivos, la inmunosupresión, el uso de antibióticos de amplio espectro, la alteración de los mecanismos de defensa del huésped, en su inmunidad innata o adquirida, o la alteración de las barreras mucosas relacionadas con el uso de catéteres centrales, la insuficiencia renal en hemodiálisis, la cirugía abdominal, o la neutropenia, entre otros.

La edad más frecuente para desarrollar candidemias corresponde a edades extremas, donde los pacientes tienen su sistema inmune más debilitado, lo que provoca que *Candida spp*, al ser un hongo oportunista, tome ventaja en este tipo de pacientes, en cuanto a las especies más frecuentes de *Candida*, sigue siendo la *Candida albicans* la causante del mayor número de casos, cabe destacar que hay un aumento de las especie de *Candida no albicans*, como la *Candida parapsilosis*, donde se presenta con mayor frecuencia en infantes y niños.

Respecto a los factores de riesgo, tener una patología de base aumenta el riesgo de desarrollar una Candidemia, y si el paciente presenta una patología de base sumado a otro factor de riesgo, como la alimentación parenteral o un paciente internado en UCI, la probabilidad de desarrollar una Candidemia es aún mayor que la anterior.

Los países latinoamericanos son los más afectados en comparación a los países de Europa, donde la incidencia en latino América es mayor, liderando en número de casos de pacientes con Candidemias, destacándose, Brasil, Colombia y Argentina, y dentro de los países con la más baja incidencia, corresponde a Chile y Ecuador.

Si nos enfocamos en Chile, se puede destacar que dentro de todas las ciudades, la que presenta un mayor número de casos, corresponde a Santiago, seguido por la región de Valparaíso.

Para establecer el real impacto de la actualización de las candidemias se presentara una revisión con datos más actualizados de las candidemias en Latinoamérica, se abordaran diferentes temáticas enfocadas en países de Latinoamericanos, incluyendo Chile.

Palabras clave: Candidemia incidencia en Chile, incidencia en Latinoamérica, factores de riesgo, mecanismo de patogenicidad de las *Cándida*.

2. INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas han incrementado en frecuencia e importancia en las últimas décadas, acompañadas de una alta mortalidad, generalmente ocasionadas por infecciones del torrente sanguíneo, causadas por especies del género *Candida*, por infecciones del género *Aspergillus*, y por algunos hongos emergentes.

Estas infecciones oportunistas son principalmente nosocomiales y las especies del género *Candida* representan más del 80% de todas las infecciones, siendo la Candidemia una importante causa de enfermedad del torrente sanguíneo, que prolonga hasta tres semanas la estancia hospitalaria, duplicando el riesgo de muerte del paciente.

Estas cifras están determinadas por diversos factores relacionados con el huésped, la etiología de la enfermedad, el microorganismo y la resistencia o sensibilidad del antifúngico. Las poblaciones susceptibles de infecciones fúngicas oportunistas se han ido incrementando, debido a los avances médicos que han permitido mejorar el pronóstico de muchas enfermedades, y por la aparición del VIH/SIDA, constituyéndose en uno de los principales grupos de riesgo para adquirir una micosis.

Las infecciones causadas por especies del género *Cándida* se conocen como candidiasis y son las micosis oportunistas más frecuentes, la mayoría de estas infecciones son causadas por cinco especies de *Cándida*, *Cándida albicans*, *Cándida parapsilosis*, *Cándida glabrata*, *Cándida tropicalis* y *Cándida krusei*; siendo *C.albicans* la especie más prevalente. Los tipos de candidiasis son muy variados y su desarrollo va a depender tanto de los factores de virulencia de *Cándida* como de las condiciones inmunes del paciente. Existen diferentes tipos de candidiasis, desde la superficial hasta la candidiasis profunda, donde encontramos las candidiasis invasoras, que implican una afectación sistémica. Esta afectación puede ser multi orgánica, afectar a un solo órgano o sufrir episodios de Candidemia. La Candidemia es la forma de manifestación más habitual de la candidiasis invasora. *Cándida albicans* sigue siendo el agente etiológico más predominante en los aislamientos de muestras clínicas, pero desde algunos años atrás a habido un aumento de *Cándida no albicans*, en los diferentes tipos de muestras como por ejemplo en los hemocultivos.

La segunda especie aislada con mayor frecuencia en Latinoamérica es *Cándida parapsilosis*, esta especie se ha encontrado con frecuencia en las manos del personal médico en los hospitales, siendo un factor de riesgo en los pacientes hospitalizados, ya que se considera que el riesgo aumenta de manera directamente proporcional con respecto a los días en que los pacientes se encuentren hospitalizados, incrementando la probabilidad de desarrollar alguna patología relacionada con *Candida spp*, otro factor de riesgo importante es el uso de sondas, ya que las diferentes especies de *Candida* tienen un importante factor de virulencia asociado a la producción de biofilms, donde *Candida* se adhiere a estos dispositivos, generando una condición de riesgo para el paciente.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general:

- Investigar y sintetizar información actualizada sobre candidemias en Latinoamérica.

3.2 Objetivos específicos:

- Identificar los principales factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad fúngica invasora.
- Mostrar evidencia de los potenciales patógenos emergentes causantes de la enfermedad fúngica invasora.
- Exponer avances actuales sobre diagnóstico y tratamiento fúngico.
- Mostrar epidemiología sobre las candidemias en países latinoamericanos
- Exponer mecanismos de resistencias a antifungicos.

4. METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda en la literatura disponible en las bases de datos Scielo, Elsevier, Pubmed, Google académico. Se realizaron búsquedas en cada base de datos, utilizando los siguientes términos: candidemias, Echinocandin Candida resistant, fungin Candida resistance, epidemiología de las candidemias en latinoamerica, factores de riesgo, candidemias, mecanismo de resistencia candidemias.

No se utilizó el idioma ni el tipo de artículo como filtro para evitar disminuir la cantidad de resultados.

Para esta revisión narrativa se seleccionaron todos los artículos que contenían información relevante sobre el tema, con fecha de publicación entre el 2010 y el 2019.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1 Generalidades de los hongos

Se estima que los microorganismos pertenecientes al reino Fungi aparecieron hace un millón y medio de años aproximadamente. Estos han sido capaces de adaptarse a múltiples nichos ecológicos en donde las condiciones ambientales y los recursos nutritivos han variado de forma considerable ^[1]. Por esta razón, gran parte de ellos se caracterizan por ser endémicos de ciertas regiones, en donde se dan las condiciones necesarias para su fructificación. Actualmente se conocen más de 100.000 especies de hongos y anualmente este número aumenta, sin embargo menos del 0,5% de ellos son capaces de generar infección en humanos ^[2].

Estos organismos eucariontes están involucrados en diversos procesos biológicos que generan un beneficio para la humanidad y para el medio ambiente, representando así un gran acervo de biodiversidad; ejemplo de esto es el ciclo de la materia y de la energía, en donde cumplen un papel fundamental en la descomposición de la materia orgánica y, también en la producción de metabolitos secundarios que son sumamente utilizados en la medicina y la biotecnología actual ^[31]

Las investigaciones para clasificar y ordenar este reino han sido variadas a través del tiempo. En la actualidad, con los importantes y continuos avances que comprenden estudios estructurales y ultraestructurales, bioquímicos y especialmente de biología molecular, se considera que está conformado por diferentes filogenias, en los que se incluyen; phyla Chytridiomycota, Blastocladiomycota, Neocallimastigomycota, Zygomycota, Glomeromycota, Ascomycota, Basidiomycota y el phylum Microsporidia.^[30]

A pesar de todos los beneficios que podemos obtener de los hongos, existe un porcentaje de ellos con gran capacidad patógena para el humano. Existe un amplio espectro de cuadros clínicos que pueden desencadenar estas cepas, como micetismo, micotoxicosis, diversos cuadros alérgicos y las enfermedades infecciosas causadas por hongos, también denominadas micosis.

5.1 Clasificación de las micosis

Las infecciones por hongos pueden ser clasificadas según diversos parámetros. Es así como en la actualidad se agrupan en 5 tipos, considerando principalmente la localización de estas mismas. En la tabla N°1 se observan los tipos de micosis existentes, pudiéndose diferenciar además entre micosis endógenas, exógenas, aquellas producidas por patógenos primarios u oportunistas.

Tabla N°1: Clasificación de las infecciones fúngicas

Tabla N°1: Clasificación de las infecciones fúngicas	
MICOSIS SUPERFICIALES	
-	Pitiriasis versicolor (<i>Malassezia spp.</i>)
-	Tiña negra palmar (<i>Hortaea werneckii</i>)
-	Piedra negra (<i>Piedraia hortae</i>)
-	Piedra blanca (<i>Trichosporon spp.</i>)
MICOSIS CUTÁNEAS Y MUCOCUTÁNEAS	
-	Dermatofitosis o tiñas (<i>Epidermophyton spp.</i> <i>Trichophyton spp.</i> <i>Microsporum spp.</i>)
-	Candidiasis:
.	Muguet
.	Vulvovaginitis
.	Foliculitis

Continuación Tabla 1: Clasificación de infecciones fúngicas
MICOSIS SUBCUTÁNEAS
<ul style="list-style-type: none"> - Esporotricosis (<i>Sporothrix spp.</i>) - Cromoblastomicosis - Micetoma (<i>Madurella spp.</i>, <i>Exophiala spp.</i>)
MICOSIS ENDEMICAS
<ul style="list-style-type: none"> - Histoplasmosis - Coccidioidomicosis - Paracoccidioidomicosis - Blastomicosis
MICOSIS SISTÉMICAS
<ul style="list-style-type: none"> - Por hongos levaduriformes: <ul style="list-style-type: none"> . Candidiasis . Criptococosis . Trichosporonosis . Neumocistosis - Por hongos filamentosos: <ul style="list-style-type: none"> . Aspergilosis . Mucormicosis . Feohifomicosis . Hialohifomicosis

Tabla extraída del libro, aproximación clínica diagnóstica de la enfermedad fúngica invasora^[52].

5.1.1 Micosis superficiales

Las micosis superficiales son aquellas infecciones fúngicas que se localizan estrictamente en las capas superiores del estrato córneo, separándolas así de las micosis cutáneas, las cuales se limitan a aquellas infecciones que producen una invasión algo más profunda de las estructuras queratinizadas. Sin embargo, a pesar de que afectan a zonas

Generalmente expuestas, se presentan en forma excepcional y asintomática. Sus agentes etiológicos, así como su presentación clínica, varían con el clima, las características culturales y socioeconómicas de la población.

En este grupo de micosis se encuentran: Piedra blanca, Piedra negra, Pitiriasis versicolor y la Tiña negra, cuyos agentes causales son *Trichosporon spp.*, *Piedraia hortae*, *Malassezia spp.* y *Hortaea werneckii* respectivamente [32].

5.1.2 Micosis cutáneas

Dentro de las micosis cutáneas, las dermatofitosis son las más frecuentes. Los tipos de hongos involucrados en esta infección tienen la capacidad de degradar la queratina cutánea, por tanto además de la piel, también se pueden ver afectado pelo y uñas. Las micosis que se incluyen en este grupo son: tinea manum, tinea pedis (pie de atleta), tinea capitis, tinea barbae, tinea corporis, tinea cruris y tinea unguium (onicomicosis). Las especies principalmente involucradas son: *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum gypseum* y *Epidermophyton floccosum* [35,36].

5.1.3 Micosis sistémicas

Son las micosis que actúan como oportunistas, y que causan gran interés debido al aumento de pacientes inmunocomprometidos. Se definen como aquellas micosis invasoras que afectan a dos o más órganos no adyacentes cuya especie fúngica causal es capaz de crecer a 35-37 °C, y cuyos requerimientos nutricionales se encuentran en los tejidos del huésped. En este grupo se incluyen las micosis producidas por hongos dimórficos que por

vía aérea ingresan al pulmón y desde allí se diseminan, las micosis producidas por hongos de bajo poder patógeno como *Aspergillus*, *Cándida*, *Cryptococcus* y *Fusarium*, entre otros.

Las micosis sistémicas se pueden dividir en las causadas por hongos patógenos verdaderos como *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*, y las micosis originadas por un número cada vez mayor de hongos oportunistas, donde por frecuencia destacan los cuadros de candidiasis, aspergilosis y zigomicosis causados por diversas especies, las cuales se muestran en la tabla N°2. El aislamiento de uno de estos patógenos en un sujeto de riesgo debe alertar al clínico sobre la existencia de una posible enfermedad fúngica invasora [50].

Tabla 2: Micosis oportunistas y sus principales agentes causales

Micosis	Microorganismo
Candidiasis	<i>Candida albicans</i>
	<i>Candida parapsilosis</i>
	<i>Candida glabrata</i>
	<i>Candida tropicalis</i>
	<i>Candida krusei</i>
	<i>Candida lusitaniae</i>
	<i>Candida dubliniensis</i>

Datos extraídos del libro, Aproximación clínico diagnóstica de la enfermedad fúngica invasora. Primera Edición [52].

5.2 Candidiasis invasora

La candidiasis invasora se define como el aislamiento de alguna especie de *Cándida spp* en hemocultivos, variando desde una Candidemia asintomática hasta llegar a una sepsis fulminante, con una mortalidad que supra el 70% ^[13]. Este término engloba una amplia variedad de enfermedades graves oportunistas, dentro de ellas Candidemia, endocarditis, meningitis, endoftalmitis y afectación de diversos órganos profundos, esto se debe a la oportunidad que tiene la cándida para poder entrar al sistema circulatorio y poder promover la enfermedad invasiva. En el desarrollo de esta infección existen 3 factores fundamentales que corresponde a la carga fúngica elevada, rotura de la integridad de la barrera mucocutánea, uso prolongado de catéteres, cirugías, traumatismos, y el sistema inmune del huésped ^[10].

5.2.1 Principales agentes causales y cuadros clínicos

Los tipos de candidiasis son muy variados y su desarrollo va a depender tanto de los factores de virulencia de *Cándida* como de las condiciones clínicas del paciente. La presentación clínica de la Candidemia puede simular una infección causada por bacterias, de hecho esta infección fúngica puede compartir algunos factores de riesgo que conllevan a las infecciones provocadas por bacterias multirresistentes, el problema surge ya que no hay signos o síntomas patognomónicos o específicos que nos permitan diferenciarlas. El diagnóstico oportuno y el tratamiento acertado son de vital importancia para evitar el aumento de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Los espectros clínicos de la candidiasis invasiva que se describen en la literatura con mayor frecuencia son; Candidemia, endoftalmitis, peritonitis, esofagitis, meningitis y endocarditis

infecciosa. La candidiasis diseminada crónica se observa a nivel hepatoesplénico y se produce principalmente en pacientes oncohematológicos ^[14].

5.2.2 Generalidades de las Candidas

Las especies de *Cándida* son levaduras de pequeño tamaño, aproximadamente de 4–6 µm, con una pared delgada y un aspecto ovoide, llamadas blastosporas. Usando el microscopio, estas levaduras pueden verse en forma de pseudohifas o verdaderas hifas.

Los organismos *Cándida* pertenecen a la clase Ascomycetes, orden Saccharomycetales, y familia Saccharomycetes. Hay alrededor de 200 especies de *Cándida*; sin embargo, un número limitado tiene un efecto patógeno en los humanos. Debido a su prevalencia previa y su importancia patógena, por lo general se clasificaron como *Candida albicans* frente a especies de *Cándida no albicans* ^[5].

5.2.3 Factor de virulencia de *Candida spp*

Existen diferentes factores de virulencia de las especies de *Candida*, que permiten su supervivencia y adaptación en las diferentes partes anatómicas del cuerpo, de las cuales se destaca su transición morfológica entre levaduras y la formación de las hifas donde se condiciona su virulencia ^[3].

Los factores de virulencia incluyen: transición morfológica entre levaduras y hifas; Expresión de la superficie celular de adhesinas e invasiones; formación de biopelículas, tigmotropismo, alteración del pH ambiental este es otro mecanismo por el cual los hongos patógenos derrotan las defensas del huésped ^[4]. Según se informa, *Candida albicans* ha desarrollado múltiples vías para regular el pH del ambiente del huésped para mantener su virulencia.

Formación de biopelículas

Las biopelículas son poblaciones complejas de células asociadas a la superficie que poseen fenotipos distintos en comparación a los demás tipos de células. Los nutrientes, las moléculas que detectan el quórum y el contacto con la superficie son factores contribuyentes para su formación. Las biopelículas de *Cándida albicans* están compuestas principalmente por células en forma de levadura y células hifales, y ambas son necesarias para la formación de biopelículas ^[39]. La formación es un proceso secuencial que implica la adherencia a un sustrato, la proliferación de células de levadura sobre la superficie y la inducción de la formación de hifas ^[39]. Las biopelículas de *Cándida albicans* se forman en numerosas superficies abióticas y bióticas, generando uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar la patogénesis de las *cándidas*, ya que esta levadura de adhiere a las superficies, generando una mayor colonización en los equipos médicos de pacientes internados en la UCI.

5.2.4 Mecanismos de evasión del sistema inmune

Cándida albicans, es una de las levaduras patógenas humanas más importantes, es atacada directamente por el sistema inmune innato del huésped en el momento de la infección. Sin embargo, este patógeno ha desarrollado múltiples estrategias para escapar de la defensa inmune del huésped. *Cándida albicans* posee diferentes mecanismos de evasión, como por ejemplo vías para regular el pH del huésped y así poder mantener su virulencia ^[27].

Invasión de epitelios

Cándida albicans invade la barrera epitelial a través de dos mecanismos diferentes, evasión tisular activa y endocitosis pasiva inducida. En el primer mecanismo, las hifas ingresan a las células epiteliales invadiendo el tejido, Muchos genes asociados a la formación de hifas, incluyendo ALS3 y PRA1 están sobre-expresados en *Cándida albicans* en contacto con células epiteliales, lo cual puede estar relacionado a la capacidad de penetración activa de la forma de hifa en la célula epitelial. ^[33]

Inhibición y degradación del complemento

Cándida albicans posee varias estrategias para interferir con la activación del complemento, con el fin de evitar la fagocitosis o bien para reducir la producción de citoquinas pro inflamatorias. Se ha demostrado que las SAPs degradan C3b y así inhiben la opsonización de *Cándida* ^[33].

5.2.4 Factor de riesgo en el huésped

En las micosis sistémicas, un aspecto importante es el estado fisiológico del paciente. Se han establecido factores de riesgo y condiciones del afectado que son predisponentes para que se genere una infección causada por el género *Candida spp* a nivel sistémico. Cuando el agente causal es del género *Candida* los principales factores de riesgo son: uso previo de antimicrobianos de amplio espectro, instalación de catéter venoso central, cirugía reciente, nutrición parenteral total y terapia inmunosupresora.

Estos indicadores coinciden con un estudio realizado en el Hospital clínico de la UC, llamado, estudio retrospectivo de pacientes adultos internados en el Hospital Clínico y la Clínica UC de la Red de Salud UC-CHRISTUS periodo de estudio año 2000-2013, allí se concluyó que los más frecuentes fueron el uso de antibacterianos, el uso de catéter venosos central, cirugía reciente en los 30 días previos, también se observó que cirugía abdominal lidera con la mayor cantidad de episodios de candidemias.

Tabla 3: Factores de riesgo para desarrollar candidemias, según estudio prospectivo realizado en Chile.

	<i>C.albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.parapsilosis</i>
Uso de antimicrobianos	57%	19%	13%	7%
Días de antimicrobianos	17%	12,4%	29,7%	10,4%
Cirugía reciente	30%	11%	8%	4%
Insuficiencia renal	25%	11%	8%	2%

Datos extraídos de estudio prospectivo realizados en Chile [34].

Tabla 4: Factores de riesgo en 384 pacientes con Candidemia, por grupo de edad

	Neonato	Infante	Niños	Adultos
UCI	96%	58%	48%	63%
Cáncer	0%	13%	42%	21%
Enfermedad cardíaca	28%	16%	28%	18%
Falla renal	24%	9%	20%	55%
Enfermedad hepática	4%	27%	9%	9%
Diabetes	0%	0%	9%	27%
Ventilación mecánica	96%	42%	31%	35%

Continuación Tabla 4: Factores de riesgo en 384 pacientes con Candidemia, por grupo de edad				
Nutrición parenteral	88%	64%	47%	23%
Catéter venoso central	92%	98%	92%	77%
Uso previo de antibióticos	96%	96%	95%	77%
Uso previo de antifúngicos	8%	27%	19%	12%

Datos extraídos de estudio prospectivo, multicéntrico, realizado en 26 hospitales de atención terciaria en Chile, desde Enero de 2013 hasta octubre de 2017 ^[12].

Según estudio prospectivo realizado en Chile, publicado en marzo 2019, se obtuvieron los siguientes resultados, los factores de riesgo para contraer infecciones por *Cándida spp* es el uso de catéter venoso central, uso de antibióticos por un largo periodo de tiempo, fueron los factores de riesgo más frecuentes en todos los grupos de edad, presentes en más del 70% de los casos, seguidos del ingreso en UCI (54%), cirugía previa (47%) e insuficiencia renal (45%). Los factores de riesgo son dependientes de la edad del paciente, ya que el riesgo aumenta con los neonatos y con las personas de edad avanzada, los factores de riesgo más comunes fueron el ingreso en la UCI, la ventilación mecánica y la nutrición parenteral para lactantes, enfermedad hepática y uso antifúngico previo. Para niños, neoplasias hematológicas y neutropenia; para adultos, insuficiencia renal y para ancianos, enfermedad cardíaca, insuficiencia renal y diabetes. A continuación se presentara la Tabla número 4 con los datos extraídos del estudio mencionado anteriormente, la información esta agrupada por factor de riesgo asociado a la edad del paciente.

5.2.5. Epidemiología en Latinoamérica

Según estudio realizado por Nucci y compañía, publicado en marzo de 2013, se refieren a que *Cándida albicans* ha sido la especie que más se aislado en episodios de candidemias en diferentes partes del mundo, hace algún tiempo esto ha estado en contante cambio debido a un alza en especies de *Cándidas no albicans* ^[5].

En el estudio participaron pacientes de 20 centros en 7 siete países: Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Honduras y Venezuela, Como se observa en la Tabla 5, Se aprecia que en la gran mayoría, la responsable de los episodios de Candidemia, es *Candida albicans*, excepto en Colombia y Venezuela, donde *Candida parapsilosis* gana el primer lugar seguida por *Candida albicans*.

La incidencia de Candidemia en América Latina es variable, en un estudio realizado por Nucci y cols ^[43] en siete países, se observó una incidencia global 1,18 por 1.000 admisiones siendo los valores por país en orden decreciente de 1,95 en Argentina, 1,92 en Colombia, 1,72 en Venezuela, 1,38 en Brasil, Ecuador y Honduras con 0,9 y Chile con 0,33.

La frecuencia de aislamiento de las diferentes especies presenta variaciones significativas dependiendo del país, pero si hacemos una comparación con los países de todo el mundo, *Cándida albicans* sigue siendo la especie más aislada, y comparando entre las especies de *Cándida no albicans*, se observan variaciones considerables, pues en E.U.A. y Europa existe un claro predominio de *Cándida glabrata*, en cambio, en América Latina los aislados más frecuentes son *cándida parapsilosis* y *Cándida tropicalis*.

Tabla 5: Distribución de especies de 672 episodios de Candidemia.

	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	Ecuador	Honduras	Venezuela
<i>C. albicans</i>	42.5%	40.5%	42.1%	36.7%	52.2%	27.4%	26.8%
<i>C.parapsilosis</i>	23.9%	25.8%	28.9%	38.5%	30.4%	14.1%	39%
<i>C.tropicalis</i>	16.8%	13.2%	10.5%	17.4%	10.9%	26.7%	24.4%
<i>C.glabrata</i>	6.2%	10%	7.9%	4.6%	4.3%	3.7%	2.4%
<i>C.krusei</i>	1.8%	4.7%	7.9%	-	-	3%	-

Según Nucci y compañía, en estudio realizado desde 2008-2010 en 20 hospitales de 7 países de Latinoamérica [43]

Tabla 6: Incidencia de Candidemia en 20 hospitales de 7 países de Latinoamérica

	Incidencia por 1000 admisiones
Argentina	1.95
Brasil	1.38
Chile	0.33
Colombia	1.96
Ecuador	0.90
Honduras	0.90
Venezuela	1.72

Tabla extraída del estudio llamado Epidemiología de la Candidemia en América Latina: una encuesta de laboratorio, publicado en el año 2013 ^[43].

Distribución de Candidemia según edad

Según estudio realizado en el año 2017 en la ciudad de Buenos Aires, se clasifican los episodios de candidemias según edad de las personas, los rangos van desde los 0 años a los 98 años de edad. Según estos datos podemos observar que el mayor número de casos de candidemias corresponde a adultos mayores de 64 años con un valor porcentual de 52,7%, el promedio de edad fue de 78,6 años, mediana de 79 y la moda de 80 años ^[24].

Tabla 7: Incidencia por grupos de edad entre los años 2004-2008 y 2009-2013

Grupos de edad	2004-2008	2009-2013
Neonatos, infantes y niños de 0 a 4 años	1,92	0,63
Niños de 5 a 19 años	2,9	1,45
Adultos de 20 a 64 años	1,45	2,03
Adultos mayores > 64 años	2,88	4,64

Estudio retrospectivo en el Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires ^[24].

Frecuencia de especies de *Cándida* según edad de los pacientes

Con respecto a la relación entre la edad y la especie, en los neonatos, adultos y adultos mayores, el primer lugar fue ocupado por *Candida albicans*, pero en los lactantes y niños mayores predominó *Candida parapsilosis* ^[24].

Tabla 8: Especies de *Cándida* según el grupo de edad de los pacientes

Grupo de edad	<i>C.albicans</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.glabrata</i>
Neonatos 0 a 30 días	31,6%	21,1%	26,3%	10,5%
Infantes 1-24 meses	16,7%	33,3%	16,7%	0%
Niños 2-18 años	26,1%	30,4%	21,7%	13%
Adultos 19-64 años	37,8%	21%	15,1%	18,5%
Adultos mayores >64 años	44,6%	21,5%	15,6%	11,8%
Total	39,9%	22,1%	16,4%	13,9%

Datos extraídos de estudio realizado por Iris Nora y compañía, realizado en Argentina [24].

5.2.6 Epidemiología en Chile

De acuerdo a un análisis prospectivo realizado en nuestro país ^[12], nos da a conocer que *Candida albicans* al igual que el resto del mundo, sigue siendo el principal agente etiológico responsable de provocar infecciones sistémicas en el ser humano, en segundo lugar tenemos a *Candida parapsilosis*, también en este estudio podemos observar que *candida albicans* es más frecuente en los neonatos con un 60% respecto de los adultos mayores, en cambio *candida parapsilosis* tiende a aumentar a medida que aumenta la edad de la persona, llegando a su mayor porcentaje en los adultos mayores.

5.2.7 Incidencia de Candidemias en Chile

Según estudio realizado por la Pontificia Universidad Católica de Chile, comprendido entre el año 2000- 2013, figura 1 donde se identificaron 120 episodios de Candidemia en 120 pacientes distintos, correspondiendo a una incidencia de 0,4 casos (0,17-0,55) x 1.000 egresos hospitalarios ^[34].

Según estudio realizado en el periodo 2000 a 2013 realizado por Leonardo Siri y colegas, en Chile podemos observar que se logra demostrar que *Candida albicans* sigue siendo la especie más frecuente aislada, responsable del desarrollo de candidemias, además se logra apreciar que desde el año 2000 hasta el año 2011 era más frecuente *Candida glabrata*, desde el año 2012- 2013 se observa un aumento de la incidencia de *Candida parapsilosis*, siendo esta la segunda más importante luego de *Candida albicans*.

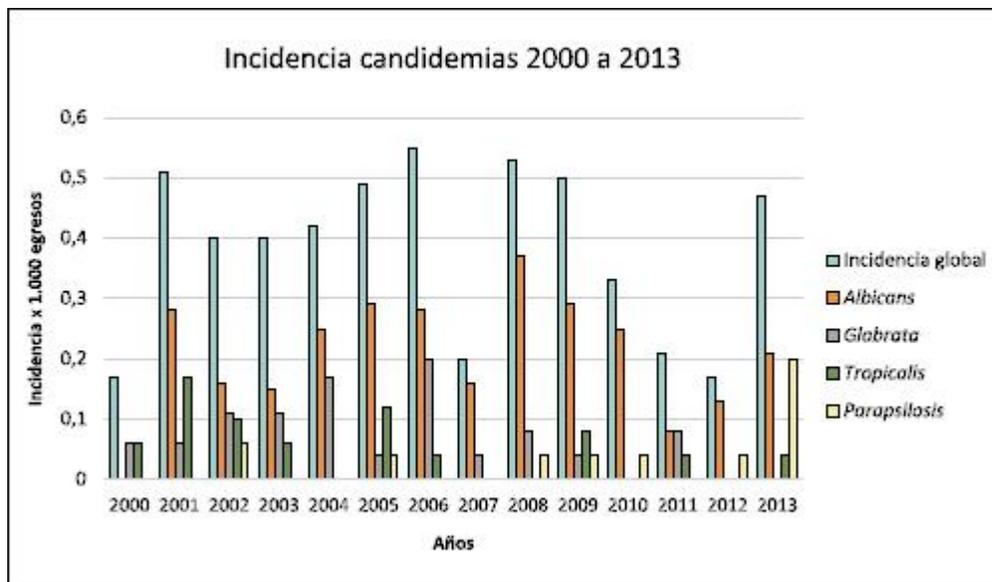


Figura 1: Incidencia anual de episodios de Candidemia global según especie 2000 – 2013 [34].

Tabla 9: Estimación de la incidencia de Candidemia por 1000 egresos, hospital base de Valdivia (2009-2011)

	2009	2010	2011
Caso UCI	3	4	1
Caso no UCI	5	11	3
Incidencia UCI	2,1	2,2	0,9
Incidencia no UCI	0,3	0,6	0,3

Datos extraídos de estudio, Epidemiología y susceptibilidad antifúngica de especies causantes de Candidemia en la ciudad de Valdivia, Chile [42].

Tabla 10: Información demográfica y factores de riesgo encontrados en los pacientes con Candidemia

Paciente	Total n:27	Total:100%
RN-14	4	14.8%
15-49	3	11.1%
50-65	4	14.8%
>65	16	59.3%
Masculino	8	29.6%
Femenino	19	70.4%
Hospitalización al momento del incidente de Candidemia	27	100%

Datos extraídos de estudio, Epidemiología y susceptibilidad antifúngica de especies causantes de Candidemia en la ciudad de Valdivia, Chile [42].

Según estudio realizado en el hospital base de la ciudad de Valdivia podemos ver que la mayor incidencia corresponde a los pacientes internados en UCI Tabla 9, donde se puede deber a un importante factor de riesgo asociado a candidemias, podemos observar la mayor incidencia corresponde al año 2010 con un 2,2 por 1000 egresos ^[42], y los pacientes no UCI correspondiendo a un 0,6 casos por 1000 egresos, donde el factor UCI es significativamente es mayor.

En este estudio se destaca también la edad de los pacientes versus los episodios de Candidemia, como se observa en la tabla 10, el grupo de edad más afectado corresponde a los mayores de 65 años.

Según estudio realizado por Laboratorio de Referencia de Micología en el periodo 2015-2016 se recibieron 436 cepas del género *Cándida* aisladas a partir de hemocultivos para confirmación, donde el 80% de ellas corresponden al año 2016 donde podemos apreciar un aumento de la incidencia de las *Candidas* respecto del año 2015 al año 2016 ^[44].

Respecto a la cantidad de muestra recibida, la Región Metropolitana lidera en número de muestras con un total de 216, en segundo lugar lo obtiene la región de Valparaíso con una cantidad de 60 muestras en total, también en la tabla 10 se observa el incremento de número de muestras para confirmación.

Tabla 11: Número de especies pertenecientes al género *Candida*, recibidas para confirmación según Región de procedencia, Chile año 2015-2016.

Región	2015	2016	Total
Arica	1	7	8
Tarapacá	0	0	0
Antofagasta	2	18	20
Atacama	1	1	2
Coquimbo	3	4	7
Valparaíso	9	51	60
Metropolitana	37	179	216
O'Higgins	1	3	4
Maule	1	8	9
Biobío	14	38	52
Araucanía	6	15	21
Los ríos	1	12	13
Los lagos	10	12	22
Aysén	1	1	2
Magallanes	0	0	0

Datos extraídos de un estudio realizado por Laboratorio de Referencia de Micología en el periodo 2015-2016 [44].

5.3 Diagnostico

La identificación de levaduras se realiza habitualmente a través de estudios morfológicos, cultivo en medios cromogénicos, métodos comerciales basados en la asimilación de hidratos de carbono o mediante métodos automatizados. Estas metodologías manuales aún se hacen en la mayoría de los laboratorios del país, por su bajo costo, pero a la vez presentan una gran desventaja, el tiempo de demora en los resultados.

La identificación a través de equipos automatizados cada vez está siendo usada en los diferentes laboratorios, ya que presenta un gran costo inicial, pero la rapidez con la que entregan un resultado hace que los laboratorios se atrevan a adquirir cada vez más tecnologías automatizadas para un resultado más rápido y con una mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Durante los últimos años se han desarrollado diferentes test serológicos para complementar el estudio de pacientes con sospecha de Candidemia. Entre ellos, se ha estudiado el rol de la determinación de (1→3) β-D-glucano, para el diagnóstico de infecciones fúngicas invasoras, incluyendo Candidemias. β-D-glucano es un polisacárido que forma parte de la pared de varias especies de hongos exceptuando agentes de mucormicosis y *Cryptococcus spp*, pudiendo detectarse en sangre o plasma de los pacientes durante una infección invasora mediante un método colorimétrico. Este test es específico para infecciones fúngicas ya que otros microorganismos patógenos no poseen el β-D-glucano, por lo que el aumento de las concentraciones medibles traduce con mayor probabilidad la existencia de una infección fúngica en curso.

Existen pocos datos sobre el rendimiento de la medición de este componente, en pacientes críticos. Hay estudios observacionales que han mostrado que pacientes con una infección fúngica invasora, en su mayoría por *Cándida spp*, presentan valores elevados de beta D-glucano en una mayor proporción que en pacientes sin infección, sugiriendo que su incorporación en protocolos asistenciales permitiría diagnosticar de manera más precoz a los pacientes con Candidemia.

MALDI-TOF,

Una de las técnicas automatizadas con una gran sensibilidad diagnóstica y una gran rapidez en el diagnóstico clínico ^[9]. Esta técnica permite, mediante el análisis proteómico, la identificación de aislamientos fúngicos en menos de 30 minutos. Puede ser aplicada directamente en hemocultivos y disponen de sistemas que consisten en bases de datos de diagnóstico in vitro para un centenar de especies.

Esta técnica permite la identificación de microorganismos mediante el análisis de proteínas, principalmente ribosómicas, a través de la creación de un espectro de masas que es específico para cada especie. Un microorganismo dado presentará siempre una serie de picos característicos en el espectro, y esto permite la creación de bases de datos con los espectros de masas que presentan los distintos microorganismos. El espectro obtenido para un determinado microorganismo se compara automáticamente con la base de datos, y el resultado se emite junto a un puntaje o score ^[8,9].

Resonancia magnética T2 (T2MR)

Esta prueba puede identificar rápidamente un múltiplex de cinco especies de *Cándida* en una sola muestra de sangre, es una técnica de nano diagnóstico que puede detectar componentes moleculares en una muestra de sangre sin un aislamiento previo ^[7], esta realiza una amplificación de la *Candida*, y es útil al inicio del tratamiento, cuando el paciente está asintomático y de esta manera poder confirmar las sospechas de Candidemia y aplicar de manera oportuna un tratamiento al paciente ^[45]

T2MR es una nueva tecnología de nano-diagnóstico totalmente automatizada que puede detectar objetivos moleculares de especies de *Cándida* en muestras de sangre total, sin la necesidad de un aislamiento previo, siendo una gran ventaja, en la entrega de un resultado rápido y confiable [4].

5.4 Tratamiento

Los anti fúngicos son compuestos, naturales o sintéticos, que pueden producir modificaciones en estructuras básicas de la célula fúngica inhibiendo su desarrollo y alterando su viabilidad. Actualmente, existen varias familias de anti fúngicos disponibles en el mercado siendo una de los más comunes los azoles.

Uno de los factores más importantes para tener en cuenta, es la seguridad del diagnóstico de candidemias, ya que de los principales factores asociados a una mejoría del pronóstico de la candidemias es el rápido inicio del tratamiento. Si el tratamiento anti fúngico se inicia en el momento de la positividad de los hemocultivos o durante las primeras 12h, la mortalidad de los pacientes se sitúa entre el 10 y el 15%; por el contrario, si el inicio del tratamiento se retrasa 48h tras la positividad del hemocultivo, la mortalidad asciende hasta el 30-35% ^[37].

El tratamiento de primera línea para una Candidemia causada por una *Candida no albicans* es el fluconazol como terapia de inicio, pero se debe tener en cuenta el tipo de resistencia que pueda poseer la especie de *cándida* ya que se han reportado casos de *cándida krusei* resistente al fluconazol, donde en estos casos se deben tomar medidas como aplicar en el paciente otro tipo de tratamiento, como por ejemplo una Equinocandina.

Recomendaciones para el manejo de la Candidemia en adultos en América Latina constituye una serie de artículos preparados por miembros del grupo “Latin America Invasive Mycosis Network”, su objetivo es proporcionar las mejores evidencias disponibles para el diagnóstico y el manejo de la Candidemia [55].

Recomendaciones

1. Se recomienda una Equinocandina (Caspofungina: dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg al día; Micafungina: 100 mg al día; Anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg al día) como tratamiento inicial.

2. Fluconazol, intravenoso u oral, dosis de carga de 800 mg (12 mg / kg), luego 400 mg (6 mg / kg) por día es una alternativa aceptable a la equinocandina como tratamiento inicial en pacientes seleccionados, incluidos aquellos que no lo son de manera crítica. enfermos y que se considera poco probable que tengan una especie de *Candida* resistente a fluconazol (recomendación fuerte; evidencia de alta calidad) .

3. Se recomienda la prueba de susceptibilidad al azol para todos los aislamientos de *Candida* en el torrente sanguíneo y otros clínicamente relevantes. Las pruebas para determinar la susceptibilidad de la Equinocandina deben considerarse en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con una Equinocandina y entre los que tienen infección por *Candida glabrata* o *Candida parapsilosis* .

4. Se recomienda la transición de una Equinocandina a fluconazol (generalmente dentro de los 5 a 7 días) para los pacientes que están clínicamente estables, tienen aislamientos que son susceptibles al fluconazol (p. Ej., *Candida albicans*) y tienen hemocultivos negativos después del inicio de antifúngicos. terapia

5. Para la infección por *Candida glabrata*, la transición a dosis más altas de fluconazol 800 mg (12 mg / kg) al día o Voriconazol 200–300 (3–4 mg / kg) dos veces al día solo debe considerarse entre pacientes con fluconazol susceptible o aislamientos susceptibles al Voriconazol.

6. La formulación lipídica de anfotericina B (AmB) (3 a 5 mg / kg por día) es una alternativa razonable si existe intolerancia, disponibilidad limitada o resistencia a otros agentes antimicóticos.

7. Se recomienda la transición de AmB a fluconazol después de 5 a 7 días entre los pacientes que tienen aislamientos susceptibles al fluconazol, que son clínicamente estables y en quienes los cultivos repetidos con terapia antifúngica son negativos.

8. Entre los pacientes con sospecha de infecciones por *Candida* resistentes a azol y Equinocandina , se recomienda la formulación de lípidos AmB (3 a 5 mg / kg diarios) .

9. Voriconazol 400 mg (6 mg / kg) dos veces al día para 2 dosis, luego 200 mg (3 mg / kg) dos veces al día es efectivo para la Candidemia, pero ofrece pocas ventajas sobre el fluconazol como tratamiento inicial

El Voriconazol se recomienda como terapia oral de reducción para casos seleccionados de Candidemia por *Candida krusei*.

10. Todos los pacientes no neutropénicos con Candidemia deben someterse a un examen oftalmológico con dilatación, preferiblemente realizado por un oftalmólogo, dentro de la primera semana después del diagnóstico.

11. Se deben realizar hemocultivos de seguimiento todos los días o cada dos días para establecer el momento en que se ha eliminado la Candidemia.

12. La duración recomendada de la terapia para la Candidemia sin complicaciones metastásicas evidentes es de 2 semanas después de la eliminación documentada de la especie *Candida* del torrente sanguíneo y la resolución de los síntomas atribuibles a la Candidemia (recomendación sólida; pruebas de calidad moderada) .

Según estudio un estudio prospectivo, multicéntrico, sobre las infecciones del torrente sanguíneo por *Candida spp* en Chile, realizado por Maria Santolaya y colegas, las terapias antifúngicas más utilizadas fueron fluconazol (39%) y Equinocandinas (36%), seguidas de Anfotericina B, que se utilizó en 14% de los pacientes (10% de desoxicolato y 4% liposomal). El tratamiento antifúngico más frecuente en los recién nacidos fue la anfotericina B (40%), las equinocandinas en lactantes y niños (56% y 47%) y el fluconazol en adultos y ancianos (47% y 54%), datos que se observan en la Tabla 12.

Tabla 12: Antifungicos de acuerdo a la edad de los pacientes

Antifungico	Neonatos	Infantes	Niños	Adultos	Adultos mayores
Liposomal Anfotericina B	40%	11%	17%	8%	2%
Equinocandinas	0%	13%	15%	0%	0%
Voriconazol	20%	56%	47%	31%	31%
Fluconazol	24%	18%	14%	47%	54%

A pesar de las directrices internacionales recientes [54] que recomendaron las Equinocandinas como tratamiento de primera línea, el fluconazol fue el tratamiento más utilizado, seguido de cerca por las Equinocandinas, con una baja frecuencia de prescripciones de Anfotericina B

5.4.1 Resistencia de Cándida

La resistencia anti fúngica continúa creciendo y evolucionando a pesar de la aparición de nuevos fármacos, haciendo más complicado el manejo de los pacientes con infección fúngica invasora, hay disponibles dos estándares para la determinación de resistencia anti-fúngica, como lo es CLSI y EUCAST. Ambos métodos permiten discriminar cepas susceptibles y cepas resistentes, ya sea una cepa con resistencia intrínseca o con resistencia adquirida.

5.4.2 Mecanismos de resistencia a azoles

En los últimos años, debido a un aumento de pacientes con factores de riesgo, se ha producido un incremento de infecciones causadas por el género *Candida*, lo cual lleva a un uso indiscriminado de anti fúngicos, especialmente de la familia de los azoles, ya que es el anti fúngico de primera línea usado en estas patologías, generando con el tiempo una resistencia adquirida de varias especies de *cándida*.

- Alteración en las bombas de expulsión: ATP binding cassette y Facilitadores Mayores

Los transportadores ATP-binding cassette y Facilitadores mayores son un sistema de bombeo activo mediado por ATP, se localizan en la membrana citoplasmática y contribuye a la resistencia de casi todos los azoles, expulsando el fármaco hacia el exterior de la célula. Los transportadores ABC son codificados por los genes CDR y los transportadores MF son codificados por los genes MDR. [28]

Modificación de enzima blanco

En las especies de *Cándida* y en muchos otros hongos, el gen ERG11 se encarga de la síntesis de la enzima 14 α demetilasa indispensable para la síntesis del ergosterol. La resistencia a los azoles se ha descrito en aislamientos clínicos en los que se demuestra una disminución de la expresión de dicha enzima o la presencia de mutaciones específicas que la afectan en su estructura o función, y puede ser inducida por regulación negativa de su síntesis tras la exposición prolongada al fluconazol [28].

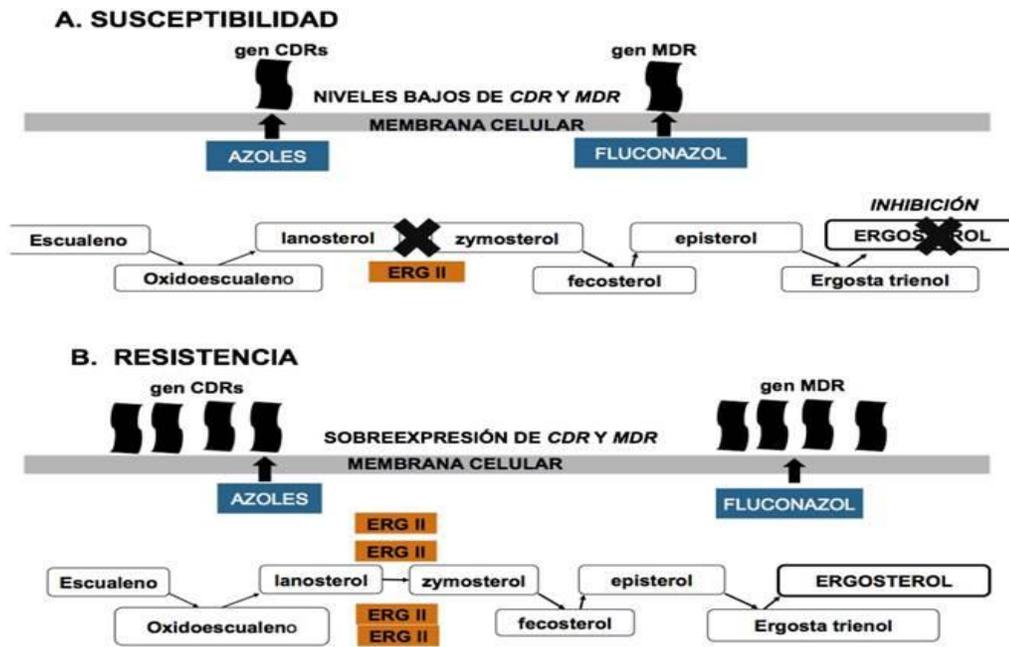


Figura 2: Alteraciones en el transporte de antifungicos [56].

Tabla 13: Susceptibilidad in vitro de especies de *Candida* a agentes antifungicos

Especie	ATB	R
<i>Candida albicans</i>	Fluconazol	1,6%
	Itraconazol	0%
	voriconazol	0%
	Caspofungina	0%
<i>Candida parapsilosis</i>	Fluconazol	1.1%
	Itraconazol	1.1%
	Voriconazol	2.2%
	Caspofungina	0%
<i>Candida glabrata</i>	Fluconazol	6.6%
	Itraconazol	20%
	Voriconazol	
	Caspofungina	0%
<i>Candida tropicalis</i>	Fluconazol	3.7%
	Itraconazol	3.7%
	Voriconazol	3.7%
	Caspofungina	0%

En cuanto a la resistencia a los azoles, *Candida albicans* mostró resistencia 1,6% a fluconazol, pero no mostró resistencia a Itraconazol y Voriconazol, mientras que *Candida parapsilosis* presentó 1,1%, 1,1% y 2,2% de resistencia a fluconazol, itraconazol y Voriconazol, respectivamente. Por otra parte, *Candida glabrata* mostró 6,6% y 20% de resistencia al fluconazol y el Itraconazol, respectivamente, mientras que *Candida tropicalis* mostró una resistencia del 3,7% a fluconazol, Itraconazol y Voriconazol

5.5 *Candida auris*, Patógeno emergente

Candida auris aislada por primera vez en un en el canal auditivo de un paciente japonés, se ha descubierto que esta especie de cándida es multirresistente generando un gran problema en la salud. Se ha reportado que *Candida auris* causa infecciones invasivas, generando Candidemia en pacientes con factores de riesgo, con una alta tasa de mortalidad causando infecciones graves en todo el mundo, incluso en Japón, Corea del Sur, India, Kuwait, Sudáfrica, Pakistán y el Reino Unido y, más recientemente, en Venezuela, Colombia y los Estados Unidos [47,48] De estas infecciones por *Candida auris* la mayoría han sido infecciones nosocomiales secundarias a alguna patología crónica que presenta el paciente al igual que las demás especies de Candidas [49].

También se evidencia una alta resistencia al fluconazol y muestran resistencia variable a otros anti fúngicos que pertenecen a las tres clases principales clínicamente disponibles como los azoles, polienos, equinocandinas, lo que limita las opciones de tratamiento.

6. CONCLUSION

A lo largo del trabajo se ha evidenciado la especie de *Candida* más frecuente causante de episodios de candidemias a nivel de varios países de Latinoamérica, donde en los estudios se menciona la alta incidencia de esta especie ^[5,43] correspondiendo a *Candida albicans* [43].

Este trabajo también se planteó como objetivo, el estudio de los factores de riesgo para desarrollar candidemias, donde se recopiló información que destaca que para desarrollar candidemias debe haber una condición crítica en el paciente, una enfermedad crónica de base o llevar mucho tiempo hospitalizado en servicio UCI, donde al tener una de estas condiciones aumenta el riesgo de adquirir una Candidemia.

Otro punto importante que se plantea como objetivo en esta revisión es la aparición de un patógeno emergente de *Candida* como lo es *Candida auris*, ya que esta especie se descubrió en Japón en el año 2008, y tras ese primer episodio se ha descubierto en otras partes del mundo, pero aún no se han encontrado casos en Chile, destacando que posiblemente la información de aquí a un tiempo no muy lejano cambie, debido a la llegada de una gran cantidad de extranjeros a nuestro país.

De acuerdo al diagnóstico, según el estudio de los beta D-glucanos, gracias al componente presente en la pared de diferentes tipos de hongos, se puede hacer un diagnóstico de forma temprana para ver si el paciente puede estar adquiriendo alguna infección por *Candida* o no, se debe tener presente que la *Candida* no es el único hongo que contiene b-D glucano en su pared, pudiendo arrojar un falso positivo en el resultado. Se sugiere que en el futuro se incorpore esta técnica en protocolos asistenciales ya que permitiría diagnosticar de manera más precoz pacientes con Candidemia. También se encuentran otras técnicas como el Maldi-TOF que es una de las últimas técnicas para la detección de microorganismos, con una alta sensibilidad en sus resultados. Otra técnica son los hemocultivos donde se reporta una baja sensibilidad (40 % a 75 %), el uso de hemocultivos en pacientes con Candidemia, para su diagnóstico es complicado debido a la baja sensibilidad que este posee, donde ello

conduce a una hospitalización prolongada, alta tasa de mortalidad, de alrededor del 50 %, y en una carga financiera para los sistemas de salud. Actualmente hay avances en técnicas de laboratorio para el diagnóstico de Candidemia, mediante la detección de antígenos, material genético, utilizando pruebas moleculares. Sin embargo, estas no están a disposición de la gran mayoría de hospitales y se mantiene aún como parámetros de diagnóstico presuntivo el grado de sospecha, la valoración de los factores de riesgo, síntomas y signos clínicos, así como la presencia de colonización por Cándida en otros sitios. Debido a esta dificultad en el diagnóstico, la incidencia real de Candidemia es poco conocida y puede variar a nivel institucional y regional.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Sena G, Aznar P, García-Agudo L, García-Martos P. Prevalencia de Candida hapsilosis y Cndida metapsilosis en muestras clínicas. Enfermedades Infecc Microbiología Clínica. abril de 2015;33(4):290–1.
2. Crespo-Erchiga V. Micosis superficiales: definición y clasificación. Med Clínica. 30 de enero de 2006;126(Supl.1):3–6.
3. D. Wilson, JR Naglik , B. Hube . El eslabón perdido entre la morfogénesis hifal de Candida albicans y el daño de la célula huésped PLoS Pathog. 12 (2016).
4. S. Vylkova. Modulación ambiental del pH por hongos patógenos como estrategia para conquistar al huésped. PLoS Pathog. , 13 (2017)
5. Cortes J. Corrales I, Invasive Candidiasis: epidemiology and Risk factors. intechOpen.2018
6. Cornelio J. Clancy, M. Hong Nguyen, Diagnóstico de la candidiasis invasiva, J Clin Microbiol.(2018)mayo; 56 (5): e01909-17.
7. Clancy CJ, Nguyen MH. 2016. Métodos de diagnóstico para la detección de candidiasis transmitida por la sangre . Métodos Mol Biol 1356 : 215-238. doi: 10.1007 / 978-1-4939-3052-4_16.
8. Maldonado I, Cataldi S, Garbasz C, Relloso S, Striebeck P, Guelfand L, et al. Identificación de levaduras del género Candida: los métodos convencionales frente a MALDI-TOF MS. Rev Iberoam Micol. 2018;35(3):151–4.
9. Relloso MS, Nievas J, Taie SF, Farquharson V, Mujica MT, Romano V, et al. Evaluación de la espectrometría de masas: MALDI-TOF MS para la identificación rápida y confiable de levaduras. Rev Argent Microbiol. 2015;47(2):103–7.
10. Del Palacio A, Villar J, Alhambra A. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. Rev Iberoam Micol. Marzo de 2009;26(1):2–7.

11. Méndez E d l A, Pelegri D G, Manias V G, Nardin M E, Agentes etiológicos de micosis superficiales aislados en un Hospital de Santa Fe, Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*. 2006; (38): 25-27.
12. Santolaya ME, Thompson L, Benadof D, Tapia C, Legarraga P, et al. A prospective, multi-center study of *Candida* bloodstream infections in Chile. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212924.
13. Lazo V, Hernández G, Méndez R. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Horiz Médico*. 2018;18(1):75–85.
14. Chi H, Yang Y, Shang S, Chen K, Yeh K, Chang F, et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infections: the comparison of risk factors and outcome. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011; 44 (5):369-75.
15. TM Brandolt , GB Klafke , CV Gonçalves , LR Bitencourt , AMB De Martinez , JF Mendes , MCA Meireles , MO Xavier; Prevalencia de *Candida* spp. En muestras cervical-vaginales y la susceptibilidad in vitro de aislamientos. *Braz. J. Microbiol.* , 48 (2017), pp. 145 - 150.
16. Alvarez Duarte E, Denning D. Infecciones fúngicas graves en Chile. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 983–986 10.1007 / s10096-017-2925-8.
17. Peter G. Pappas, Michail S. Lionakis, Maiken Cavling Arendrup, Luis Ostrosky-Zeichner, Bart Jan Kullberg. *Invasive candidiasis*, 18026 (2018).
18. F.L. Mayer, D. Wilson, B. Hube. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms Virulence, 4 (2013), pp. 119-128.
19. L. Martinez-Lamas, M.L. Perez del Molino, F. Pardo, E. Varela, B.J. Regueiro. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry vs conventional methods in the identification of *Candida non-albicans*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29 (2011), pp. 568-572.
20. Real-time identification of bacteria and *Candida* species in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*, 48 (2010), pp. 1542-1548.
21. S. Luo , P. Dasari , N. Reiher , A. Hartmann , S. Jacksch , E. Wende , D. Barz , MJ Niemiec , I. Jacobsen , N. Beyersdorf , T. Hünig. La proteína *Candida albicans* secretada Pra1 interrumpe al huésped La defensa al apuntar y bloquear ampliamente complementa los fragmentos de activación C3 y C3 *Mol. Immunol.* , 93 (2018) , pp. 266 – 277.
22. JR Naglik , SJ Challacombe , B. Hube *Candida albicans* secretaron aspartil proteinasas en virulencia y patogénesis *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* , 67 (2003) , pp. 400 – 428.

23. HA Danhof , S. Vylkova , EM Vesely , AE Ford , M. Gonzalez-Garay , MC Lorenz Modulación de pH extracelular robusta de *Candida albicans* durante el crecimiento en ácidos carboxílicos *mBio* , 7 (2016) e01646-16.
24. Tiraboschi IN, Pozzi NC, Farías L, García S, Fernández NB. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2017;34(5):431–40.
26. Katharina Gropp a Lydia Schild b Susann Schindler a Bernhard Hube b c Peter F. Zipfel a c Christine Skerka La levadura *Candida albicans* evade el ataque del complemento humano por la secreción de proteasas aspárticas. Volumen 47, números 2 a 3, diciembre de 2009 , páginas 465-475.
27. Maryam Dadar,Ruchi Tiwari, Kumaragurubaran Karthik, Sandip Chakraborty Youcef Shahali, Kuldeep Dhama. *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update *Microbial Pathogenesis* (2018) Volume 117, Pages 128-138.
28. López-Ávila K, Dzul-Rosado KR, Lugo-Caballero C, Arias-León JJ, Zavala-Castro JE. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Rev Biomédica*. 2018;27(3):127–36.
29. Santos GC d. O, Vasconcelos CC, Lopes AJO, Cartágenes M do S d. S, Filho AKDB, do Nascimento FRF, et al. *Candida* infections and therapeutic strategies: Mechanisms of action for traditional and alternative agents. *Front Microbiol*. 2018;9(JUL):1–23.
30. González-Villaseñor M d C A, Miguel Ulloa y Richard T. Hanlin. 2012. *Illustrated dictionary of mycology*. Second Edition. St. Paul, Minnesota: APS Press. *Revista Mexicana de Biodiversidad* 201586279. :784.
31. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de enero de 2012;30(1):33–9.
32. Manterola JM. Enfermedad por hongos. *Med Clínica*. 23 de junio de 2001;117(3):96–8.
33. Alburquenque C, Tapia C V. Interacción *Candida albicans*-Hospedero: un proceso complejo en el que la inmunidad innata juega un importante papel (*Candida albicans*-host interaction: a complex process in which the innate immunity play an important role). *Micol Médica* [Internet]. 2013;28(2):37–47.

34. Sin L, Legarraga P, García P, González T, Rabagliati R. Cambios clínicos y epidemiológicos de candidemias en pacientes adultos desde 2000 a 2013. *Rev Chil infectología*.
35. Dalmau J, Peramiqúel L, Roé E, Puig L. Micosis superficiales (I). *Farm Prof*. 1 de marzo de 2005;19(3):80–3.
36. Rupérez H, Belén M, Campos Domínguez M, Saavedra-Lozano J. Infecciones fúngicas superficiales. *An Pediatría Contin*. 1 de septiembre de 2013;11(5):254–66.
37. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(8):483–91.
38. López-Ávila K, Dzul-Rosado KR, Lugo-Caballero C, Arias-León JJ, Zavala-Castro JE. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Rev Biomédica*. 2018;27(3):127–36.
39. Finkel, Jonathan S, y Aaron P. Mitchell. "Control genético del desarrollo de biopelículas de *Candida albicans*" . *Revisiones de la naturaleza. Microbiología* vol. 9,2 (2011): 109-18. doi: 10.1038 / nrmicro2475
40. 1. López-Ávila K, Dzul-Rosado KR, Lugo-Caballero C, Arias-León JJ, Zavala-Castro JE. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Rev Biomédica*. 2018;27(3):127–36.
41. Villalobos JM, Castro JA, Avilés A, Peláez MC, Somogyi T, Sandoval L. *Candida parapsilosis*: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de Costa Rica. *Rev Chil infectología*. 2016;33(2):159–65.
42. Márquez F, Iturrieta I, Calvo M, Urrutia M, Godoy-Martínez P. Epidemiología y susceptibilidad antifúngica de especies causantes de candidemia en la ciudad de Valdivia, Chile. *Rev Chil infectología [Internet]*. 2017;34(5):441–6.
43. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, et al. (2013) Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLOS ONE* 8(3): e59373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059373>
44. Salud M de. Resultados de Vigilancia de Laboratorio Candidemia 2015-2016. *Boletín Lab Y Vigil Al Día*. 2017;7.
45. Fortún J, Gioia F, Muñoz P, Graus J, Gómez-García de la Pedrosa E, Martín-Dávila P, et al. T2 magnetic resonance for the diagnosis of deep-seated invasive candidiasis in a liver recipient without candidemia. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(3):159–61.

46. Larkin, Emily et al. "El patógeno emergente *Candida auris*: fenotipo de crecimiento, factores de virulencia, actividad de antifúngicos y efecto de SCY-078, un nuevo inhibidor de la síntesis de glucano, sobre la morfología del crecimiento y la formación de biopelículas". *Agentes antimicrobianos y quimioterapia* vol. 61,5 e02396-16. 24 de abril de 2017, fecha: 10.1128 / AAC.02396-16
47. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, Agarwal K, Prakash A, Singh PK, Jain S, Kathuria S, Randhawa HS, Hagen F, Meis JF. 2013. Nueva cepa clonal de *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis* 19 : 1670-1673. doi: 10.3201 / eid1910.130393.
48. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, Kemple SK, Pacilli M, Negro SR, Landon E, Ridgway J, Palmore TN, Zelzany A, Adams EH, Quinn M, Chaturvedi S, Greenko J, Fernandez R, Southwick K, Furuya EY, Calfee DP, Hamula C, Patel G, Barrett P, Lafaro P, Berkow EL, Moulton-Meissner H, Noble-Wang J, Fagan RP, Jackson BR, Lockhart SR, Litvintseva AP, Chiller TM. 2017. Investigación de los primeros siete casos notificados de *Candida auris*, un hongo invasor multirresistente invasivo que emerge a nivel mundial, Estados Unidos, mayo de 2013 a agosto de 2016.
49. Chowdhary A, Kumar VA, Sharma C, Prakash A, Agarwal K, Babu R, Dinesh KR, Karim S, Singh SK, Hagen F, Meis JF. 2014. Cepa clónica endémica resistente a múltiples fármacos de *Candida auris* en la India. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33 : 919–926. doi: 10.1007 / s10096-013-2027-.
50. Rodríguez-Cerdeira C, Arenas R, Moreno-Coutiño G, Vázquez E, Fernández R, Chang P. Micosis sistémicas en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/sida. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. enero de 2014;105(1):5–17.
51. Germán Camacho, Javier Candel, Cristina Canteros, Emilia Cantón, Susana Córdoba, Mayra Matesanz, et al. Aproximación clínico diagnóstica de la enfermedad fúngica invasora. Primera Edición. Bogotá, Colombia: Fundación Micellium; 2014. 252 p.
52. Ben-Ami R. Treatment of Invasive Candidiasis: A Narrative Review. *J Fungi*. 2018;4(3):97.
53. Calvo B, Melo ASA, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* [Internet]. 2016;73(4):369–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.07.008>
54. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62(4):e1–50.

55. Santolaya ME, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en neonatos en América Latina. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2013;30(3):158–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130140613000582>