



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2024,
Volumen 8, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1

**FÁRMACORRESISTENCIA EN ESPECIES DE
CANDIDA SP. CAUSANTES DE INFECCIONES
FÚNGICAS INVASIVAS EN LATINOAMÉRICA.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**DRUG RESISTANCE IN CANDIDA SP. SPECIES CAUSING
INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN LATIN AMERICA. A
SYSTEMATIC REVIEW**

Luis Mauricio Sanmartín Sagbay
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Carlota del Rocío Espinoza Loja
Laboratorio Clínico Biointegral, Ecuador

Carem Francelys Prieto Fuenmayor
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1.9499

Fármacorresistencia en Especies de Candida sp. Causantes de Infecciones Fúngicas Invasivas en Latinoamérica Revisión Sistemática

Luis Mauricio Sanmartín Sagbay¹msmartin86@hotmail.com<https://orcid.org/0000-0003-3197-8573>

Laboratorio Clínico Biointegral
Programa de Maestría en Diagnóstico
de Laboratorio Clínico y Molecular
Universidad Católica de Cuenca
Ecuador

Carlota del Rocío Espinoza Lojareloja.87@gmail.com<https://orcid.org/0009-0004-7482-8377>

Laboratorio Clínico Biointegral
Cuenca-Ecuador

Carem Francelys Prieto Fuenmayorcarem.prieto@ucacue.edu.ec<https://orcid.org/0000-0002-3847-0554>

Universidad Católica de Cuenca
Ecuador

RESUMEN

Objetivo: sistematizar la información sobre la distribución de especies y la farmacorresistencia de levaduras del género Candida sp. causantes de infecciones invasivas en Latinoamérica, a partir de una revisión sistemática de artículos publicados desde 2012 a 2023. Metodología: se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones PRISMA para sistematizar información de calidad sobre la frecuencia, diversidad y nivel de resistencia de las especies que predominan en Latinoamérica. Se emplearon las bases de datos de Scopus, Pubmed y Scielo para identificar las publicaciones a través de palabras claves y operadores booleanos, desde el 2012 hasta 2023. Resultados: se identificaron 57 reportes de diferentes países de la región, con un total de 28 especies, siendo las más frecuentes a C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis y C. glabrata con diferencias por países y dentro de cada país o institución analizada. En la región la resistencia a los derivados azólicos fueron las más frecuentes, con una gran variabilidad entre especies, pero con C. glabrata como el organismo con mayor incidencia. Conclusiones: en la región hay una gran variedad de Candida sp. causantes de infecciones invasivas comparable a otras zonas del mundo, de las cuales, se debe prestar mucha atención a la evolución de la resistencia antimicótica de C. glabrata.

Palabras clave: candidemia, candidiasis invasiva, resistencia fúngica a fármacos

¹ Autor principal.

Correspondencia: msmartin86@hotmail.com

Drug Resistance in Candida sp. Species Causing Invasive Fungal Infections in Latin America A Systematic Review

ABSTRACT

Purpose: systematize information on species distribution and drug resistance of Candida sp. invasive infections in Latin America, based on a systematic review of articles published from 2012 to 2023. **Methodology:** a systematic review was carried out following PRISMA recommendations to systematize quality information on the frequency, diversity and level of resistance of the species that predominate in Latin America. The Scopus, Pubmed and Scielo databases were used to identify publications through keywords and Boolean operators, from 2012 to 2023. **Results:** 57 reports from different countries in the region were identified, with a total of 28 species, the most frequent being C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis and C. glabrata with differences by country and within each country. analyzed institution. In the region, resistance to azole derivatives was the most frequent, with great variability between species, but with C. glabrata as the organism with the highest incidence. **Conclusions:** in the region there is a great variety of Candida sp. causing invasive infections comparable to other areas of the world, of which, close attention should be paid to the evolution of antifungal resistance of C. glabrata.

Keywords: candidemia, invasive candidiasis, fungal drug resistance

Artículo recibido 20 diciembre 2023

Aceptado para publicación: 22 enero 2024



INTRODUCCIÓN

Las candidiasis invasivas (CI), infecciones causadas por levaduras del género *Candida* sp., se consideran un problema de salud creciente en Latinoamérica. Su principal forma de presentación son las candidemias (infecciones en el torrente sanguíneo), aunque también se encuentran infectando estructuras internas que previamente eran estériles como el abdomen (abscesos), el peritoneo (peritonitis) o el hueso (osteomielitis), entre otras (Pappas et al., 2018; Riera et al., 2022).

La incidencia de CI en Latinoamérica oscila entre 0.3 a 6.0 casos por cada 1000 admisiones hospitalarias, con una mortalidad entre 30 % al 76 %, dependiendo del país, e incluso de la zona geográfica en la que se enclave el estudio (da Matta et al., 2017; Nucci et al., 2013). Los pacientes con una estadía prolongada en unidades de cuidados de pacientes críticos, el uso de nutrición parenteral, de catéter venoso central, o de antibióticos de amplio espectro por largos periodos o con frecuencia, se encuentran entre los principales factores que justifican estas altas tasas (Riera et al., 2022).

Desde hace varias décadas, la especie predominante en Latinoamérica es *C. albicans*; no obstante, en los últimos años se ha observado también una elevada frecuencia otras cepas, entre las que destacan *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* (da Matta et al., 2017; Riera et al., 2022), lo que podría sugerir un cambio epidemiológico regional. En tal sentido, en una investigación previa en población general (0-98 años) de siete países con 21 hospitales participantes, ya había mostrado que estas tres especies representaban el 50.4 % del total de aislamientos (Nucci et al., 2013).

A pesar de lo anterior, los estudios multicéntricos propios de cada país dan un panorama epidemiológico con diferencias significativas. En este sentido, mientras en Argentina (Tiraboschi et al., 2017; Vigezzi et al., 2019) o en la región norte de Brasil (Spina Canela et al., 2017) se reportan frecuencias de *C. albicans* que superan el 40 %, en otros, como en Perú (Rodríguez et al., 2017), Honduras o Venezuela (Nucci et al., 2013), apenas sobrepasa el 25 %. Las razones de estas discrepancias no se comprenden aún, pues podrían deberse a múltiples factores epidemiológicos; sin embargo, algunos autores proponen que esto pudiera asociarse con las prácticas de profilaxis antifúngica y el consecuente aumento de cepas resistentes, así como de los recursos disponibles para prevenir tales infecciones en las instituciones de salud, entre otros (da Matta et al., 2017).

La disponibilidad de estudios recientes que sistematicen la información disponible sobre la distribución de especies y la frecuencia de resistencia a los antifúngicos en *Candida* sp. son limitados en Latinoamérica. Se destaca así el trabajo de da Matta et al. (da Matta et al., 2017), el cual, después de revisar críticamente 40 investigaciones de la región, concluyó que existía un cambio epidemiológico en la frecuencia de presentación de especies no *albicans*, algunas de las cuales no solo aumentan su frecuencia, sino que muestran patrones de resistencia a algunos tratamientos de primera línea. Por ello, el objetivo general de este trabajo es sistematizar la información sobre la distribución de especies y la farmacoresistencia de hongos del género *Candida* sp. causantes de infecciones invasivas en Latinoamérica, a partir de una revisión sistemática de artículos publicados desde 2012 a 2023.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

La revisión sistemática se realizó siguiendo las recomendaciones PRISMA (Page et al., 2021). Se utilizaron las bases de datos de *Pubmed*, *SCOPUS* y *Scielo*, así como referencias cruzadas en los artículos. La búsqueda inicial se delimita a los trabajos publicados entre 2012-actualidad. Las sentencias de búsqueda variaron según la base de datos, pero en todos los casos se hizo con operadores booleanos y la combinación de palabras claves como se ve en el siguiente ejemplo: (candidemia or "invasive candidiasis" or "invasive candida" or "invasive fungal infection" or "candida species") and ("antifungal susceptibility profile" or fluconazole or voriconazole or micafungin or anidulafungin or Amphotericin or Caspofungin or Flucytocine) and ("latin america" or Argentina or Brazil or Chile or Paraguay or Uruguay or Bolivia or Peru or Ecuador or Colombia or Venezuela or Panama or "Costa Rica" or Honduras or "El Salvador" or Nicaragua or Guatemala or México or "Republica Dominicana" or Cuba or "Puerto Rico"). Dos investigadores por separado llevaron a cabo la selección y evaluación posterior de los trabajos obtenidos.

Criterios de selección de los estudios

Inicialmente se procede a eliminar manualmente los reportes duplicados, lo que se hizo en una hoja de cálculo de Excel. Posteriormente se aplican los criterios para seleccionar los trabajos que se revisarían para determinar su inclusión en esta investigación:

Inclusión: se incluyen todos los trabajos que una vez revisados el título, resumen y palabras clave, estuvieran en idiomas español, inglés o portugués, con o sin el perfil de susceptibilidad a antifúngicos, publicados entre 2012 e inicios de 2023. Los trabajos debieron incluir una muestra superior a los 20 aislamientos identificados hasta nivel de especie para tener un máximo de países representados. Identificados estos documentos, se pasó a su localización y descarga.

Exclusión: se descartaron los trabajos sin acceso completo y que los autores no respondieron a las solicitudes de copias. Asimismo, una vez descargados, se excluyeron las revisiones bibliográficas, los reportes de casos aislados o de una sola especie, los estudios caso-control, estudios en animales, con muestras que no proceden de candidiasis invasivas o que estas no estuvieran incluidas, los que no son de la región o están escritos en otro idioma. También se eliminaron los trabajos con un pobre diseño metodológico, evaluados por separado por dos revisores solventando las discrepancias a través de reuniones de consenso. En el caso de trabajos que abarcaran múltiples países (multinacionales), siempre que fue posible se separó la información por países para su análisis.

Extracción de los datos

Definidos los artículos elegibles y con acceso completo, se pasa a la recopilación de los datos de interés. Un autor extrajo la información en una hoja de Excel considerando los siguientes aspectos: autores, año de publicación, población, país, periodo en el que seleccionó la muestra, número de aislamientos, total de centros/países implicados, métodos de identificación de las especies, métodos de evaluación de la susceptibilidad a antifúngicos, distribución de especies, perfil de susceptibilidad. Una vez concluido el proceso otro autor valida la información, revisando si se requieren elementos adicionales para garantizar el cumplimiento de los objetivos. Cualquier discrepancia se resuelve mediante debate.

Síntesis de resultados

Para la elaboración del documento final se empleó la lista de verificación recomendada por PRISMA para las revisiones sistemáticas y metanálisis (Page et al., 2021). Debido a la variabilidad de diseño y métodos diagnósticos empleados en los estudios, se decide realizar un análisis cuali-cuantitativo empleando la mediana de las frecuencias relativas de presentación de cada especie de *Candida* sp., así como de la resistencia a los diferentes antifúngicos. De esta forma, se presentan los resultados en tablas que describen el tipo de estudio, tamaño muestral, tipo de métodos de identificación, frecuencia de cada

especie, entre otros, para describir cada trabajo incluido en la investigación. Asimismo, se presenta una tabla delimitando las especies identificadas en cada país como una medida indirecta de la diversidad de *Candida* sp. que permite la comparación cualitativa entre países y de la región con otros países del mundo. Por último, se presentan en gráficos una síntesis de la mediana de la frecuencia global por país de las especies más frecuentes.

Análisis del riesgo de sesgo

Para el análisis del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta *Critical Appraisal Checklist for Case Series* del Instituto Joanna Briggs (*Joanna Briggs Institute – JBI*)(Munn et al., 2020), al ser la que más se ajusta a las características metodológicas de los trabajos evaluados. Asimismo, el riesgo de sesgo se evaluó con las recomendaciones de Yamin et al. (Yamin et al., 2022), considerando que si cumple los requisitos con < 49%, el riesgo es alto, entre 50 % y 69 % es moderado, 70 % o más es bajo. El procesamiento y presentación de los resultados de este análisis se hizo con ayuda de la herramienta *Review Manager 5.4 (RevMan)* de Cochrane.

RESULTADOS

Descripción general de los estudios incluidos

De los 708 artículos inicialmente identificados, se incluyeron 52 con un total de 57 reportes de trece países latinoamericanos. De estos trabajos, 35 aportaron información sobre estudios de susceptibilidad antifúngica (Figura 1). El 48 % de los trabajos incluidos mostró un bajo riesgo de sesgo y los demás, un riesgo moderado. La falta de información demográfica sobre los sitios donde se desarrollaron los estudios y del seguimiento a los pacientes fueron los principales factores que afectaron el riesgo de sesgo en la muestra analizada (Figura 2).

Figura 1. Proceso de selección de los trabajos.

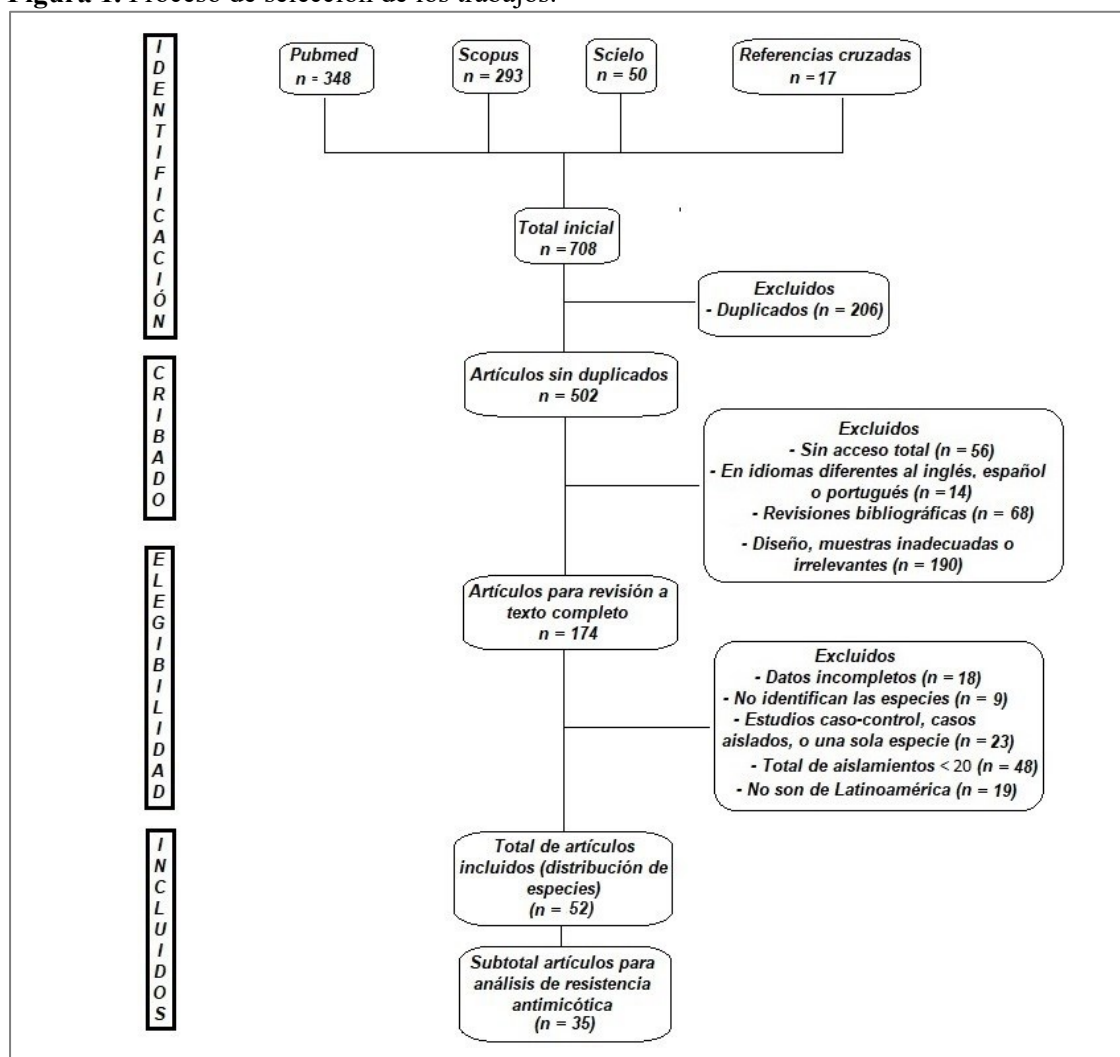
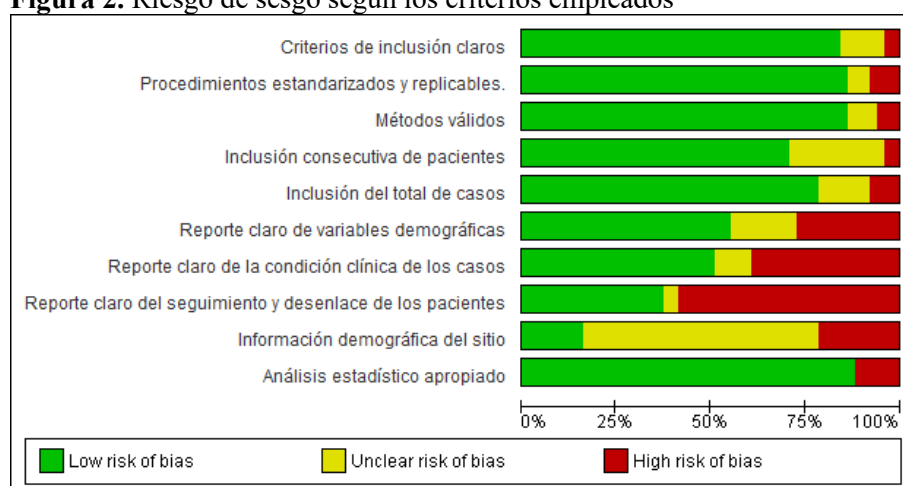


Figura 2. Riesgo de sesgo según los criterios empleados



La mayoría de los reportes fueron de Brasil ($n = 18$; 32 %), seguido en menor medida por Colombia, Argentina y México con seis estudios cada uno. Otros países presentes fueron Perú, Venezuela, Chile,

Cuba, Costa Rica, Paraguay, Honduras, República Dominicana y Ecuador. La mayoría de los trabajos se publicó antes del 2017, con muestras obtenidas antes entre 1995 y 2016 (ver más información en la Tabla 1.)

En cuanto a las instituciones, el 45 % (n=25) de los estudios fueron multicéntricos, con dos o más hospitales o centros de salud de tercer o cuarto nivel participantes. Además, cuatro pesquisas se realizaron en población exclusivamente pediátrica y neonatal, dos en población mayor de 12 años, uno en mayores de 15 años, cuatro en mayores de 17 años, y el resto en población general desde 0 años hasta adultos mayores. La incidencia o prevalencia de candidiasis invasiva, se ubicó entre 0.33 a 6 casos por 1000 ingresos (mediana: 1.72 casos/1000 ingresos), siendo mayor en los pacientes ingresados en salas de cuidados críticos.

Distribución de especies de *Candida* sp.

En total se identificaron 28 especies en la región, utilizando fundamentalmente métodos bioquímicos y morfológicos, seguido de métodos moleculares (amplificación de regiones del ADN y secuenciación) y otros de identificación proteómica como MALDI-TOF.

En la mayoría de los países la especie predominante fue *Candida albicans*, con una frecuencia superior al 30 %. Como excepciones se tuvo a Venezuela y a los países de Centroamérica (Honduras y Costa Rica), donde predominó *C. parapsilosis*, así como a los países de El Caribe (Cuba y República Dominicana) con *C. tropicalis*. Las especies *Candida* no albicans más frecuentes fueron *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*, en ese orden (Figura 3). Otras cepas observadas en la mayoría de los trabajos fueron: *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. famata* y *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. haemulonii*, *C. lipolytica*, *C. dubliniensis*, *C. rugosa*, *C. intermedia*, *C. utilis*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. duobushaemulonii*. Por último, destacar aquellas cepas que fueron detectadas en un solo país como son: *C. holmii*, *C. norvergiensis*, *C. auris*, *C. inconspicua*, *C. fabianii*, *C. stellatoidea*.

Tabla. 1. Características de los estudios y especies de *Candida* spp. más frecuentes en los países de Latinoamérica y El Caribe desde 2012-2022.

País	Periodo	Población	Diseño	N	Métodos de identificación	Candida spp.					Fuente
						Ca	Cp	Ct	Cg	Incidencia/prevalencia	
Argentina	2005-2008	Población general de 16 hospitales	Prospectivo	683	Convencionales y automatizados.	41.3	24.3	19.9	6.3	1.15/1000 ingresos (1.08-1.20)	(López Moral et al., 2012)
Argentina	2008-2010	Población general hospitalaria	Prospectivo	113	Convencionales, automatizados y moleculares.	42.5	23.9	16.8	6.2	1.95/1000 ingresos (1.26-2.98)	(Nucci et al., 2013)
Argentina	2010-2012	Población general de 5 hospitales	Retrospectivo	158	Convencionales y automatizados	41.0	20.0	12.0	10.0	NR	(Riera et al., 2014)
Argentina	1998-2013	Población general de un hospital	Retrospectivo	374	Convencionales y automatizados.	40.9	21.7	15.5	13.9	2.21/1000 egresos	(Tiraboschi et al., 2017)
Argentina	2010-2015	Población pediátrica de un hospital	Retrospectivo	177	Convencionales y automatizados.	44.6	27.7	7.3	1.7	2.2/1000 ingresos	(Guzzetti et al., 2017)
Argentina	2015-2016	Población general de diferentes clínicas	Transversal	35	Convencionales e identificación molecular	48.6	28.6	8.6	2.9	NR	(Vigazzi et al., 2019)
Brasil	2000-2006	Población general de un hospital	Transversal	98	Convencionales y automatizados	33.7	37.7	7.1	4.1	NR	(Mondelli et al., 2012)
Brasil	1998-2007	Población general de un hospital	Transversal	100	Convencionales, automatizados y moleculares.	44.0	34.0	13.0	5.0	NR	(Bonfietti et al., 2012)
Brasil	2006-2007	Población general de 9 hospitales	Prospectivo	300	Convencionales y automatizados	34.0	26.0	24.0	7.0	Privados: 0.91/1000 ingresos Públicos: 2.42/1000 ingresos	(Colombo et al., 2013)
Brasil	1995-2009	Población general de un hospital	Transversal	422	Convencionales y automatizados.	35.8	46.7	9.7	3.6	NR	(dos Santos et al., 2014)
Brasil	2006-2010	Población general de un hospital	Retrospectivo	313	Convencionales y automatizados	44.0	14.4	21.7	11.2	3.6-6.0/1000 ingresos	(Moretti et al., 2013)



Brasil	2007-2010	Población general de 16 hospitales	Prospectivo (vigilancia)	137	Convencionales, automatizados y MALDI-TOF	34.3	24.1	18.0	10.9	NR	(Doi et al., 2016)
Brasil	2008-2010	Población general hospitalaria	Prospectivo	190	Convencionales, automatizados y moleculares.	40.5	25.8	13.2	10.0	1.38/1000 ingresos (0.55-2.11)	(Nucci et al., 2013)
Brasil	2006-07; 2010-11	Población general de un hospital	Transversal	108	Convencionales y Moleculares	28.7	24.1	30.5	8.3	NR	(Gevezier da Costa et al., 2014)
Brasil	2006-2011	Población general de 2 hospitales	Retrospectivo	130	Convencionales y automatizados	34.6	38.5	18.5	5.4	1.8/1000 ingresos	(Dias Hoffmann-Santos et al., 2013)
Brasil	2010-2011	Población general de un hospital	Transversal	63	Convencionales, automatizados y moleculares.	28.5	31.7	22.2	6.4	NR	(Menezes et al., 2015)
Brasil	2003-2012	Población adulta en estado crítico de 22 hospitales	Retrospectivo	1392	Convencionales y automatizados.	42.0	19.6	20.2	9.5	NR	(Colombo et al., 2014)
Brasil	2005-2012	Población general de un hospital	Transversal	80	Convencionales, automatizados y moleculares.	33.8	30.0	8.8	10.0	NR	(Herkert et al., 2015)
Brasil	2014-2015	Población general de un hospital	Transversal	79	Convencionales, automatizados y moleculares	44.0	14.0	19.0	19.0	1.52/1000 ingresos	(Spina Canela et al., 2017)
Brasil	1996-2016	Población ≥12 años en dos hospitales	Retrospectivo	331	Convencionales, automatizados	37.5	18.4	28.1	6.9	1.30/1000 ingresos (1.05-1.38)	(Rocha Braga et al., 2018)
Brasil	2011-2016	Población ≥12 años en dos hospitales	Retrospectivo	148	Convencionales y moleculares	45.3	12.2	15.5	14.2	NR	(Breda et al., 2018)



Brasil	2011-2016	Población general de un hospital	Retrospectivo	51	Convencionales, automatizados y MALDI-TOF.	35.3	21.6	27.4	11.8	2.23/1000 ingresos (1.03-3.02)	(Araújo Paulo de Medeiros et al., 2019)
Brasil	2010-2018	Población ≥ 18 años en 11 hospitales y centros médicos	Retrospectivo	616	Convencionales y MALDI-TOF	39.4	21.3	18.2	13.1	NR	(Agnelli et al., 2023)
Brasil	2017-2018	Población general 22 hospitales	Transversal	144	Convencionales y protocolos moleculares	27.7	32.6	14.6	9.7	NR	(Rodrigues et al., 2021)
Chile	2008-2010	Población general hospitalaria	Prospectivo	38	Convencionales, automatizados y moleculares.	42.1	28.9	10.5	7.9	0.33/1000 ingresos (0.21-0.47)	(Nucci et al., 2013)
Chile	2009-2011	Población general de un hospital	Retrospectivo	27	Convencionales, automatizados y moleculares.	59.3	3.7	14.8	11.1	0,3 y 0,7/1.000 egresos	(Márquez et al., 2017)
Chile	2000-2013	Población mayor de 15 años de un hospital	Retrospectivo	120	Convencionales, automatizados y MALDI-TOF®.	55.0	9.2	11.7	18.3	0.4/1000 egresos (0.17-0.55)	(Siri et al., 2017)
Chile	2013-2017	Población general de 26 hospitales	Prospectivo	384	Convencionales, automatizados y MALDI-TOF	39.0	30.0	8.0	10.0	0.47/1000 ingresos (0.25-0.78)	(Santolaya et al., 2019)
Colombia	2004-2008	Pacientes UCI en 7 hospitales	Retrospectivo	382	No define	56.0	16.0	17.3	2.6	2,3/1.000 días de UCI (máximo 5.1/1000 días)	(Cortés et al., 2013)
Colombia	2008-2009	Población general de 7 hospitales	Prospectivo	137	Convencionales y automatizados.	66.4	14.5	10.2	1.5	NR	(Cortés et al., 2014)
Colombia	2008-2010	Población general de 4 hospitales	Prospectivo	109	Convencionales y automatizados.	36.7	38.5	17.4	4.6	NR	(Cortés et al., 2021)



Colombia	2008-2010	Población general hospitalaria	Prospectivo	109	Convencionales, automatizados y moleculares.	36.7	38.5	17.4	4.6	1.96/1000 ingresos	(Nucci et al., 2013)
Colombia	2010-2011	Población general de 15 hospitales	Transversal	147	Convencionales, moleculares y MALDI-TOF	40.8	23.1	17.0	6.8	NR	(Berrio et al., 2018)
Colombia	2010-2013	Población general en Unidades de Cuidados Críticos de 20 instituciones	Prospectivo	2533	Convencionales y automatizados.	48.3	14.7	20.0	7.5	NR	(Motoa et al., 2017)
Costa Rica	2007-2010	Pacientes de >17 años de un hospital	Retrospectivo	136	No define	38.0	41.0	12.0	6.0	1.1/1000 egresos (0.9-1.7)	(Villalobos-Vindas et al., 2016)
Costa Rica	2007-2011	Pacientes de >17 años de un hospital	Retrospectivo	210	Convencionales y automatizados.	38.0	42.0	10.0	7.0	1.47/1000 egresos (0.9-2.6)	(Villalobos et al., 2016)
Cuba	2006-2009	Pacientes adultos en UCI de un hospital	Prospectivo	52	Convencionales	30.8	15.4	13.5	nd	NR	(Ramírez Serafín et al., 2013)
Cuba	2009-2018	Niños <18 años de UCI de un hospital	Transversal	143	Convencionales	7.7	2.1	29.4	nd	NR	(González Lorenzo et al., 2023)
Cuba	2018-2019	Niños <18 años de UCI de cinco hospitales.	Transversal	36	Convencionales	5.6	2.8	25.0	nd	NR	(García Gómez et al., 2020)
Ecuador	2008-2010	Población general hospitalaria	Prospectivo	46	Convencionales, automatizados y moleculares.	52.2	30.4	10.9	4.3	0.90/1000 ingresos (0.30-1.10)	(Nucci et al., 2013)
Honduras	2008-2010	Población general hospitalaria	Prospectivo	135	Convencionales, automatizados y moleculares.	27.4	14.1	26.7	3.7	0.90/1000 ingresos (0.88–0.98)	(Nucci et al., 2013)



México	2008-2010	Población general de dos hospitales	Prospectivo	74	Convencionales y automatizados.	34.5	5.0	26.0	13.5	2.8/1000 egresos (2.0 en salas generales y 17.0 en UCI)	(Corzo-Leon et al., 2014)
México	2010-2011	Población ≤18 años de 14 centros médicos de 10 estados	Prospectivo	352	Convencionales y automatizados.	36.1	34.4	20.5	2.6	NR	(González et al., 2013)
México	2012	Población >18 años de un hospital	Retrospectivo	156	Convencionales y automatizados.	51.9	4.4	24.4	13.1	NR	(Ortigoza-Medrano & Arroyo-Espinoza, 2014)
México	2011-2013	Población general de un hospital	Retrospectivo	167	Convencionales, automatizados y moleculares.	73.7	5.4	15.0	3.6	NR	(Torres Guerrero et al., 2016)
México	2005-2014	Población general de un hospital	Retrospectivo	58	Convencionales y automatizados	43.1	27.6	10.3	12.1	NR	(Gaona-Flores et al., 2016)
Paraguay	2010-2011	Pacientes hospitalizados y ambulatorios.	Transversal	50	Convencionales y automatizados	40.0	20.0	16.0	20.0	NR	(Sanabria et al., 2014)
Paraguay	2010-2018	Población general de 7 hospitales	Retrospectivo	520	Convencionales y automatizados	34.4	30.4	25.4	4.8	NR	(Aguilar et al., 2020)
Perú	2009-2011	Población general de 9 hospitales	Transversal	153	Convencionales, automatizados y moleculares.	39.9	28.1	23.5	5.2	NR	(Bustamante et al., 2014)
Perú	2011-2014	Población general de un hospital	Retrospectivo	71	No reporta	46.5	22.5	11.3	12.7	NR	(Moreno-Loaiza & Moreno-Loaiza, 2017)

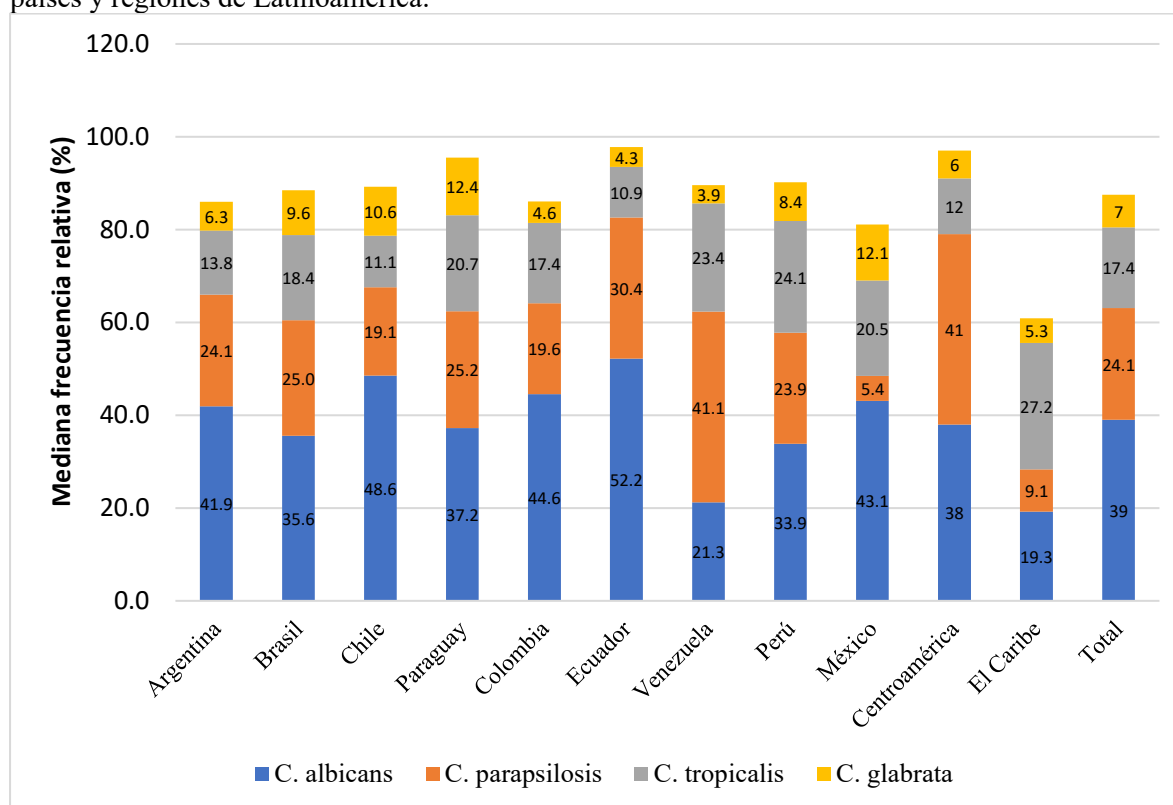


Perú	2013-2015	Población general de 3 hospitales	Prospectivo	158	Convencionales, automatizados y moleculares.	27.8	25.3	24.7	9.5	2.04/1000 ingresos (1.01-2.63)	(Rodriguez et al., 2017)
Perú	2012-2016	Población general. Casos en el INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas)	Retrospectivo	251	Convencionales, automatizados	25.5	7.2	53.3	7.2	NR	(Villanueva et al., 2020)
República Dominicana	2010	Población general de un hospital	Candidemia	57	Convencionales, automatizados	35.0	21.0	38.6	5.3	NR	(Salcedo Inoa et al., 2012)
Venezuela	2008-2010	Población general hospitalaria	Prospectivo	41	Convencionales, automatizados y moleculares.	26.8	39.0	24.4	2.4	1.72/1000 ingresos (1.04-2.90)	(Nucci et al., 2013)
Venezuela	2008-2011	Estudio multicéntrico (14 centros médicos)	Transversal	722	Convencionales y automatizados	15.7	45.6	22.3	5.4	NR	(Moreno et al., 2015)
Venezuela	2012	Población general en UCI de un hospital	Prospectivo	34	Convencionales	14.7	5.9	47.1	23.5	NR	(Saúl García & Hernández Valles, 2013)
Venezuela	2009-2017	Población general de tres hospitales.	Retrospectivo	58	Convencionales y automatizados	41.4	43.1	15.5	0	NR	(Lemus-Espinoza & Maniscalchi, 2021)

N: número de aislamientos. Ca: *C. albicans*, Cp: *C. parapsilosis*, Ct: *C. tropicalis*, Cg: *C. glabrata*. OCsp: otras especies de *Candida* spp identificadas o no. nd: no detectado. NR: no reporta.



Figura 3. Mediana de la frecuencia de presentación de cuatro de las especies más frecuentes en los países y regiones de Latinoamérica.



Resistencia antifúngica en las especies más frecuentes

La mayoría de los estudios que reportaron un análisis de sensibilidad a antifúngicos, evaluaron a los antimicóticos triazólicos ($n = 33$), seguido por los poliénicos ($n = 29$), las equinocandidas ($n = 15$) y por último las pirimidinas fluoradas ($n = 6$). Asociado a esto, predominaron los métodos estandarizados de microdilución en caldo basados en las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) y en menor medida los recomendados por *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST-AFST) ($n=2$). Le siguen los métodos comerciales ($n=14$) tales como: *Vitek 2®* (basado en la microdilución en placas siguiendo recomendaciones del CLSI) y *E-test®* (difusión en agar con tiras impregnadas en gradiente de concentración antifúngico siguiendo recomendaciones del CLSI) entre otros.

Resistencia a antifúngicos triazólicos

La mayoría de los trabajos evaluaron la susceptibilidad de *Candida* sp. al fluconazol ($n = 32$), seguido por el voriconazol ($n = 23$) y el itraconazol ($n = 12$). En menor proporción se encontró el posaconazol.

De estos antimicóticos, la resistencia al fluconazol es lo más llamativo lo que se puede notar en las Figuras 4 y 5 con las medianas de las frecuencias de resistencia y de sensible dosis dependiente (SDD). De forma global, la mediana de la resistencia al fluconazol en todos los estudios de la región latinoamericana fue superior en *C. glabrata* (16.4 %), seguido en menor medida por *C. parapsilosis* (5.7 %), *C. tropicalis* (3.7 %) y *C. albicans* (3.4 %). Un orden similar ocurre con las cepas SDD aunque con una frecuencia superior en la mayoría de los estudios: *C. glabrata* (83.3 %), *C. tropicalis* (12.8 %), *C. parapsilosis* (7.3 %) y *C. albicans* (2.9 %) (Figuras 4 y 5).

La especie con mayor resistencia al fluconazol fue *C. glabrata* con medianas que incluyen frecuencias entre 4.8 % y 66.7 % del total de aislamientos, exceptuando a Perú, Cuba y Venezuela. Los países más afectados fueron República Dominicana, Chile, Brasil y Argentina donde este problema se presenta en más del 20 % de las cepas aisladas, aunque en el primer caso solo se dispuso de un único estudio (Figura 4). Esto concuerda con la frecuencia de cepas SDD detectadas en 8 países, con medianas entre el 11.1 % al 100 % con Paraguay, Colombia, Brasil y Chile como los más afectados (Figura 5).

Por su parte, en *C. parapsilosis*, la resistencia se manifestó en siete de los 10 países que reportaron estudios de sensibilidad para esta especie (1.1 %-26.9 %). Colombia fue el más afectado. Por otro lado, las cepas SDD se manifestaron solo en cinco países con frecuencias entre 2.4 % a 42,1 %, siendo Argentina el más afectado (mediana de 16.7 %) (Figuras 4 y 5).

La resistencia de *C. tropicalis* al fluconazol se detectó en los ocho países que mostraron estudios de sensibilidad, con medianas que oscilan 1.4 % a 37,5 %. Los países más afectados fueron Paraguay y República Dominicana (Figura 4). Se suma a esto que la SDD, se reportó en cinco países con una incidencia de entre 1.0 % a 35.7 %. Colombia y Brasil, son los países con la mayor frecuencia (Figura 5).

De los nueve países que evaluaron la susceptibilidad de *C. albicans* al fluconazol, en siete se detectó resistencia, con frecuencias que oscilan entre 1.4 % a 17.4 %, siendo México el más afectado. A esto se suma que en ocho países se detectaron cepas SDD con porcentajes entre 0.8 % y 15.4 % con Brasil como el más afectado.

Figura 4. Mediana de la frecuencia de resistencia a Fluconazol en los diferentes países de Latinoamérica.

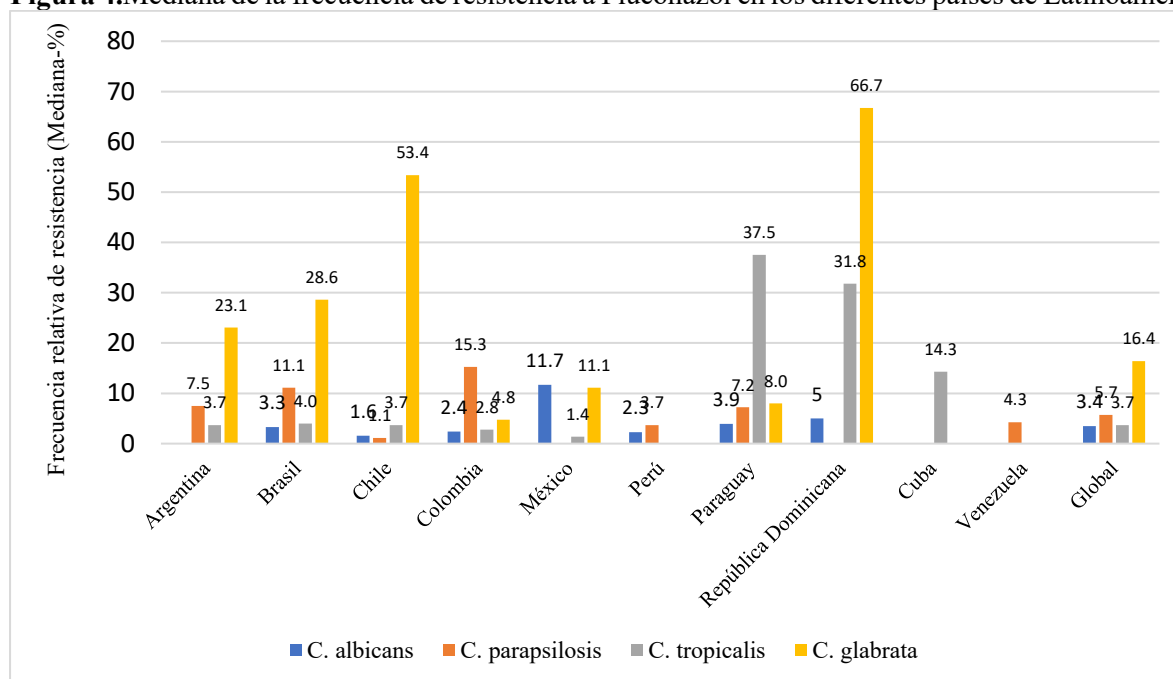
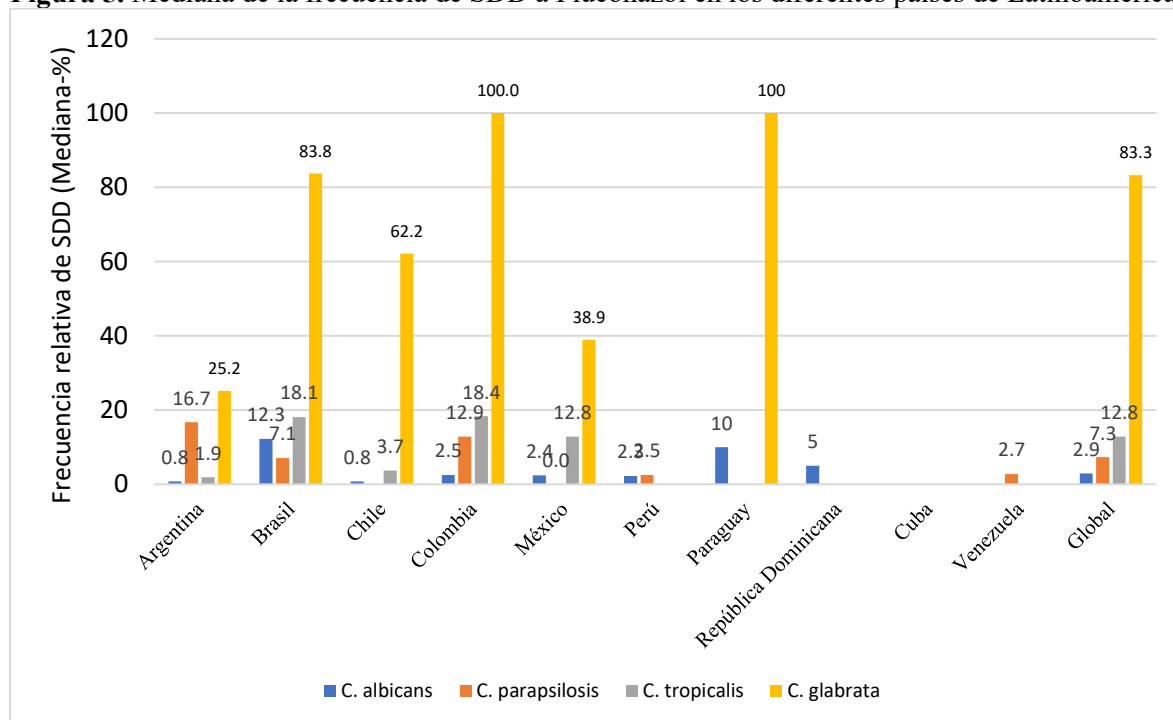


Figura 5. Mediana de la frecuencia de SDD a Fluconazol en los diferentes países de Latinoamérica.



Por otro lado, la resistencia al Voriconazol se observó en un menor número de países. Para *C. albicans*, la frecuencia de resistencia fue menor o igual al 6 % de los aislamientos y las cepas SDD fue inferior al 4 %. Con *C. parapsilosis*, las frecuencias fueron menores al 3 % y al 13 % respectivamente, y para *C. tropicalis* los porcentajes fueron menores al 5 % y a 14 %. En el caso de *C. glabrata*, la frecuencia

de resistencia fue mayor oscilando en intervalos desde 9.1 % hasta 28.3 %. Algo parecido ocurre con las variantes SDD con porcentajes entre 4.8 % y 33.3 %.

Por último, se debe indicar que también se encontraron cepas de *C. albicans* resistentes al Itraconazol, en Cuba y México. Mientras, en Brasil, Chile, México y República Dominicana, se observaron variantes con SDD. En *C. parapsilosis*, la resistencia solo se reportó en Chile, mientras que la SDD también se observó en Cuba y México.

Resistencia a Anfotericina B

La frecuencia de resistencia reportada para anfotericina B fue baja en comparación con los triazoles observándose, además, en pocos países. Así, la resistencia de *C. albicans* solo se detectó en dos países, Brasil (3.7 % - 5.6 %) y México (1.4 % - 6.0 %). En el caso de *C. parapsilosis*, en solo dos reportes de Brasil con un 5 % y Perú con 7 % respectivamente. En Cuba se detectaron cepas SDD de *C. tropicalis* (28.5 % de aislamientos de un estudio). Por último, la especie *C. glabrata* es la que mayores porcentajes de resistencia mostró para este antifúngico (4.8 % a 50 %), aunque solo en dos países (Brasil y México).

Resistencia a las equinocandinas

Los estudios de sensibilidad para estos antifúngicos se reportaron solo para seis países y dos trabajos multinacionales. En el caso de la anidulafungina, *C. glabrata* fue la especie con mayor frecuencia de resistencia reportada: 11.1 % en México, 12.5 % en Perú y 20 % en Colombia; en cuanto a las SDD, se observó en Brasil (62.5 %), Colombia (40 % a 60 %) y en un estudio multinacional (4.8 %). En el caso de *C. albicans*, se detectó resistencia en un trabajo de Chile (0.8 %) y otro de Perú (1.6 %); mientras que las cepas SDD se observaron además en Colombia (2.5 % - 66.7 %). Por otro lado, se observaron cepas resistentes de *C. parapsilosis* en un trabajo de México (2.4 %) y las SDD en Colombia (0.8 %). En *C. tropicalis*, la resistencia se presentó en un reporte de Perú (5.6 %) y en dos investigaciones multinacionales se reportaron cepas SDD (1.7 % a 2.3 %).

La resistencia a Caspofungina solo se reportó en Colombia (1.7 %) para *C. albicans*, en México (0.8 %) y Venezuela (0.6 %) para *C. parapsilosis*, y para *C. glabrata* solo en México (11.1 %). Por su parte, la resistencia a Micafungina solo se observó en México para *C. parapsilosis* (3.1 %) y para *C. glabrata* en Brasil (62.5 %), Chile (10 %) y México (11.1 %). Las frecuencias de cepas SDD para este antifúngico fueron pequeñas, afectando solo a *C. albicans* en Chile (2.3 %).

Resistencia a la flucitosina

Similar a la Anfotericina B, tanto la frecuencia de resistencia como los países afectados, son pocos. La resistencia de *C. albicans* a este compuesto solo se ha reportado en un estudio en México (3.6 %) así como la SDD (2.4 %). En el caso de *C. parapsilosis*, este problema solo se observó en un estudio en Brasil (9 % de cepas resistentes), mientras que *C. tropicalis* en un trabajo de México (2.6 %) y en Brasil un 26.7 % de cepas SDD también en un solo reporte.

DISCUSIÓN

Frecuencia y distribución de especies de *Candida* sp. en infecciones invasivas.

El predominio de especies de *Candida* sp. no *albicans* encontradas en este trabajo en los países de Latinoamérica ya se había notado previamente por otros autores (Colombo et al., 2006; da Matta et al., 2017; Girao et al., 2008; González et al., 2008; Mesa et al., 2005; Nishikaku et al., 2010). Esto sugiere que, si bien *C. albicans* es la especie predominante a nivel individual en la mayoría de los países de la región, epidemiológicamente hablando, existe una elevada carga de otras especies.

Al comparar el presente estudio con la más reciente revisión sistemática realizada en la región, se observa una leve tendencia a disminuir la frecuencia de *C. albicans*, de 41.4 % a 39 % (da Matta et al., 2017). Esta observación es resaltada ya desde hace algunos años por varios autores a nivel mundial. De esta forma Pfaller et al. (Pfaller et al., 2005, 2010, 2019) en el Programa SENTRY reportan una disminución global desde el 57.4 % en el periodo 1997-2001, a 46.7 % en 2015-2016. En el caso de Latinoamérica la frecuencia de *C. albicans* disminuyó de 51.8 % en el reporte global de 2010 del Programa SENTRY (Pfaller et al., 2010), a 43.9 % en el de 2019 (Pfaller et al., 2019). Asimismo, esto es consistente con estudios puntuales en México (González et al., 2008), y en Venezuela, con los trabajos de Calvo et al. (Calvo et al., 2010) y Mesa et al. (Mesa et al., 2005) realizados en un mismo hospital con cinco años de diferencia.

Todo esto concuerda con la hipótesis de que, en Latinoamérica, al igual que en otras regiones del mundo, existe una tendencia a la transición epidemiológica en la que las variantes *C. no albicans* son cada vez más frecuentes en los aislamientos de pacientes con candidiasis invasivas. Entre estas especies, las más frecuentes resultan tres, que en orden son: *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*. En conjunto estas cepas representan casi el 80 % del total de las especies no *albicans*, valor cercano al reportado por

Pfaller et al. (Pfaller et al., 2019) de 86 %, pero superior al mostrado en 2010 por el mismo autor (Pfaller et al., 2010).

A pesar de lo anterior, se debe considerar el impacto que podrían tener la diferente sensibilidad de los sistemas de detección e identificación de las especies de *Candida* sp. empleados en cada estudio, los cuales han variado con el tiempo. Entre estos se destacan los métodos bioquímicos manuales o automatizados, así como MALDI-TOF/MS y otros más específicos como los moleculares. La concordancia y capacidad discriminativa entre estos métodos varía mucho, siendo en algunos casos inferior al 90 % (Zhao et al., 2018; Zuluaga et al., 2018).

Resistencia antifúngica

La resistencia al fluconazol fue la observación más frecuente en los estudios de la región, lo que concuerda con el hecho de ser antifúngicos de primera línea. Se destacan las cepas de *C. glabrata*, seguida en menor medida por de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. albicans* con contrastes notorios entre los diferentes países de la región. Esta observación no se reportó previamente con la revisión de Da Matta et al., (da Matta et al., 2017) donde se muestra resistencia en unos pocos estudios para estas tres últimas especies, pero no para *C. glabrata*. Esto sugiere una evolución relativamente rápida para esta resistencia que debe estudiarse más a profundidad.

De igual modo, otras investigaciones realizadas en la región no concuerdan completamente con los presentados en este trabajo, variando significativamente de un reporte a otro y entre años. En este sentido, en un estudio multinacional SENTRY desde 2006 a 2016, se observó que la resistencia en Latinoamérica para el fluconazol era relativamente baja. De tal forma, al excluir a *C. krusei*, que se conoce que posee una resistencia intrínseca al fluconazol (Jamiu et al., 2021), la especie de *C. parapsilosis* fue la que mayor frecuencia de resistencia presentó con 4.3 %, seguida por *C. glabrata* (2.6 %), *C. tropicalis* (1.1 %) y *C. albicans* (0.1 %) (Pfaller et al., 2019). Estos los resultados contrastan con los presentados por los mismos autores años antes para el periodo 2001-2007 donde las especies resistentes de *C. glabrata* (15.1%), *C. tropicalis* (2.6 %) tenían una incidencia mayor no así las de *C. parapsilosis* (2.1 %) (Pfaller et al., 2010).

Por otro lado, la presencia de cepas resistentes al voriconazol no había sido previamente reportada en los estudios multicéntrico de Godoy et al., (Godoy et al., 2003) o por Hazen et al. (Hazen et al., 2003)

en cuatro y en siete países de la región respectivamente. No obstante, sí fue manifestado por da Matta et al. (da Matta et al., 2017) aunque con una frecuencia inferior al obtenido en el presente estudio. Esto podría sugerir una tendencia al aumento de la frecuencia de cepas resistentes a este antifúngico, aunque es algo que debe estudiarse más a profundidad porque los reportes fueron escasos.

El otro resultado llamativo es la resistencia a las equinocandinas, con frecuencias que en varios estudios superó el 10 % de los aislamientos de algunas de las especies más frecuentes en la región, en especial para *C. glabrata*. Así, los intervalos reportados en el presente trabajo son mayores a los presentados previamente por da Matta et al. (da Matta et al., 2017) y a los indicados en el estudio multinacional *SENTRY* hasta el 2016 (Pfaller et al., 2019).

En la región hay escasos estudios que evalúen la resistencia de *Candida* sp. a las equinocandinas a pesar de que algunos autores denotan preocupación por el aumento en el uso de estos antifúngicos. Así, en el periodo de 1999 a 2006, el consumo de caspofungina aumentó más de 10 veces, (Girao et al., 2008), lo que también se observó en estudios más recientes entre los periodos 2010-2011 y 2017-2018 donde el uso de estos compuestos pasó del 13.6 % de los pacientes con candidemias a 41.3 % (González et al., 2008). Esto podría ser un elemento incidente en el aumento de cepas resistentes a través mecanismos de selección natural (Toda et al., 2019).

Por otro lado, los resultados sugieren que, si bien en la región circulan cepas con mecanismos de resistencia a la anfotericina B, su incidencia no es generalizada sino localizada en unos pocos países. Esto concuerda con la revisión del tema realizada por Sales de Oliveira et al., (Oliveira et al., 2020) quien indica que la resistencia a este antifúngico es rara. Asimismo, este problema no se observó previamente ni en la investigación multinacional de Godoy et al. (Godoy et al., 2003) y ni en el estudio multicéntrico de Colombo et al. (Colombo et al., 2006) en Brasil, mientras que en el trabajo multicéntrico de González et al. (González et al., 2008) en México la única especie afectada fue *C. glabrata*. En otras regiones o países, los reportes y niveles de resistencia a este antifúngico también son bajos (Adam et al., 2021; Bassetti et al., 2019; Caggiano et al., 2015; Yılmaz-Ciftci et al., 2021). La frecuencia de resistencia a flucitosina en aislamientos de candidiasis invasivas reportados en la región latinoamericana fue también baja. En el trabajo multinacional de Godoy et al. (Godoy et al., 2003) ya se había observado que la resistencia a la 5-flucitosina era un evento raro, identificándose solo

un aislamiento en la especie *C. albicans*. Así, los estudios multicéntricos posteriores realizados en Brasil y Argentina reafirmaron esta observación en la región para *C. albicans*, y adicionaron otras especies como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. Esta observación también se reporta en otros países y regiones del mundo, como en China (Zeng et al., 2020), e India (Chakraborty et al., 2021).

Lo presentado hasta el momento sugiere que la resistencia a 5-flucitosina es un rasgo raro entre las especies de *Candida* sp. Sin embargo, se ha observado que después de introducir una monoterapia con este antifúngico aparecen rápidamente cepas resistentes (Tortorano et al., 2021). Por ejemplo, el uso en pacientes con candidiasis urinaria resultó en un aumento de 22 % de signos de resistencia y fallo en la terapia indicada (Sigera & Denning, 2023). Con todo esto se podría pensar que este fármaco no se emplea con mucha frecuencia en monoterapia y por eso la baja frecuencia de resistencia reportada en los estudios consultados en esta revisión sistemática, pero no se tienen datos que avalen esta hipótesis.

Limitaciones metodológicas del estudio

En el presente estudio resalta la heterogeneidad de métodos para identificar las cepas resistentes a los antifúngicos evaluados. Entre estos se mencionan desde metodologías estandarizadas y recomendadas por el CLSI (microdilución en caldo, difusión en placa E-test®) y por EUCAST, así como algunas variantes comerciales. Esto es importante a considerar porque la concordancia entre estos métodos varía lo suficiente como para incidir en la frecuencia de resistencia reportada en la región.

Como ejemplo de esto, un trabajo realizado en la región latinoamericana resalta que en cuanto a los métodos de microdilución en caldo y el método comercial de difusión en placa E-test® sugeridos por el CLSI podrían haber diferencias significativas, al menos para algunos antifúngicos. Así, al evaluar las principales especies reportadas en este estudio, el porcentaje de acuerdos en el diagnóstico y determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas estuvo entre 76.5 % y 100 %, siendo *C. parapsilosis* en la que se observó mayor desacuerdo para la Anidulafungina. En el caso de la Caspofungina el acuerdo estuvo entre 40 % y 100 % siendo *C. glabrata* la de mayor desacuerdo (Berrio et al., 2018). Algo parecido ha sucedido con otros métodos comerciales como el ATB FUNGUS 3 (Calderón Morales & Vargas, 2021).

Por otro lado, las diferencias en puntos de corte a través de los años también impactan sobre las frecuencias de resistencia reportadas en la región. Así, por ejemplo, un estudio indica diferencias

significativas al utilizar el método de microdilución en caldo del *CLSI* con puntos de corte de M27-A3 y M27-S4 (dos Santos et al., 2014). Estas discrepancias también fueron reportadas por otros autores de la región latinoamericana en especial para el fluconazol en *C. tropicalis* y *C. glabrata* (Sanabria et al., 2014).

Además de lo presentado anteriormente, la constitución heterogénea de la muestra de artículos incluidos, limita significativamente el alcance del presente estudio y que no pueda realizarse un metanálisis para obtener resultados más robustos y contrastables. En ello influye el hecho de incluir trabajos con diseños muy diferentes, tanto retrospectivos, prospectivos y transversales, que difieren significativamente en sus niveles de evidencia y sesgos potenciales (García Villar, 2015).

Por último, recalcar que la mayoría de los estudios provienen de Sudamérica (especialmente de Brasil), con escasos trabajos de Centroamérica y de las islas del Caribe. Por ello, el análisis que se pueda establecer estaría muy afectado por las características epidemiológica de los países más representados. A esto se agrega que aproximadamente un 30 % del total de estudios tenían tamaños de muestra inferiores a 100 aislamientos, lo que podría afectar la identificación de especies menos frecuentes.

CONCLUSIONES

La frecuencia de candidiasis invasivas en la región se encuentra entre valores reportados históricamente. Sin embargo, la frecuencia de *Candida albicans* al parecer ha sido inferior a años anteriores para la región, indicando un posible aumento de especies *C. no albicans*. Entre estas últimas resaltan *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*, con diferencias notables entre países de Latinoamérica, lo que indica un panorama epidemiológico complejo para estos microorganismos.

La frecuencia de resistencia a los antimicóticos más utilizados en la región resalta para *C. glabrata*, especie de la que se reportaron cepas resistentes o susceptibles dependientes de la dosis en múltiples estudios, con frecuencias que superan el 50 % de sus aislamientos en varios de ellos. Entre los antifúngicos con mayor frecuencia de resistencia se encuentran los triazólicos (fluconazol y voriconazol), seguido de las equinocandinas, la flucitosina y la anfotericina B. Asimismo, se reporta en la región a la presencia de la especie multirresistente *C. auris*, aunque en proporciones bastante bajas. Los resultados de este estudio deben tomarse fundamentalmente como descriptivos y orientadores de nuevos trabajos que se enfoquen en un verdadero sistema de vigilancia epidemiológica a nivel regional,

con métodos de referencia para delimitar las especies más frecuentes y su sensibilidad antifúngica. Esto permitiría tener datos más precisos de tendencias regionales, así como de establecer y evaluar el impacto de políticas más eficaces para el uso de estas sustancias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adam, K. M., Osthoff, M., Lamoth, F., Conen, A., Erard, V., Boggian, K., Schreiber, P. W., Zimmerli, S., Bochud, P. Y., Neofytos, D., Fleury, M., Fankhauser, H., Goldenberger, D., Mühlethaler, K., Riat, A., Zbinden, R., Kronenberg, A., Quiblier, C., Marchetti, O., ... Zbinden, R. (2021). Trends of the epidemiology of Candidemia in Switzerland: A 15-year FUNGINOS survey. In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 8, Issue 10). Oxford University Press.

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofab471>

Agnelli, C., Guimarães, T., Sukiennik, T., Lima, P. R. P., Salles, M. J., Breda, G. L., Queiroz-Telles, F., Chaves Magri, M. M., Mendes, A. V., Camargo, L. F. A., Morales, H., de Carvalho Hessel Dias, V. M., Rossi, F., & Colombo, A. L. (2023). Prognostic Trends and Current Challenges in Candidemia: A Comparative Analysis of Two Multicenter Cohorts within the Past Decade. *Journal of Fungi*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/jof9040468>

Aguilar, G., Araujo, P., Lird, G., Insaurralde, S., Kawabata, A., Ayala, E., Irala, J., & Argüello, R. (2020). Identification and susceptibility profile of *Candida* species isolated from hemocultures in hospitals in Paraguay. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 44(1). <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.34>

Araújo Paulo de Medeiros, M., Vieira de Melo, A. P., de Oliveira Bento, A., Ferreira Canário de Souza, L. B., de Assis Bezerra Neto, F., Bow Ltaif Garcia, J., Zuza-Alves, D. L., Francisco, E. C., Salles de Azevedo Melo, A., & Maranhão Chaves, G. (2019). Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. *PLoS ONE*, 14(8), e0221033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221033>

Bassetti, M., Giacobbe, D. R., Vena, A., Trucchi, C., Ansaldi, F., Antonelli, M., Adamkova, V., Alicino, C., Almyroudi, M. P., Atchade, E., Azzini, A. M., Carannante, N., Carnelutti, A., Corcione, S., Cortegiani, A., Dimopoulos, G., Dubler, S., García-Garmendia, J. L., Girardis, M., ... Montravers,

- P. (2019). Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUS) in Europe: Results of the EUCANDICU project. *Critical Care*, 23(1).
<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2497-3>
- Berrio, I., Maldonado, N., De Bedout, C., Arango, K., Cano, L. E., Valencia, Y., Jiménez-Ortigosa, C., Perlin, D. S., Gómez, B. L., Robledo, C., & Robledo, J. (2018). Comparative study of *Candida* spp. isolates: Identification and echinocandin susceptibility in isolates obtained from blood cultures in 15 hospitals in Medellín, Colombia. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 13, 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.11.010>
- Bonfietti, L. X., Szeszs, M. W., Chang, M. R., Martins, M. A., Pukinskas, S. R. B. S., Nunes, M. O., Pereira, G. H., Paniago, A. M. M., Purisco, S. U., & Melhem, M. S. C. (2012). Ten-Year Study of Species Distribution and Antifungal Susceptibilities of *Candida* Bloodstream Isolates at a Brazilian Tertiary Hospital. *Mycopathologia*, 174(5–6), 389–396.
<https://doi.org/10.1007/s11046-012-9566-3>
- Breda, G. L., Tuon, F. F., Meis, J. F., Herkert, P. F., Hagen, F., De Oliveira, L. Z., De Carvalho Dias, V., Arns Da Cunha, C., & Queiroz-Telles, F. (2018). Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study. *Medical Mycology*, 56(4), 406–415. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx077>
- Bustamante, B., Martins, M. A., Bonfietti, L. X., Szeszs, M. W., Jacobs, J., Garcia, C., & Melhem, M. S. C. (2014). Species distribution and antifungal susceptibility profile off *Candida* isolates from bloodstream infections in Lima, Peru. *Journal of Medical Microbiology*, 63(PART 6), 855–860.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.071167-0>
- Caggiano, G., Coretti, C., Bartolomeo, N., Lovero, G., De Giglio, O., & Montagna, M. T. (2015). *Candida* bloodstream infections in Italy: Changing epidemiology during 16 years of surveillance. *BioMed Research International*, 2015(ID 256580), 1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/256580>
- Calderón Morales, R., & Vargas, S. G. (2021). Validación del método comercial ATB FUNGUS 3 frente al método de referencia M27-A2, para determinar la susceptibilidad de *Candida albicans* a diferentes antifúngicos. *Con-Ciencia: Revista de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas*, 9(1).
<https://doi.org/https://doi.org/10.53287/ryhm2292ui11q>

- Calvo, B., Mesa, A., Pineda, M., & Beltrán-Luengo, H. (2010). Cambios en la distribución de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos, en pacientes del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela. *Kasmera*, 38(2), 106–117.
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000200003
- Chakraborty, M., Banu, H., & Kumar Gupta, M. (2021). Epidemiology and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species. *Journal of The Association of Physicians of India*, 69, 33–36.
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.32189.18400>
- Colombo, A. L., Garnica, M., Aranha Camargo, L. F., Da Cunha, C. A., Bandeira, A. C., Borghi, D., Campos, T., Senna, A. L., Valias Didier, M. E., Carvalho Dias, V., & Nucci, M. (2013). *Candida glabrata*: An emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Medical Mycology*, 51(1), 38–44. <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.698024>
- Colombo, A. L., Guimarães, T., Sukienik, T., Pasqualotto, A. C., Andreotti, R., Queiroz-Telles, F., Nouér, S. A., & Nucci, M. (2014). Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Medicine*, 40(10), 1489–1498.
<https://doi.org/10.1007/s00134-014-3400-y>
- Colombo, A. L., Nucci, M., Park, B. J., Nouér, S. A., Arthington-Skaggs, B., Da Matta, D. A., Warnock, D., & Morgan, J. (2006). Epidemiology of candidemia in Brazil: A nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(8), 2816–2823. <https://doi.org/10.1128/JCM.00773-06>
- Cortés, J. A., Jaimes, J. A., & Leal, A. L. (2013). Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Revista Chilena de Infectología*, 30(6), 599–604.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000600004>
- Cortés, J. A., Montañez, A. M., Carreño-Gutiérrez, A. M., Reyes, P., Gómez, C. H., Pescador, A., Ariza, B., & Rosso, F. (2021). Risk factors for mortality in Colombian patients with candidemia. *Journal of Fungi*, 7(6), 442–452. <https://doi.org/10.3390/jof7060442>
- Cortés, J. A., Reyes, P., Gómez, C. H., Cuervo, S. I., Rivas, P., Casas, C. A., & Sánchez, R. (2014). Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with

- candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 18(6), 631–637. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.06.009>
- Corzo-Leon, D. E., Alvarado-Matute, T., Colombo, A. L., Cornejo-Juarez, P., Cortes, J., Echevarria, J. I., Guzman-Blanco, M., Macias, A. E., Nucci, M., Ostrosky-Zeichner, L., Ponce-de-Leon, A., Queiroz-Telles, F., Santolaya, M. E., Thompson-Moya, L., Tiraboschi, I. N., Zurita, J., & Sifuentes-Osornio, J. (2014). Surveillance of *Candida* spp bloodstream infections: Epidemiological trends and risk factors of death in two Mexican tertiary care hospitals. *PLoS ONE*, 9(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097325>
- da Matta, D. A., Remondi Souza, A. C., & Lopes Colombo, A. (2017). Revisiting species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates from latin american medical centers. In *Journal of Fungi* (Vol. 3, Issue 2, pp. 24–37). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof3020024>
- Dias Hoffmann-Santos, H., Rodrigues Paula, C., Akeme Yamamoto, A. C., Tadano, T., & Hahn, R. C. (2013). Six-Year Trend Analysis of Nosocomial Candidemia and Risk factors in Two Intensive Care Hospitals in Mato Grosso, Midwest Region of Brazil. *Mycopathologia*, 176(5–6), 409–415. <https://doi.org/10.1007/s11046-013-9705-5>
- Doi, A. M., Campos Pignatari, A. C., Edmond, M. B., Rodrigues Marra, A., Aranha Camargo, L. F., Andreotti Siqueira, R., Pereira Da Mota, V., & Lopes Colombo, A. (2016). Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian national surveillance program. *PLoS ONE*, 11(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146909>
- dos Santos, E. R., Dal Forno, C. F., Hernandez, M. G., Felli Kubiça, T., Venturini, T. P., Chassot, F., Santurio, J. M., & Hartz Alves, S. (2014). Suscetibilidade de *Candida* spp. isoladas de hemocultivos, Avaliadas pelos breakpoints dos documentos M27-A3 e M27-S4 do CLSI. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 56(6), 477–480. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652014000600004>
- Gaona-Flores, V. A., Campos-Navarro, L., Cervantes-Tovar, R., & Alcalá-Martínez, E. (2016). The epidemiology of fungemia in an infectious diseases hospital in mexico city: A 10-year retrospective review. *Medical Mycology*, 54(6), 600–604. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw017>

- García Gómez, D., Abreu Duarte, R., Mesa Coello, L., López Pérez, M., & Adjudah Truffin, C. (2020). Situación actual de la candidiasis sistémica en pacientes hospitalizados. *Acta Médica Del Centro*, 14(2). <http://scielo.sld.cu/pdf/amdc/v14n2/2709-7927-amdc-14-02-182.pdf>
- García Villar, C. (2015). Introducción a la lectura crítica de artículos: diseño de estudios y sesgos. *Radiología, Supl. 1*, 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2014.08.002>
- Gevezier da Costa, V., Borsato Quesada, R. M., Stipp Abe, A. T., Furlaneto-Maia, L., & Furlaneto, M. C. (2014). Nosocomial Bloodstream Candida Infections in a Tertiary-Care Hospital in South Brazil: A 4-Year Survey. *Mycopathologia*, 178(3–4), 243–250. <https://doi.org/10.1007/s11046-014-9791-z>
- Girao, E., Levin, A. S., Basso, M., Gobara, S., Gomes, L. B., Medeiros, E. A. S., & Costa, S. F. (2008). Seven-year trend analysis of nosocomial candidemia and antifungal (fluconazole and caspofungin) use in Intensive Care Units at a Brazilian University Hospital. *Medical Mycology*, 46(6), 581–588. <https://doi.org/10.1080/13693780802004996>
- Godoy, P., Tiraboschi, I. N., Carlos Severo, L., Bustamante, B., Calvo, B., Paula de Almeida, L., Archimedes da Matta, D., & Lopes Colombo, A. (2003). Species Distribution and Antifungal Susceptibility Profile of Candida spp. Bloodstream Isolates from Latin American Hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 98(3), 401–405. <https://www.scielo.br/j/mioc/a/DZ6HgZPJtf6Bb3XrggN8GDb/?format=pdf>
- González, G. M., Elizondo, M., & Ayala, J. (2008). Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of Candida collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: Results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(9), 2902–2905. <https://doi.org/10.1128/JCM.00937-08>
- González, G. M., Treviño-Rangel, R. de J., Palma-Nicolás, J. P., Martínez, C., Lez, J. G. G., Ayala, J., Caballero, A., Morfin-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., Velarde, F., Ascencio, E. P., Tinoco, J. C., Vázquez, J. A., Cano, M. A., León-Sicairos, N., Lez, R. G., Rincón, J., Elías, M. A., & Bonifaz, A. (2013). Species distribution and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in paediatric patients in Mexico: A nationwide surveillance study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(12), 2847–2851. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt283>

- González Lorenzo, L., García Gómez, D., Castro Martínez, J. A., López Pérez, M., Truffín Truffín, E. G., & González Lorenzo, L. (2023). Comportamiento de *Candida* en niños hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. *Medicentro Electrónica*, 27(1).
<http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v27n1/1029-3043-mdc-27-01-e3829.pdf>
- Guzzetti, L. B., Vescina, C. M., Gil, M. F., & Gatti, B. M. (2017). Candidemia in Pediatrics: Species distribution and antifungal susceptibility. *Revista Argentina de Microbiología*, 49(4), 320–322.
<https://doi.org/10.1016/j.ram.2016.12.011>
- Hazen, K. C., Baron, E. J., Colombo, A. L., Girmenia, C., Sanchez-Sousa, A., Del Palacio, A., De Bedout, C., Gibbs, D. L., Tiraboschi, N., Finkelievich, J., Ellis, D., Frameree, D., Van Den Abeele, A. M., Rennie, R., Sanche, S., Bijie, H., Xu, Y., Restrepo, A., Vega, R., ... Santiago, A. (2003). Comparison of the susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole and voriconazole in a 4-year global evaluation using disk diffusion. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(12), 5623–5632.
<https://doi.org/10.1128/JCM.41.12.5623-5632.2003>
- Herkert, P. F., Rodrigues Gomes, R., Dominguez Muro, M., Lameira Pinheiro, R., Fornari, G., Vicente, V. A., & Queiroz-Telles, F. (2015). In vitro susceptibility and molecular characterization of *Candida* spp. from candidemic patients. *Revista Iberoamericana de Micología*, 32(4), 221–228.
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2014.07.007>
- Jamiu, A. T., Albertyn, J., Sebolai, O. M., & Pohl, C. H. (2021). Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. In *Medical Mycology* (Vol. 59, Issue 1, pp. 14–30). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa031>
- Lemus-Espinoza, D., & Maniscalchi, M. T. (2021). REVISIÓN DEL PERFIL DE SENSIBILIDAD DE LEVADURAS AISLADAS EN PACIENTES DEL ESTADO ANZOÁTEGUI, VENEZUELA, 2009-2017. *Saber, Universidad de Oriente, Venezuela*, 33, 115–121.
<https://doi.org/https://doi.org/10.5281/zenodo.5813223>
- López Moral, L., Tiraboschi, I. N., Schijman, M., Bianchi, M., Guelfand, L., & Cataldi, S. (2012). Fungemias en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Revista Iberoamericana de Micología*, 29(3), 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2011.11.001>

- Márquez, F., Iturrieta, I., Calvo, M., & Urrutia Patricio Godoy-Martínez, M. (2017). Epidemiología y susceptibilidad antifúngica de especies causantes de candidemia en la ciudad de Valdivia, Chile. *Revista Chilena de Infectología*, 34(5), 441–446.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000500441>.
- Menezes, R. de P., Ferreira, J. C., Machado de Sá, W., de Aquino Moreira, T., Silva Malvino, L. D., Borges de Araujo, L., Von Dolinger de Brito Röder, D., Amante Penatti, M. P., Candido, R. C., & dos Santos Pedroso, R. (2015). Frequência de espécies de Candida em hospital terciário do Triângulo Mineiro, Minas Gerais, Brasil. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 57(3), 185–191. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000300001>
- Mesa, L. M., Arcaya, N. M., Pineda S., M. R., Beltrán-Luengo, H., & Calvo, B. M. (2005). Candidemia en el Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela 2000-2002. *Revista de La Sociedad Venezolana de Microbiología*, 25(2), 252–259.
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199416579010>
- Mondelli, A. L., Niéro-Melo, L., Bagagli, E., Camargo, C. H., Bruder-Nascimento, A., Sugizaki, M. F., Carneiro, M. V., & Villas Boas, P. J. F. (2012). Candidemia in a Brazilian tertiary hospital: microbiological and clinical features over a six-year period. *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 18(2), 244–252.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S1678-91992012000200015>
- Moreno, X., Reviákinab, V., Panizob, M. M., Ferrarab, G., Garcíaab, N., Alarcónb, V., & Dolande, M. (2015). Frecuencia y perfil de sensibilidad in vitro de aislamientos del Complejo Candida parapsilosis provenientes de pacientes con candidemias. *Revista de La Sociedad Venezolana de Microbiología*, 35, 103–110.
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562015000200008
- Moreno-Loaiza, M., & Moreno-Loaiza, O. (2017). Características clínicas y epidemiológicas de la candidemia en pacientes de un hospital de tercer nivel del sur del Perú, 2011-2014. *Acta Med Peru*, 34(4), 289–293. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96654350006>
- Moretti, M. L., Trabasso, P., Lyra, L., Fagnani, R., Resende, M. R., De Oliveira Cardoso, L. G., & Zaninelli Schreiber, A. (2013). Is the incidence of candidemia caused by Candida glabrata

- increasing in Brazil? Five-year surveillance of *Candida* bloodstream infection in a university reference hospital in southeast Brazil. *Medical Mycology*, 51(3), 225–230. <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.708107>
- Motoa, G., Muñoz, J. S., Oñate, J., Pallares, C. J., Hernández, C., & Villegas, M. V. (2017). Epidemiología de aislamientos de *Candida* en unidades de cuidados intensivos en Colombia durante el período 2010–2013. *Revista Iberoamericana de Micología*, 34(1), 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2016.02.006>
- Munn, Z., Barker, T., Moola, S., Tufanaru, C., Stern, C., McArthur, A., Stephenson, M., & Aromataris E. (2020). Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evidence Synthesis. . *JBI Evidence Synthesis*, 18(10), 2127–2133.
- Nishikaku, A. S., Melo, A. S. A., & Colombo, A. L. (2010). Geographic trends in invasive candidiasis. *Current Fungal Infection Reports*, 4(4), 210–218. <https://doi.org/10.1007/s12281-010-0033-7>
- Nucci, M., Queiroz-Telles, F., Alvarado-Matute, T., Tiraboschi, I. N., Cortes, J., Zurita, J., Guzman-Blanco, M., Santolaya, M. E., Thompson, L., Sifuentes-Osornio, J., Echevarria, J. I., & Colombo, A. L. (2013). Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS ONE*, 8(3), e59373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059373>
- Oliveira, J. S. de, Pereira, V. S., Castelo-Branco, D. de S. C. M., Cordeiro, R. de A., Sidrim, J. J. C., Brilhante, R. S. N., & Rocha, M. F. G. (2020). The yeast, the antifungal, and the wardrobe: a journey into antifungal resistance mechanisms of *Candida tropicalis*. *Canadian Journal of Microbiology*, 66(6), 377–388. <https://doi.org/10.1139/cjm-2019-0531>
- Ortigoza-Medrano, E., & Arroyo-Espinoza, D. I. (2014). Susceptibilidad in vitro de las especies de *Candida* a los antifúngicos en el Hospital de especialidades del Centro Médico nacional de occidente. *Medicina Interna de México*, 30, 373–380. <https://medicinainterna.org.mx/article/susceptibilidad-in-vitro-de-las-especies-de-candida-a-los-antifungicos-en-el-hospital-de-especialidades-del-centro-medico-nacional-de-occidente/>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher,

- D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *The BMJ* (Vol. 74, Issue 9, pp. 790–799). BMJ Publishing Group.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
- Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Gibbs, D. L., Newell, V. A., Ellis, D., Tullio, V., Rodloff, A., Fu, W., & Ling, T. A. (2010). Results from the artemis disk global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: A 10.5-year analysis of susceptibilities of candida species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(4), 1366–1377. <https://doi.org/10.1128/JCM.02117-09>
- Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Rinaldi, M. G., Barnes, R., Hu, B., Veselov, A. V., Tiraboschi, N., Nagy, E., Gibbs, D. L., Finkelievich, J., Ellis, D., Framere, D., Van Den Abeele, A., Senterre, J. M., Colombo, A., Rennie, R., Sanche, S., Hu, B., Xu, Y., ... Santiago, A. (2005). Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: A 6.5-year analysis of susceptibilities of candida and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(12), 5848–5859.
<https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.5848-5859.2005>
- Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Turnidge, J. D., Castanheira, M., & Jones, R. N. (2019). Twenty years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida species from 1997-2016. *Open Forum Infectious Diseases*, 6, S79–S94. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy358>
- Ramirez Serafín, Y., Larrondo Muguercia, H., Halley Posada, M. del C., Hidalgo Costa, T., & León Pérez, D. O. (2013). Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias Rev Cub Med Int Emerg 2013;12(4) TRABAJOS ORIGINALES. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*, 12(4). <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2013/cie134j.pdf>
- Riera, F., Medeot, M., Sartori, L., Bergallo, C., Minoli, J., Vilchez, V., Sánchez, P., Abiega, C., Pincheira, C., Correa, S., Bartoli, C., Figueroa, M., Montamat, M., Spitale, N., Mínguez, A., & Caeiro, J. P. (2014). EPIDEMIOLOGIA DE CANDIDEMIA EN CORDOBA REPUBLICA

ARGENTINA. ESTUDIO DE VIGI-LANCIA DE CINCO INSTITUCIONES. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas*, 71(2), 89–93.

<https://www.researchgate.net/publication/267755237>

Riera, F. O., Caeiro, J. P., Angiolini, S. C., Vigezzi, C., Rodriguez, E., Icely, P. A., & Sotomayor, C. E. (2022). Invasive Candidiasis: Update and Current Challenges in the Management of This Mycosis in South America. *Antibiotics*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070877>

Rocha Braga, P., Cruz, I. L., Ortiz, I., Barreiros, G., Nouér, S. A., & Nucci, M. (2018). Secular trends of candidemia at a Brazilian tertiary care teaching hospital. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 22(4), 273–277. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.07.008>

Rodrigues, D. K. B., Bonfietti, L. X., Garcia, R. A., Araujo, M. R., Rodrigues, J. S., Gimenes, V. M. F., & Melhem, M. S. C. (2021). Antifungal susceptibility profile of Candida clinical isolates from 22 hospitals of São Paulo State, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 54(9). <https://doi.org/10.1590/1414-431X2020E10928>

Rodriguez, L., Bustamante, B., Huaroto, L., Agurto, C., Illescas, R., Ramirez, R., Diaz, A., & Hidalgo, J. (2017). A multi-centric study of Candida bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. *PLoS ONE*, 12(4), e0175172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175172>

Salcedo Inoa, N., García Pérez, J., Cabrera, S., & Smester, G. (2012). Identificación y susceptibilidad antifúngica de Candidas spp. en Hemocultivos de pacientes hospitalizados. Casuística 2010, Hospital General Plaza de la Salud. *Anuario de Investigaciones Científicas UASD*, 1(1).

Sanabria, R., Samudio, M., Fariña, N., Laspina, F., Figueredo, L. de, Aguilar, G., & Espínola, C. (2014). Perfil de susceptibilidad a anti fúngicos de aislados de Candida spp por el método de microdilución. Nuevos puntos de cortes para fluconazol. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 12(1), 33–40. http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282014000100006

Santolaya, M. E., Thompson, L., Benadof, D., Tapia, C., Legarraga, P., Cortés, C., Rabello, M., Valenzuela, R., Rojas, P., & Rabagliati, R. (2019). A prospective, multi-center study of candida bloodstream infections in Chile. *PLoS ONE*, 14(3), e0212924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212924>

Saúl García, Y., & Hernández Valles, R. (2013). Aislamiento y susceptibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de Candida provenientes de pacientes recluidos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Coro, estado Falcón, Venezuela. *Revista de La Sociedad Venezolana de Microbiología*, 33, 140–145.

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562013000200010

Sigera, L. S. M., & Denning, D. W. (2023). Flucytosine and its clinical usage. In *Therapeutic Advances in Infectious Disease* (Vol. 10, pp. 1–15). SAGE Publications Ltd.

<https://doi.org/10.1177/20499361231161387>

Siri, L., Legarraga, P., García, P., González, T., & Rabagliati, R. (2017). Cambios clínicos y epidemiológicos de candidemias en pacientes adultos desde 2000 a 2013. *Revista Chilena de Infectología*, 34(1), 19–26. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000100003>

Spina Canela, H. M., Cardoso, B., Vitali, L. H., Colares Coelho, H., Martinez, R., & da Silva Ferreira, M. E. (2017). Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of Candida spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses*, 61(1), 11–21.

<https://doi.org/10.1111/myc.12695>

Tiraboschi, I. N., Pozzi, N. C., Fariás, L., García, S., & Fernández, N. B. (2017). Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. *Revista Chilena de Infectología*, 34(5), 431–440.

<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000500431>

Toda, M., Williams, S. R., Berkow, E. L., Farley, M. M., Harrison, L. H., Bonner, L., Marceau, K. M., Hollick, R., Zhang, A. Y., Schaffner, W., Lockhart Shawn R., Jackson, B. R., & Vallabhaneni, S. (2019). Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia-Four Sites, United States, 2012-2016. *MMWR Surveillance Summaries*, 68(8), 1–15.

<https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6808a1>

Torres Guerrero, H., Martínez Espinosa, I., Gonzales Ibarra, M., & Aguirre García, M. (2016). Distribution of Candida Species and Molecular Typing of C. albicans Isolates in a Mexico City Tertiary Care Hospital from 2011 to 2013. *Open Journal of Medical Microbiology*, 06(02), 66–79.

<https://doi.org/10.4236/ojmm.2016.62010>



- Tortorano, A. M., Prigitano, A., Morroni, G., Brescini, L., & Barchiesi, F. (2021). Candidemia: Evolution of Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches. In *Infection and Drug Resistance* (Vol. 14, pp. 5543–5553). Dove Medical Press Ltd.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S274872>
- Vigezzi, C., Icely, P. A., Dudiuk, C., Rodríguez, E., Miró, M. S., Castillo, G. D. V., Azcurra, A. I., Abiega, C., Caeiro, J. P., Riera, F. O., García-Effrón, G., & Sotomayor, C. E. (2019). Frequency, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis* species complex isolated from patients with candidemia in the central region of Argentina. *Journal de Mycologie Medicale*, 29(4), 285–291. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.100907>
- Villalobos, J. M., Castro, J. A., Avilés, Á., Peláez, M. C., Somogyi, T., & Sandoval, L. (2016). *Candida parapsilosis*: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de Costa Rica. *Revista Chilena de Infectología*, 33(2), 159–165.
<https://www.scielo.cl/pdf/rci/v33n2/art05.pdf>
- Villalobos-Vindas, J. M., Castro-Cordero, J. A., Avilés-Montoya, Á., Peláez-Gil, M. C., Somogyi-Pérez, T., & Sandoval-Carpio, L. (2016). Epidemiología de la candidemia en el Hospital México. *Acta Médica Costarricense*, 58(1), 15–21.
https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022016000100015
- Villanueva, F., Veliz, J., Canasa, K., Bellido, E., Martell, S., Ortega, S., & Cajamarca, I. (2020). Characteristics of fungemias in a peruvian referral center: 5-year retrospective analysis. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(2), 276–281.
<https://doi.org/10.17843/RPMESP.2020.372.5026>
- Yamin, D., Akanmu, M., Al Mutair, A., Alhumaid, S., Rabaan, A., & Hajissa, K. (2022). Global Prevalence of Antifungal-Resistant *Candida parapsilosis*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop. Med. Infect. Dis.*, 7(8), 188.
- Yılmaz-Ciftido gan, D., Kara-Aksay, A., Erbas, G., Bas ak Sarkıs, Ü., Karada g-Oncel, E., Berna Anıl, A., allah Baran, M., Er, H., & Yılmaz, N. (2021). Epidemiology of Candidemia in Children over 7 Years in a Medical Center in Turkey. *Microbiology Spectrum*, 9, e00453-21.
<https://doi.org/10.1128/Spectrum>

- Zeng, Z., Ding, Y., Tian, G., Yang, K., Deng, J., Li, G., & Liu, J. (2020). A seven-year surveillance study of the epidemiology, antifungal susceptibility, risk factors and mortality of candidaemia among paediatric and adult inpatients in a tertiary teaching hospital in China. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00798-3>
- Zhao, Y., Tsang, C. C., Xiao, M., Chan, J. F. W., Lau, S. K. P., Kong, F., Xu, Y., & Woo, P. C. Y. (2018). Yeast identification by sequencing, biochemical kits, MALDI-TOF MS and rep-PCR DNA fingerprinting. *Medical Mycology*, 56(7), 816–827. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx118>
- Zuluaga, A., Arango-Bustamante, K., Caceres, D. H., Sánchez-Quitian, Z. A., Velásquez, V., Gómez, B. L., Parra-Giraldo, C. M., Maldonado, N., Cano, L. E., de Bedout, C., & Rivera, R. E. (2018). Concordance analysis between different methodologies used for identification of oral isolates of *Candida* species. *Colombia Medica*, 49(3), 193–200. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i3.3774>