

Candidiasis crónica diseminada (ccd) por *Candida tropicalis* en leucemia mieloide aguda. Presentación de caso y revisión de la literatura

Medina Marroquín, René¹
González Godínez, I.¹
Maldonado López, C.J.²
Calzada Rascón, A.N.¹ (completar nombres)

Chronic disseminated candidiasis (cdc) due to *Candida tropicalis* in acute myeloid leukemia. Case presentation and literature review

Fecha de aceptación: marzo 2024

Resumen

Candida tropicalis es una levadura dimórfica asexual, especie no albicans con mayor frecuencia asociada a candidemia y candidiasis invasiva, la candidiasis crónica diseminada es una forma invasiva, se caracteriza por afectación hepato-esplénica.

CASO CLÍNICO. Mujer de 56 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, en tratamiento con quimioterapia de segunda línea, ingresó para quimioterapia de salvamento, presentaba neutropenia y fiebre al día + 11 (No sé si aquí falta algo, o indicarlo con mayor claridad). Se inició tratamiento con antibiótico de amplio espectro; además de la persistencia de fiebre, se agregó síndrome doloroso abdominal. Se realizó tomografía abdominal en la que se observaron fungomas hepatoesplénicos. Se indicó anfotericina B deoxicolato de manera empírica, aislamiento en hemocultivos de *C. tropicalis* pansensible, se ajustó a equinocandinas, mostró mejoría clínica a las 72 horas. Sólo 5% de los casos de candidemias invasivas llegan a ser comprobados, por lo que la sospecha clínica es fundamental para el inicio temprano del tratamiento antifúngico, con el objetivo de disminuir el riesgo de desenlaces letales.

Palabras clave: candidiasis crónica diseminada, leucemia mieloide aguda, hematología, *Candida tropicalis*, antifúngicos.

Abstract

Candida tropicalis is an asexual dimorphic yeast, non-albicans species most frequently associated with candidemia and invasive candidiasis, with chronic disseminated candidiasis being an invasive form, characterized by hepato-splenic involvement.

CLINICAL CASE. 56-year-old woman diagnosed with acute myeloid leukemia treated with second-line chemotherapy, admitted for salvage chemotherapy, presenting neutropenia and fever on day + 11, broad-spectrum antibiotics were started, persisting with fever, adding painful syndrome abdominal, abdominal tomography was performed with the presence of hepatosplenic fungomas, amphotericin B deoxycholate was started empirically, isolation of pan-sensitive *C. tropicalis* in blood cultures, adjustment to echinocandins with clinical improvement after 72 hours. In only 5% of cases of invasive candidemias are they proven, so clinical suspicion is essential for the early initiation of antifungal treatment, with the aim of reducing the risk of lethal outcomes.

Keywords: chronic disseminated candidiasis, acute myeloid leukemia, hematology, *Candida tropicalis*, antifungals.

Introducción

Desde principios de la década de 1980 se ha registrado un incremento de la incidencia y prevalencia de infecciones fúngicas en todo el mundo. Se han informado infecciones del torrente sanguíneo (ITS) causadas por varias especies de *Candida* en muchos países, y son una causa importante de morbilidad y mortalidad, sobre todo en pacientes hospitalizados.¹

En las últimas dos décadas, la incidencia de infección por hongos ha aumentado de 0.1 episodios por mil admisiones a 0.3-10.6 episodios por mil admisiones en China, América del Norte y varios países europeos.² La prevalencia de la candidemia difiere en varias regiones geográficas, desde 0.32 por mil admisiones en el sudeste de China hasta 2.49 por mil admisiones en Brasil. La mortalidad atribuible rara vez se estima debido a condiciones

¹ Medicina Interna

² Hematología

Hospital General de Zona Núm. 47 Vicente Guerrero, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

Correspondencia: Dr. René Medina Marroquín

Hospital General de Zona Núm. 47 Vicente Guerrero

Campaña del Ébano s/n, Unidad Habitacional Vicente Guerrero, C.P. 09200, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México

Dirección electrónica: renemedinam@icloud.com

subyacentes graves, y oscila entre 10% y 47%.³ En el estudio realizado por Zheng y colaboradores se encontró que la candidemia se asoció con un crecimiento de 14.5% en la mortalidad, un incremento medio de 10.1 días en la duración de la estancia hospitalaria, con el respectivo aumento de los costos relacionados con la atención de la salud.

Las especies de *Candida* son levaduras y miembros de la comunidad microbiana comensal en los seres humanos, están presentes en la piel y las membranas mucosas de la cavidad oral y en el tracto gastrointestinal y genitourinario.⁴ El género *Candida* incluye numerosas especies; de éstas, las más comunes para formar una microbiota normal y potencialmente causar infecciones invasivas son *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. Estas cinco especies son responsables de más del 90% de las infecciones invasivas.⁵

C. albicans es la especie identificada principalmente en las infecciones del torrente sanguíneo. En un estudio, las *Candida* no *albicans* representaron 64.1%, la mayoría fueron *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Sin embargo, algunos estudios en países occidentales mostraron que *C. glabrata* era la especie más frecuente, mientras que *C. tropicalis* era bastante rara. Es más probable que *C. glabrata* se aisle en pacientes con malignidad y trasplante, y *C. krusei* en pacientes con neoplasias malignas hematológicas que reciben fluconazol como profilaxis.^{2,6} *Candida tropicalis* es una levadura dimórfica asexual, parte de la microbiota humana, clasificada dentro de las especies no *albicans* con mayor frecuencia asociada a candidemia y candidiasis invasiva en pacientes inmunodeprimidos, principalmente secundaria a trastornos linfoproliferativos.

La candidiasis invasiva comprende la candidemia y la candidiasis de tejido profundo. En América del Sur, donde la mayoría de los países se consideran naciones de ingresos bajos a medianos, la incidencia de la candidemia oscila entre 0.74 y 6.0 por mil ingresos hospitalarios.^{7,8}

La candidemia, una infección del torrente sanguíneo por *Candida* spp., es el tipo de infección invasiva por *Candida* que se detecta con más frecuencia. Es la cuarta causa de infecciones del torrente sanguíneo nosocomiales en Estados Unidos y la séptima en Europa.⁵

No obstante, la infección diseminada por especies de *Candida* ha demostrado que es un factor importante en el desenlace de los pacientes; las características epidemiológicas de la enfermedad se han descrito muy poco en la literatura, limitando el desarrollo de recomendaciones estandarizadas para la prevención de esta infección, sobre todo en población de riesgo.⁹

Cuatro condiciones principales predisponen a una infección humana invasiva: comorbilidades (diabetes, trasplantes, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática, pancreatitis necrotizante, mucositis y neutropenia), medicamentos (antibióticos de amplio espectro, corticosteroides, quimioterapia, inmunosupresores y biológicos), condiciones nosocomiales (ventilación mecánica, nutrición parenteral total, fugas anastomóticas y catéteres intravasculares), así como alteraciones genéticas (mutación *cd82*, *dectina 1* y *TRL1/TRL2*, *TAGAP*). En condiciones normales, coloniza la piel y la mucosa del tracto gastrointestinal (GIT), la cavidad oral y el tracto reproductivo en un alto porcentaje de personas sanas, como componentes regulares de

la microbiota humana. Su crecimiento está estrictamente controlado por el sistema inmunológico del huésped y los mecanismos reguladores proporcionados por la microbiota. Los cambios en este equilibrio determinan el crecimiento excesivo del hongo en superficies donde normalmente se encuentra, además de infecciones sistémicas graves con la participación de varios órganos. Este hongo puede colonizar prácticamente cualquier tejido y las manifestaciones clínicas son diversas, dependiendo del sitio afectado; sin embargo, la preferencia por un órgano en particular depende en gran medida de la vía de infección, las características intrínsecas del patógeno y las condiciones subyacentes de cada paciente.¹⁰

La candidiasis crónica diseminada (ccd), o candidiasis hepatoesplénica, y la candidiasis hepática fúngica son términos utilizados de manera indistinta en artículos de divulgación científica. La ccd es una manifestación clínica única de la candidiasis invasiva; generalmente se desarrolla durante la recuperación de la neutropenia después de la quimioterapia y afecta a órganos como el hígado y el bazo en pacientes con leucemia aguda. Se desconoce la patogénesis exacta de esta infección, sin embargo, se ha propuesto que las especies de *Candida* que colonizan el intestino invaden y siembran sinusoides hepatoesplénicos del torrente sanguíneo esplénico portal después del daño de la mucosa inducido por la quimioterapia. La incidencia reportada de ccd oscila entre 2 y 7.4% en pacientes con leucemia aguda.^{11,12}

Aproximadamente 85% de los pacientes con ccd y leucemia aguda subyacente están en remisión en el momento del diagnóstico. Las principales manifestaciones de la ccd son: fiebre mayor de 38 °C persistente que no responde a los antibióticos convencionales (85 a 100%), dolor abdominal (60%), náuseas/vómitos (30%) y hepatosplenomegalia (30 a 50%); y hallazgos de laboratorios como: fosfatasa alcalina elevada (60 a 91%), pruebas de función hepática elevada (30%) y leucocitosis al momento del diagnóstico (30%).^{13,14}

Los hemocultivos son positivos en menos de 20% de los pacientes con ccd y, por lo tanto, la documentación microbiológica de *Candida* spp. no se puede utilizar como el único medio para el diagnóstico de esta infección.¹⁵ La identificación de elementos fúngicos en el material de biopsia o el crecimiento fúngico a partir de tales muestras se ha considerado en muchos estudios como el estándar de oro para el diagnóstico de la ccd. La sensibilidad de la biopsia aumenta cuando el procedimiento se realiza después de la recuperación del recuento de neutrófilos y cuando se muestra un nódulo en lugar de una biopsia aleatoria. En cultivos de muestras de biopsia hepática, *C. albicans* se recupera en más de la mitad de los pacientes, seguidos en frecuencia decreciente por *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*.

Entre las modalidades de imagen, la imagen por resonancia magnética (IRM) es superior tanto a la tomografía computarizada (TC) como a la ecografía para la identificación de la enfermedad fúngica hepatoesplénica, con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 96% cuando se utilizan las técnicas apropiadas. Las lesiones son redondas, miden menos de 1 cm de diámetro y marcadamente hiperintensas en imágenes ponderadas en T2. En aproximadamente 63% de los pacientes se pueden detectar lesiones

en el hígado y el bazo; en 22% sólo en el hígado; y en 15% sólo en el bazo. La detección de d-arabinitol sérico puede ser prometedor en el diagnóstico de la infección invasiva por *Candida* en pacientes con cáncer. El d-arabinitol sérico se considera una evidencia bioquímica de candidiasis invasiva y se puede medir utilizando un ensayo enzimático automatizado rápido. Se ha informado de un aumento de los niveles de este marcador en 40% de los pacientes con candidiasis profundamente invasiva probada en tejidos con hemocultivos negativos y en pacientes con infección por *Candida* en la mucosa profunda.^{16,17}

Se han descrito cuatro patrones dominantes de candidiasis hepatoesplénica utilizando estudios de Estados Unidos:

- Primer patrón de "rueda dentro de una rueda", consiste en una zona hipoecoica periférica que se correlaciona con un anillo de fibrosis.
- Segundo patrón, típico de un ojo de buey, evoluciona a partir de la lesión primaria, suele tener de 1 a 4 cm de diámetro.
- Tercer patrón, y el más común, es una lesión hipoecoica uniforme y se puede ver junto con los otros tres patrones.
- Cuarto patrón, consiste en focos ecogénicos, generalmente se observa al final de la enfermedad y se correlaciona microscópicamente con la fibrosis central o las calcificaciones, o ambas.

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 56 años, ama de casa, cuenta con antecedente de apendicectomía laparoscópica en octubre de 2022 secundaria a apéndice gangrenado, dijo que no sufre enfermedades crónico-degenerativas, el resto de antecedentes sin datos de importancia.

Comenzó su padecimiento actual en el mes de septiembre de 2022, con presencia de astenia y adinamia de forma progresiva, se agregó disnea de grandes esfuerzos, sin acudir a valoración ni automedicación, con evolución de la sintomatología; refirió que a mediados de octubre se sumó dolor abdominal tipo cólico, generalizado, posteriormente localizado en FID, intensidad 5/10, náusea hasta llegar a la emesis de contenido gastroalimentario, por lo que acudió a valoración donde se le diagnosticó cuadro de apendicitis aguda, fue intervenida laparoscópicamente el 20 de octubre de 2022, con reporte luego de la cirugía de apéndice gangrenado.

Durante su estancia en el Servicio de Cirugía General se encontró evidencia de síndrome anémico caracterizado por disnea de medianos esfuerzos, taquicardia y palidez de tegumentos, acompañados de aparición de úlceras orales y equimosis en las extremidades. Mencionó pérdida de peso no intencionada de cuatro kilos en un mes (pérdida de 6.8% del peso corporal), con presencia de diaforesis de predominio nocturno, por lo que se solicitó valoración en el área de hematología, en los estudios de laboratorio

se detectó bicitopenia (anemia y trombocitopenia) e hiperleucocitosis, por lo que se inició abordaje diagnóstico el cual concluyó leucemia mieloide aguda de riesgo alto por la edad e hiperleucocitosis, BCR/ABL1 desconocido. Se comenzó citorreducción con hidroxycarbamida, sin embargo, por hiperleucocitosis se realizó una sesión de leucocitoaféresis reductiva por riesgo de síndrome de lisis tumoral. Se colocó catéter venoso central el 17 de noviembre de 2022, recibió hiperhidratación con soluciones parenterales, transfusión de componentes sanguíneos (concentrados eritrocitarios y aféresis de plaquetas de acuerdo con el requerimiento), posteriormente se inició esquema de quimioterapia 7 + 3 como inducción para la remisión. Durante su estancia hospitalaria desarrolló fiebre neutropénica, la cual se trató con imipenem como antimicrobiano profiláctico y posterior desescalamiento a ciprofloxacino 500 mg hasta la recuperación de la neutropenia, con toma de hemocultivos sin desarrollo. Además curso con cuadro diarreico con toma de toxinas AB y GDH negativas, se descartó colitis pseudomembranosa.

Se comenzó tratamiento a base de quimioterapia con respuesta completa y recuperación hematológica incompleta; en enero de 2023 desarrolló mielotoxicidad cursando con neutropenia febril, fue manejada con carbapenémicos profilácticos, sin complicaciones, con recuperación hematológica, fue egresada sin complicaciones. Se ingresó en febrero de 2023 para continuar con tratamiento de quimioterapia de consolidación y valoración de respuesta, a su ingreso con remisión morfológica, por lo que se decidió indicar segundo MEC el 23 de febrero. En estudios de control (cuadro 1), siete días después, se mostró evidencia de neutropenia profunda, se inició profilaxis con carbapenémico y vancomicina, se realizó cambio de catéter venoso central después de 72 horas de tratamiento antibiótico efectivo, sin embargo, persistieron las alzas térmicas, por lo que el 8 de marzo se hizo nueva toma de hemocultivos periféricos, no se observó crecimiento de microorganismos; se continuó tratamiento antibiótico con carbapenémico y glucopéptido, con mejoría parcial, con fiebre persistente. El 14 de marzo se realizó nueva toma de hemocultivos periféricos y se retiró el catéter venoso central; 24 horas después la paciente inició con dolor abdominal tipo cólico, intensidad 7/10, generalizado, acompañado de náusea sin llegar a la emesis, cuadros de bacteremia, negó sintomatología neurológica, respiratoria y/o urinaria. Con la sospecha de abdomen agudo, se hizo tomografía axial computarizada de alta resolución de abdomen (figura 1), con evidencia en el hígado y el bazo con proceso infeccioso (fungomas) y hepatomegalia. Por este motivo fue valorada en el Servicio de Infectología, donde se apreció frotis de sangre periférica con evidencia de levaduras. En el contexto de una paciente inmunosuprimida, con uso de catéter intravascular de estancia prolongada y uso de antibióticos de amplio espectro, se decidió iniciar antifúngico a base de anfotericina B, con revisión de hemocultivos y agares con crecimiento e identificación de *Candida tropicalis* (figuras 2 y 3), se ajustó el tratamiento con caspofungina, con mejoría del cuadro clínico y remisión de los cuadros febriles a los cinco días de inicio del tratamiento.

Cuadro 1.
Estudios de laboratorio

15-11-22	12-12-22	9-1-23	23-1-23	27-2-23	6-3-23	14-3-23	10-4-23	
Hemoglobina	4.7	9.3	10.5	10.4	8.8	7.1	8.3	8.8
Plaquetas	350 000	14 000	439 000	39 000	261 000	10 000	16 000	60 000
Leucocitos	210 400	1 000	8 200	300	2 600	100	400	2 400
Neutrófilos	114 878	440	6 300	0	100	0	224	1 200
Linfocitos	57 439	320	820	300	620	100	80	1 100
Monocitos	37 661	240	984	0	52	0	96	0
Eosinófilos	420	0	0	0	0	0	0	0
Glucosa	99	95	88	93	89	102	97	89
Bilirrubina total	0.80	0.73	0.68	0.69	0.5	0.41	2.4	1.4
Deshidrogenasa láctica	1 609	128	190	68	114	87	182	190
Creatinina	0.65	0.45	0.48	0.6	1.37	0.49	0.43	0.56
Sodio	138	129	130	134	138	134	132	138
Potasio	3.5	3.7	3.5	3.9	3.57	2.7	3.7	4.0
Cloro	97	106	100	103	102	105	102	101
inr								
	1.34	-	-	-	-	-	1.17	-
tp								
	15.6						13.6	
TTPa	21.5						26	

16 de noviembre de 2023, serología para hepatitis B, C y VIH: no reactivo; perfil TORCH: no reactivo.

Hemocultivos:

8 de marzo de 2023, hemocultivos periféricos: sin desarrollo.

14 de marzo de 2023, cultivo punta de catéter: sin desarrollo.

14 de marzo de 2023, hemocultivos periféricos: *Candida tropicalis*

Figura 1.
Tomografía de alta resolución toracoabdominopélvica.
Hallazgos por imagen en hígado y bazo en probable relación con proceso infeccioso (fungomas).
Hepatomegalia

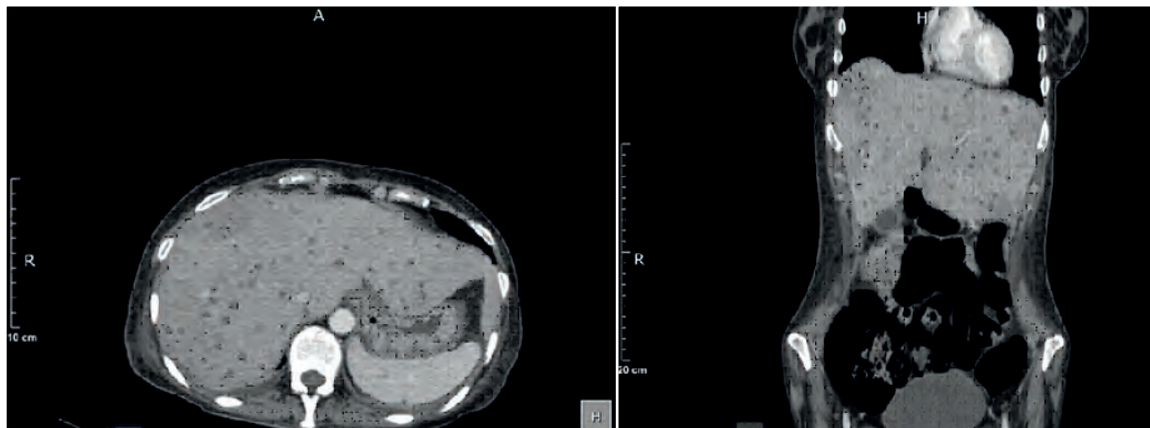


Figura 2.
Medio de cultivo agar Sabouraud. Crecimiento de especies de *Candida* (colonias blancas, grandes, de bordes irregulares y secos)



Figura 3.
Antibiograma *Candida tropicalis*. Fenotipo wt

Tipo de cultivo:	Hemocultivo				
CULTIVO NO. (257317)	RESULTADO: Con desarrollo				
Observaciones:	MICROORGANISMO AISLADO DE AMBOS PUNTOS DE TOMA				
Microorganismos detectados:	<table border="1" style="background-color: #e0f2f1;"> <tr> <td style="background-color: #c8e6c9;"><i>Candida tropicalis</i></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		<i>Candida tropicalis</i>		
<i>Candida tropicalis</i>					
Amphotericin B	0.5	S			
Caspofugin	<=0.12	S			
Fluconazole	1	S			
Flucytosine	<=1	S			
Micafugin	<=0.06	S			
Voriconazole	<=0.12	S			

Interpretación: S = Sensible I = Intermedio R = Resistente

Hora de toma:	15:00 HRS
Temperatura Paciente:	37°C
Punto de toma:	BRAZOS IZQUIERDO Y DERECHO

Discusión

Presentamos el caso de una mujer en la sexta década de la vida, con diagnóstico de candidiasis crónica diseminada, tenía como principales factores de riesgo inmunosupresión secundaria a leucemia mieloide aguda, tratamiento antineoplásico y uso de dispositivos intravasculares. En cultivo se aisló *Candida tropicalis*, la evolución fue hacia la

mejoría tras la rápida identificación del proceso infeccioso que permitió dirigir el tratamiento antifúngico de manera específica, con una evolución adecuada y resolución de la enfermedad *ad integrum*.

La candidiasis crónica diseminada es un síndrome poco común que se observa principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas durante la fase de recuperación de neutropenia. Debido a que la mayoría de los pacientes están en remisión del trastorno linfoproliferativo al momento del diagnóstico de la infección fúngica invasiva, la principal interrogante radica en la interrupción o continuación del tratamiento quimioterapéutico, teniendo en cuenta que la inmunosupresión conllevaría a una mayor invasividad por el germen y podría empeorar el pronóstico del mismo. Por otra parte, la interrupción del tratamiento quimioterapéutico de igual manera podría complicar el desenlace del paciente al permitir el progreso de la neoplasia hematológica ante la ausencia de tratamiento dirigido.

En pacientes con CCD se han encontrado malos resultados asociados con infecciones por *C. tropicalis* ($P < 0.002$) en comparación con *C. albicans*, una mayor puntuación de APACHE II y una edad avanzada,²⁰ así como el tipo de enfermedad hematológica ($P < 0.001$), los agentes antifúngicos iniciales ($P < 0.001$) y el momento del trasplante alogénico ($P < 0.001$) que influyen en la supervivencia a 90 días, y es el estado de choque el único factor pronóstico independiente de supervivencia a 90 días en pacientes con CCD.

Actualmente no existe un consenso que estandarice la duración del tratamiento antifúngico en el contexto de pacientes con trastornos linfoproliferativos, dada la complejidad del estado en el que estos pacientes se encuentran desde el punto de vista inmunológico. Desde sus primeras descripciones en el tratamiento de esta fungemia, la anfotericina B ha sido la piedra angular del tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas, la tasa de respuesta a dicho tratamiento oscila entre 40 y 80%, no obstante, las equinocandinas son el tratamiento de elección en este tipo de *Candida*.¹⁸ Las equinocandinas fueron eficaces como tratamiento inicial en 70 a 75% de los pacientes con candidiasis invasiva. La elección de una equinocandina como tratamiento inicial se asoció con una tasa de mortalidad significativamente menor a 30 días, en comparación con los azoles o la anfotericina B.¹⁹

El uso y la eficacia de la combinación de medicamentos antifúngicos para el tratamiento de pacientes con infecciones fúngicas invasivas, incluidas las CCD, sigue siendo controvertido y debe abordarse con cautela. Cada vez más, los pacientes están recibiendo profilaxis con fluconazol y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de desarrollar una infección con un organismo resistente al fluconazol.²⁰ La disponibilidad de voriconazol y equinocandinas ha llevado a un mayor uso de estos agentes, pero sin datos clínicos convincentes. El uso extensivo de fluconazol como profilaxis para prevenir la candidiasis invasiva en pacientes con neutropenia, así como la falta de datos prospectivos significativos ha llevado a una disminución del papel terapéutico de este agente entre estos pacientes, excepto para su uso como mantenimiento o terapia de reducción después de que las especies y susceptibilidades del organismo se obtengan en pacientes clínicamente estables.

Hay evidencia de que este síndrome podría ser una forma de reconstitución inmune, y que los corticosteroides o los agentes antiinflamatorios podrían tener un papel en pacientes seleccionados. Algunos estudios han informado de una rápida defervescencia y mejoría en las pruebas de enzimas hepáticas cuando se han administrado corticosteroides junto con agentes antifúngicos. Generalmente la dosis de corticosteroides ha sido de 0.5 a 1 mg/kg de prednisona oral al día. La duración del tratamiento con esteroides, aunque muy variable, en la mayoría de los casos ha sido de varias semanas, administrada como una dosis de

reducción gradual. Sin embargo, el papel de los corticosteroides en esta enfermedad aún no está claro.²¹⁻²³

El diagnóstico precoz y la terapia inicial temprana y eficiente desempeñan un papel crucial en el resultado de la infección: un retraso de 24 horas en la obtención de cultivos de sangre se asocia con un aumento casi dos veces en la mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas.

Conflicto de intereses: ninguno

Financiamiento: ninguno

Referencias

- Giri, S. y Kindo, A.J., "A review of *Candida* species causing blood stream infection", *Indian J Med Microbiol*, 2012, 30 (3): 270-278.
- Zheng, Y.J., Xie, T., Wu, L., Liu, X.Y., Zhu, L., Chen, Y., Mao, E.Q., Han, L.Z., Chen, E.Z. y Yang, Z.T., "Epidemiology, species distribution, and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai: an 11-year retrospective analysis in a tertiary care hospital", *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2021, 20 (1): 34.
- Pappas, P.G., Lionakis, M.S., Arendrup, M.C., Ostrosky-Zeichner, L. y Kullberg, B.J., "Invasive candidiasis", *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18026.
- Barantsevich, N. y Barantsevich, E., "Diagnosis and treatment of invasive candidiasis", *Antibiotics* (Basilea), 2022, 11 (6): 718.
- Liu, F., Zhong, L., Zhou, F., Zheng, C., Zhang, K., Cai, J., Zhou, H., Tang, K., Dong, Z., Cui, W. y Zhang, G., "Clinical features, strain distribution, antifungal resistance and prognosis of patients with non-albicans candidemia: a retrospective observational study", *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 3233-3246.
- McCarty, T.P., White, C.M. y Pappas, P.G., "Candidemia and invasive candidiasis", *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35 (2): 389-413.
- Bassetti, M., Azoulay, E., Kullberg, B.J., Ruhnke, M., Shoham, S., Vázquez, J., Giacobbe, D.R. y Calandra, T., "EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: summary of activities of the Intensive Care Unit Working Group", *Clin Infect Dis*, 2021, 72 (Suppl 2): S121-S127.
- Riera, F.O., Caeiro, J.P., Angiolini, S.C., Vigezzi, C., Rodríguez, E., Icelly, P.A. y Sotomayor, C.E., "Invasive candidiasis: update and current challenges in the management of this mycosis in South America", *Antibiotics* (Basilea), 2022, 11 (7): 877.
- Pagano, L., Mele, L., Fianchi, L., Melillo, L., Martino, B., D'Antonio, D. et al., "Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes", *Haematologica*, 2002, 87: 535-541.
- D'Enfert, C., Kaune, A.K., Alaban, L.R., Chakraborty, S., Cole, N., Delavy, M. et al., "The impact of the fungus-host-microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives", *FEMS Microbiol Rev*, 2021, 45 (3): fuaa060.
- Van de Veerndonk, F.L., Kullberg, B.J. y Netea, M.G., "Pathogenesis of invasive candidiasis", *Curr Opin Crit Care*, 2010, 16 (5): 453-459.
- Sallah, S., Wan, J.Y., Nguyen, N.P., Vos, P. y Sigounas, G., "Analysis of factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia in a non-bone marrow transplant setting: a follow-up study", *Cancer*, 2001, 92 (6): 1349-1353.
- Masood, A. y Sallah, S., "Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment", *Leuk Res*, 2005, 29 (5): 493-501.
- Sallah, S., Semelka, R.C., Wehbie, R., Sallah, W., Nguyen, N.P. y Vos, P., "Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia", *Br J Haematol*, 2019, 106 (3): 697-701.
- Rossetti, F., Brawner, D.L., Bowden, R., Meyer, W.G., Schoch, H.G., Fisher, L., Myerson, D., Hackman, R.C., Shulman, H.M., Sale, G.E. et al., "Fungal liver infection in marrow transplant recipients: prevalence at autopsy, predisposing factors, and clinical features", *Clin Infect Dis*, 1995, 20 (4): 801-811.
- Semelka, R.C., Shoenut, J.P., Greenberg, H.M. y Bow, E.J., "Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging", *J Magn Reson Imaging*, 1992, 2 (3): 341-345.
- Walsh, T.J., Merz, W.G., Lee, J.W., Schaefele, R., Sein, T., Whitcomb, P.O., Ruddel, M., Burns, W., Wingard, J.R., Switchenko, A.C. et al., "Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis by rapid enzymatic detection of serum D-arabinitol", *Am J Med*, 1995, 99 (2): 164-172.
- Mroczyńska, M. y Brillowska-Dąbrowska, A., "Review on current status of echinocandins use", *Antibiotics* (Basilea), 2020, 9 (5): 227.
- Andes, D.R., Safdar, N., Baddley, J.W., Playford, G., Reboli, A.C., Rex, J.H., Sobel, J.D., Pappas, P.G. y Kullberg, B.J., "Mycoses Study Group. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials", *Clin Infect Dis*, 2012, 54 (8): 1110-1122.
- Taur, Y., Cohen, N., Dubnow, S., Paskovaty, A. y Seo, S.K., "Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia", *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 (1): 184-190.
- Peter, G., Pappas, P.G. et al., "Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (4): e1-e50.
- Légrand, F., Lecuit, M., Dupont, B., Bellatón, E., Huerre, M., Rohrlach, P.S. y Lortholary, O., "Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis", *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (5): 696-702.
- Chaussade, H., Bastides, F., Lissandre, S., Blouin, P., Bailly, E., Chandenier, J., Gyan, E. y Bernard, L., "Usefulness of corticosteroid therapy during chronic disseminated candidiasis: case reports and literature review", *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67 (6): 1493-1495.