

Infección nosocomial por *Candida haemulonii* en un lactante mayor

Nosocomial infection with *Candida Haemulonii* in an older infant or toddler

Katlin Susana Navarrete-Cuadrado¹, José Esteban-Estrada²,
Hendry Guao Salinas³, Marco Tulio Bolaño Cervantes⁴

Recibido: 28/11/2019

Aceptado: 24/02/2020

Correspondencia:

- ¹ Residente tercer año de Pediatría, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia.
Correo: kathleen.navarrete.cuadrado@gmail.com
- ² Residente tercer año de Pediatría, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.
Correo: mdestebanestrada@outlook.com
- ³ Médico Pediatra, Universidad del Norte, Clínica CAFAM - Bogotá, Correo: hgusal@hotmail.com
- ⁴ Ginecólogo /Obstetra, Epidemiólogo, MSC Salud Pública. Docente Universidad libre, Correo: marbola9@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.6369>

Cómo citar: Navarrete Cuadrado, K., Esteban-Estrada, J., Guao Salinas, H., & Bolaño Cervantes, M. (2020). INFECCIÓN NOSOCOMIAL POR CANDIDA HAEMULONII EN UN LACTANTE MAYOR. *Biociencias*, 15(1), 145-156. <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.6369>.

Open Access



Resumen

Introducción: Las especies de *Cándida*, son los principales microorganismos causales de micosis oportunistas en el medio intrahospitalario. *C. haemulonii* es una especie de *Cándida* no *albicans*, que se informa cada vez más en los centros sanitarios de todo el mundo, ganando así el interés de las entidades de salud pública. **Caso clínico:** Se notifica sobre una infección nosocomial por *C. haemulonii* en un paciente pediátrico con una afección cardíaca en la ciudad de Barranquilla, Colombia. **Discusión y conclusión:** Los reportes de *C. haemulonii* son escasos en Colombia. Mientras que el uso de catéteres y dispositivos usados en los pacientes podrían estar diseminando a *C. haemulonii* a los pacientes que residen en las UCIP. Se concluye que el tratamiento con el antifúngico (**casprofungina**) usado en el menor, fue exitoso.

Palabras clave: Afección cardíaca; *Cándida haemulonii*; Casprofungina; Lactante; Nosocomial.

Abstract

Introduction: *Candida* species are the main causal microorganisms of opportunistic mycoses in the hospital environment. *C. haemulonii* is a species of *Candida* non *albicans*, which is increasingly reported in healthcare centers around the world, thus gaining the interest of public health entities. **Clinical case:** A nosocomial infection by *C. haemulonii* is reported in a pediatric patient with a heart condition in the Barranquilla district, Colombia. **Discussion and conclusion:** Reports of *C. haemulonii* are scarce in Colombia. While the use of catheters and devices used in patients could be spreading to *C. haemulonii* to patients residing in PICUs. It is concluded that the treatment with the antifungal (**casprofungin**) used in the minor, was successful.

Key words: Cardiac affection; *Candida haemulonii*; Casprofungin; Infant; Nosocomial.

Introducción

Las infecciones nosocomiales son aquellas contraídas en hospitales por pacientes que han sido internados por un motivo diferente de esa infección (1), y son una carga pesada tanto para el paciente como para el sistema de salud pública ya que están entre las principales causas de defunción y de aumento de la morbilidad en pacientes hospitalizados (2). Estas infecciones pueden ser causadas por hongos y otros parásitos oportunistas que infectan a pacientes durante tratamientos prolongados con antibióticos e inmunodeficiencias graves (2), siendo las *Cándida* spp, algunos de los principales microorganismos causales de micosis oportunistas en el medio intrahospitalario (3).

Las especies del género *Cándida*, son hongos unicelulares endógenos que reciben el nombre de levaduras (4). Producen la llamada candidiasis, candidosis o candidemias (4–6), la cual es una micosis que puede localizarse en diferentes partes del cuerpo como boca, faringe, esófago, piel, piel cabelluda, vagina, dedos de las manos, uñas, bronquios, pulmones, riñones, vejiga, tubo gastrointestinal o bien cursar con formas generalizadas como en el caso de septicemias (4), presentando diversos cuadros clínicos, cada uno de ellos asociado directamente al estado inmunológico del hospedero (5).

Entre el amplio rango de las manifestaciones clínicas de las candidiasis se encuentran la fiebre o hipotermia, inestabilidad hemodinámica, trombocitopenia, dolor abdominal algunas veces acompañado de síntomas gastrointestinales, glositis romboides, hiperplasia o leucoplaquia, atrófica eritematosa o estomatitis hipertrófica, onicomicosis, balanitis, vulvovaginitis, entre otros (4,5). Las candidemias aumentan el riesgo de muerte, prolongan la estancia hospitalaria y aumentan los costos, generando un problema importante de salud pública (6).

Aunque globalmente *Cándida albicans* sigue siendo la especie más importante de este género, se ha observado un aumento de especies de *Cándida* no *albicans* (6), como es el caso de *Cándida haemulonii*. Desde su descubrimiento en 1984, se han reportado varias infecciones por esta especie que van desde superficiales a profundas (7). El mayor inconveniente que se presenta con *C. haemulonii* es su resistencia múltiple a fármacos que dificultan los tratamientos en los pacientes que contraen la infección (7).

Otra característica importante de *C. haemulonii* es que es una especie considerada como un complejo de 2 especies y 1 variedad: *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii* y *C. haemulonii* var. *vulnera*. No obstante, aunque se ha encontrado una relación entre pacientes con diabetes mellitus y *C. duobushaemulonii*, se ha documentado que no hay una diferenciación entre las infecciones por las especies del complejo y las manifestaciones clínicas asociadas a la infección (8).

Debido a que *C. haemulonii* se informa cada vez más en los centros sanitarios de todo el mundo, esta especie ha ido ganando interés entre la comunidad científica y las entidades de salud pública (9).

Aunque la prevalencia de las especies poco frecuentes de *Cándida* varía geográficamente, las infecciones por *C. haemulonii* se registran principalmente en América del Sur, Asia, Oriente Medio y Europa (10). En Colombia, se conoce poco sobre infecciones por *C. haemulonii* y es escasa la literatura que reporte la especie, entre la que se encuentra un estudio realizado en la costa caribe, en la cual se evaluó a 100 pacientes en UCI con diagnóstico de sepsis, y detectó que *C. albicans* y *C. haemulonii* fueron las únicas especies de hongos reportadas (para ambas, 2,4 % de las infecciones). Por lo que la prevalencia de hongos en las muestras sólo fue del 4 % (11).

En el siguiente caso clínico, mostramos una infección nosocomial por la levadura atípica *C. haemulonii* en un paciente pediátrico con una afección cardíaca en la ciudad de Barranquilla, Colombia.

Caso Clínico

Antecedentes, datos y enfermedad del paciente:

Se trata de un lactante de 1 año y 8 meses, de alto riesgo social (bajo el cuidado del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, (ICBF)), ingresa en compañía de madre sustituta al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) con una historia clínica de aproximadamente 30 días de evolución caracterizada por tos seca, cianosante y emetizante, con riesgo de falla ventilatoria y descompensación hemodinámica. Paciente con antecedente de cardiopatía compleja congénita (atresia pulmonar con septum intacto, ventrículo derecho hipoplásico tripartido con hipertrofia de porción trabecular, anillo pulmonar rama pulmonar hipoplasia, anillo tricúspideo hipoplásico, foramen oval permeable). Resto de antecedentes pre, peri y post natales desconocidos, y sin historial alérgico de importancia.

Fue valorado en la institución remitora por el servicio de cardiología, quien realiza ecocardiograma que evidencia hipoplasia del ventrículo derecho con dilatación leve del ventrículo izquierdo con buena contractibilidad del mismo, atresia pulmonar septum intacto con dos sinusoides que están en el septum interventricular medial apical, ductus arterioso restrictivo FOP con shunt de derecha a izquierda. Se le realiza cateterismo y considera paciente candidato a procedimiento quirúrgico, cirugía de Bypass coronario de ventrículo derecho.

Al examen físico se encuentra paciente en muy regulares condiciones con pericardio hiperdinámico a la auscultación cardíaca, soplo sistólico en foco pulmonar y tricúspideo con ingurgitación yugular, pulmones con roncus bilaterales y estertores bibasales a nivel abdominal. Con abdomen blando depresible con hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal. Resto de examen físico dentro de límites aceptables. Es ingresado a UCIP, y se inicia monitorización continua, líquidos endovenosos con una tasa hídrica a 20cc/hr, protector gástrico con inhibidores de bomba de protones y balance hídrico.

A su ingreso el paciente es valorado por el servicio de cardiología pediátrica quien realiza manejo para falla cardíaca con estancia hospitalaria aproximada de 5 días, con reporte de hemocultivos solicitados a su ingreso sin crecimiento bacteriano por lo cual es egresado de la institución con orden para realización de cirugía tipo Glenn bidireccional.

Evolución clínica

Paciente ingresa programado para realización de cirugía tipo Glenn bidireccional por parte del servicio de cirugía cardiovascular y posteriormente es hospitalizado en el servicio de UCI pediátrica para cuidados post-operatorios y seguimiento por cardiología pediátrica, a su ingreso a la unidad paciente se encuentra con oxígeno por sistema de alto flujo, no invasivo, líquidos dextrosados, soportado con Milrinone a dosis de 0,3MCG/kg/min, Nitroprusiato de sodio 3mcg/Kg/min, monitorización por línea arterial, con catéter venoso central con PCV, tubo de mediastino a VAC y sonda vesical a cistoflo, se solicitan paraclínicos control (ver tabla 1) que evidencian trastorno hidroelectrolítico tipo hiperfosfatemia, GOT ligeramente aumentada y tiempos ligeramente prolongados, se solicita ecocardiograma control y seguimiento de gases arteriales.

Tabla 1. Reporte de paraclínicos.

Paraclínicos	Reporte	Paraclínicos	Reporte
GOT	58UI/L	Creatinina	0,21mg/dL
GPT	14UI/L	Nitrógeno ureico	13mg/dL
Albumina	4,2gr	Sodio	142Meq/L
Proteínas totales	6,05	Potasio	3,5mEq/L
Glucometría	95mg/dL	Cloro	104mEq/L
TPT	27 seg	Calcio	8,2mg
Control	66	Fosforo	5mg/dL
TP	10seg	Hb	13,4g/dL
Control	15,3	PLT	151200
		Glóbulos blancos	14640

Fuente: Tabla elaborada por los autores, según datos tomadas de fuente original de laboratorio clínico

En su día 4 de estancia en UCIP paciente multisoportado, con deterioro progresivo de su patrón respiratorio asociado a radiografía de tórax control que evidenciaba imagen sugestiva de consolidación en base pulmonar derecha por lo que se amplía la cobertura antibiótica para un cumplimiento de 10 días con Cefepime y 8 días de tratamiento con Vancomicina.

Día 14 de estancia hospitalaria, posterior a finalización de tratamiento antibiótico, paciente realiza pico febril cuantificado en 39°C, por lo que se inicia manejo con Meropenem y se comenta caso con infectología pediátrica quien solicita pancultivos y paraclínicos control (ver tabla 2)

El día 15 paciente se encontraba en buen estado general, sin deterioro de patrón respiratorio, se recibe reporte verbal de hemocultivos con crecimiento de levaduras, reporte de hemograma sin cambios significativos, en conjunto con infectología pediátrica se decide iniciar manejo con fluconazol dado hallazgos de hemocultivo con orden de realización de hemocultivo control al finalizar tratamiento.

Tabla 2. Reporte de resultados paraclínicos

Paraclínicos	Resultado	Paraclínicos	Resultado
Hb	12,9mg/Dl	Calcio	9,8mg
HTO	39%	Magnesio	1,29mg/dL
Glóbulos blancos	15030	Sodio	138mEq/L
neutrófilos	45%	Potasio	5mEq/L
Linfocitos	34%	Cloro	98mEq/L
Plaquetas	292.000		

Fuente: Tabla elaborada por los autores, según datos tomadas de fuente original de laboratorio clínico.

En su día 17 de estancia en la institución, paciente con persistencia de picos febriles cuantificados en 38,5°C a pesar de tratamiento con antimicótico con fluconazol; sin deterioro de patrón respiratorio. Es valorado en conjunto con infectología pediátrica, se recibe reporte oficial de hemocultivo con aislamiento de *Cándida haemulonii* como germen responsable, con antifungigrama que evidenciaba resistencia natural a anfotericina y sensibilidad a equino andinas y azoles. (ver antifungigrama de la Tabla 3). Además se recibe reporte de cultivo de catéter central positivo a las 16 horas de incubación con crecimiento de levaduras; por lo que se decide dada la persistencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica asociado a reporte de paraclínicos, rotar terapia antimicótica a caspofungina (CASP) con dosis de carga de 70 mg por m², y dosis de mantenimiento de 30 mg por m² durante 24 horas, posteriormente dosis de 25 mg IV por día.

Tabla 3. Resultados del antifungigrama a partir de retro-cultivos.

Antifúngico*	MCI, µg/mL	Sensible/ Resistente
ANF-B	4	Resistente
FLU	8	Sensible
CASP	≤0,25	Sensible
MFG	0,12	Sensible
VOC	≤0,12	Sensible

***ANF-B:** Anfoterina B, **CASP:** Caspofungina, **FLU:** Fluconazole, **MFG:** Micafungina y **VOR:** Vori-conazole. **MCI:** Mínima concentración inhibidora.

Fuente: Tabla elaborada por los autores, según datos tomadas de fuente original de laboratorio clínico

Finalmente el día 28 de estancia hospitalaria y día 11 de manejo con CASP se toma control de retro cultivo y hemocultivo cuyo reporte de laboratorio es negativo a los 72 horas de incubación por lo cual se continuó manejo con CASP hasta completar 28 días según protocolo recomendado por guía IDSA (*Infectious Diseases Society of América*) y es dado de alta con cultivos negativos a los 5 días de incubación.

Discusión

En los últimos años, entre el 70 al 90 % de las infecciones fúngicas invasivas son causadas por las especies de *Cándida*, convirtiéndose así en microorganismos emergentes hospitalarios (6). En el presente caso, se reporta la presencia de *C. haemulonii* en un paciente del servicio de pediatría que se encontraba en periodo de recuperación en la UCIP después de una cirugía cardiaca en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Barranquilla, Colombia.

La infección por *C. haemulonii* en el paciente pudo haber sido adquirida ya sea por el tratamiento con antibióticos, su larga estancia en la UCIP antes y después de la cirugía cardiaca y/o a la instalación de artefactos que permitieran el contacto de la sangre con el medio externo, como es el caso del catéter venoso central (CVC). Se ha encontrado que para los pacientes con infecciones de especies *Cándida* no *albicans*, la quimioterapia, cirugías, tratamiento con antibióticos (aminopenicilinas, carbapenems y glucopéptidos) (6), tumores sólidos, malignidad hematológica, neutropenia, diabetes mellitus y falla renal crónica (12) son algunos de los factores de riesgo para contraer estas infecciones intrahospitalarias. Mientras que una estancia mayor de 5 días en UCI, nutrición parenteral, colocación de ventilación mecánica, CVC y uretral son factores de riesgo relacionados con el hospital (12). Y en el caso particular de *C. haemulonii* los aislamientos clínicos en hemocultivos han sido relacionadas con CVC, neonatos prematuros que reciben nutrición parenteral y pacientes adultos con osteomielitis (8,13).

A pesar de que el paciente no presentó ningún síntoma evidente debido a la infección fúngica excepto por dos episodios breves de fiebre, *C. haemulonii* puede ocasionar peritonitis, onicosis, úlceras en pies o piernas y candidemias (13-15), incluso llevar a la muerte cuando los tratamientos antifúngico no son satisfactorios (16).

Para la identificación de *C. haemulonii* en los retrocultivos se utilizó el método molecular de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Lo anterior se debe tener en cuenta al momento de diagnosticar especies de *Cándida* puesto que muchas de ellas presentan mimetismos entre sí. *C. haemulonii* por ejemplo, es fenotípicamente similar a *Cándida auris*, la cual es una especie de levadura emergente reportada por primera vez recientemente y presenta una multirresistencia a los tratamientos antifúngico asociándose a una alta mortalidad en aproximadamente 11 países, incluyendo Colombia y Venezuela (17). En los laboratorios que utilizan sistemas comerciales de identificación como Vitek 2 y API20C-AUX (15), y que exhiben un perfil de susceptibilidad único para la identificación de *Cándida* (18,17) pueden por lo tanto reconocer erróneamente a *C. auris* como *C. haemulonii* y viceversa. Conllevando a tratamientos errados y con consecuencias irrever-

sibles. Por lo tanto, es importante la identificación precisa de *Cándida* porque las estrategias de tratamiento a menudo están dirigidas por la caracterización de las especies (18).

Aunque la ANF-B es usado como tratamiento inicial contra las *Cándida* spp. en niños, y el fluconazole en los adultos (19), la medicación utilizada en el lactante del presente caso clínico fue con CASP ya que la cepa de *C. haemulonii* aislada del retro-cultivo presentó resistencia a la ANF-B (MCI= 4 µg/mL), baja sensibilidad a FLU (MCI= 8 µg/mL) y alta sensibilidad a CASP, MFG y VOR ($\leq 0,25$, 0,12 y $\leq 0,12$ µg/mL respectivamente) (Tabla 1).

En estudios previos, se ha evidenciado la variabilidad en la resistencia de *C. haemulonii* a diferentes antifúngico. En el caso de la ANF-B, los aislados de *C. haemulonii* exhiben un patrón de resistencia que va desde MCI de 0,12 a 4 µg/mL (15); y en algunos casos hasta 32 µg/mL(16). Para FLU, se han reportado en distintas partes del mundo como Brasil, Israel, India, Corea y España valores elevados de MCI con rangos de 2 a 128 µg/mL (7,9,10,16,18). Mientras que en estudios previos como en lo reportado en este caso, CASP, MFG y VOR, presentan valores de MCI bajos (7,9,10,16,18).

En Colombia, el patrón de resistencia a la ANF-B (MCI= 2), el MCI alto para FLU (8 µg/mL) y la sensibilidad a CASP y MFG, también ha sido reportada con anterioridad en un paciente de 60 años masculino con peritonitis causada por *C. haemulonii* y asociada a diálisis peritoneal (13).

En adición, teniendo en cuenta la resistencia de natural de *C. haemulonii* a ANF- B y al FLU, el tratamiento con CASP contra candidiasis invasoras, es al menos tan eficaz como el tratamiento con ANF- B, siendo incluso menor el riesgo de efectos secundarios asociados a la administración del fármaco (20).

Conclusión

Se concluye que *C. haemulonii* es una especie de *Cándida* no *albicans*, que se está reportado con mayor frecuencia en los últimos años a nivel mundial. Sin embargo, son escasos los registros de ésta especie en Colombia. Por otra parte, el uso de catéteres y dispositivos usados en los pacientes podrían estar diseminando a *C. haemulonii* a los pacientes que residen en la UCIP. Y tales infecciones en lactantes, pueden mostrar ausencia de síntomas clínicos evidentes. Los valores de los MCI de los antifúngico aquí expuestos, coinciden con los patrones de resistencia y susceptibilidad reportados en otros países, incluyendo Colombia. Y por último, el tratamiento con el antifúngico CASP usado en el menor, fue exitoso.

Referencias Bibliográficas

1. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Craig NS, Deitchman SD, et al. Guideline for infection control in health care personnel. *Am J Infect Control*. 1998;26:289–354.
2. Organización Mundial de la Salud. Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía práctica..2002;2:70
3. Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(1):73–83. doi: 10.4067/S0716-10182014000100011.
4. Tsuji OV, Rivera TC. Artículo de revisión: Candidemia. *Acta pediatri Mex*. 2006;27(1):30–5. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640986006>
5. Laura Rosio Castañón Olivares. Candidiasis. UNAM. 2016. p. 9.
6. Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli FJ, del Castillo M. Candida: epidemiología y factores de riesgo para especies no albicans. *Enferm Infecc Microbiol Clin* . 2013;31(6):380–4. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X12003229>
7. Ramos LS, Figueiredo-Carvalho MHG, Barbedo LS, Ziccardi M, Chaves ALS, Zancopé-Oliveira RM, et al. Candida haemulonii complex: Species identification and antifungal susceptibility profiles of clinical isolates from Brazil. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):111–5. doi: 10.1093/jac/dku321.
8. Nobrega de Almeida J, Pontes Lima JA, Levin AS, Negro GMB Del, Giudice MC, Tringoni MP, et al. Candida haemulonii Complex Species, Brazil, January 2010 - March 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(3):561–3 doi: 10.3201/eid2203.151610. .
9. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, et al. Multidrug-resistant candida haemulonii and C. Auris, tel aviv, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(2):195–203. doi: 10.3201/eid2302.161486.
10. Kumar A, Prakash A, Singh A, Kumar H, Hagen F, Meis JF, et al. Candida haemulonii species complex: an emerging species in India and its genetic diversity assessed with multilocus sequence and amplified fragment-length polymorphism analyses. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2016;5:e49-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/emi.2016.49>
11. PertuzY, Quintero CP, Pabon Y. Aspectos epidemiológicos de la sepsis, en unidades de cuidados intensivos Santa Marta, Colombia. *Rev Duazary*. 2016;13(2):126–32. <https://doi.org/10.21676/2389783X.1718>
12. Wang H, Liu N, Yin M, Han H, Yue J, Zhang F, et al. The epidemiology, antifungal use and risk factors of death in elderly patients with candidemia: A multicentre retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):609. doi: 10.1186/s12879-014-0609-x.
13. Bravo J, Larrarte C, Quiñonez S, Echeverri J, Quiroga C, Gómez C. Candida haemulonii : causa infrecuente de peritonitis asociada a diálisis peritoneal. *Infectio*. 2018;22(1):58–60.

14. Lehmann PF, Wu LC, Pruitt WR, Meyer SA, Ahearn DG. Unrelatedness of groups of yeasts within the *Candida haemulonii* complex. *J Clin Microbiol.* 1993;31(7):1683–7. doi: 10.1128/JCM.31.7.1683-1687.1993.
15. Rodero L, Cuenca-Estrella M, Córdoba S, Cahn P, Davel G, Kaufman S, et al. Transient fungemia caused by an amphotericin B-resistant isolate of *Candida haemulonii*. *J Clin Microbiol.* 2002;40(6):2266–9. doi: 10.1128/jcm.40.6.2266-2269.2002.
16. Kim M, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim E, Ryoo N, et al. *Candida haemulonii* and Closely Related Species at 5 University Hospitals in Korea: Identification, Antifungal Susceptibility, and Clinical Features. *Clin Infect Dis.* 2009;48:e57-61. doi: 10.1086/597108.
17. Kordalewska M, Zhao Y, Lockhart SR, Chowdhary A, Berrio I, Perlin DS. Rapid and accurate molecular identification of the emerging multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *J Clin Microbiol.* 2017;55(8):2445–52. doi: 10.1128/JCM.00630-17
18. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by vitek 2, CL. *J Clin Microbiol.* 2015;53(6):1823–30 doi: 10.1128/JCM.00367-15..
19. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A Prospective Observational Study of Candidemia: Epidemiology, Therapy, and Influences on Mortality in Hospitalized Adult and Pediatric Patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37:634–43. doi: 10.1086/376906.
20. Duarte JM, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Moya LT, Smietana J, et al. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med [Internet].* 2002;347(25):2020–9. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa021585>