

Actinomyces y candida, hongos que cobran importancia en la infección del sistema nervioso central

Actinomyces and candida, fungi that become important in infection of the central nervous system

Juan Diego Vargas Jaramillo (1), Cesar Daniel Torres López (2)

RESUMEN

La actinomicosis y la candidiasis son microorganismos poco prevalentes en las neuroinfecciones, pero con el advenimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha incrementado la frecuencia de casos por candidiasis. Con respecto a la infección por actinomyces, este es un diagnóstico diferencial que debe establecerse ante un cuadro de abscesos cerebrales, por lo cual es importante reconocer sus manifestaciones neurológicas y tenerlas presentes para proporcionar un tratamiento oportuno. Este apartado tiene como objetivo describir las principales características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de estos microorganismos, con respecto al compromiso neurológico.

PALABRAS CLAVE: absceso cerebral; actinomicosis; candidiasis; manifestaciones neurológicas; VIH (DeCS).

SUMMARY

Actinomycosis and candidiasis are little prevalent microorganisms in neuroinfections, but with the advent of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the frequency of cases of candidiasis has increased. With respect to infection by Actinomyces, this is a differential diagnosis that must be established in the presence of brain abscesses, which is why it is important to recognize its neurological manifestations and keep them in mind to provide timely treatment. This chapter aims to describe the main clinical characteristics, diagnosis and treatment of these microorganisms, with respect to neurological involvement.

KEYWORDS: brain abscess; actinomycosis; candidiasis; neurological manifestations; HIV (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La actinomicosis es una enfermedad granulomatosa crónica de progresión lenta producida por los *actinomyces*, un grupo de bacterias del tipo bacilos Gram positivos, no ácido alcohol resistentes, anaerobios, filamentosos y de crecimiento lento (1) pertenecientes al género de las actinobacterias (2,3), de los cuales se reconocen múltiples subtipos descritos desde 1896 (4), siendo reconocidos con capacidad de infectar al ser humano por aproximadamente

25 especies. Las más reconocidas son: *A. israelii*, *A. gerencseriae* y *A. graevenitzii* (2). El subtipo asociado con mayor frecuencia al compromiso del sistema nervioso central (SNC) es la cepa *A. meyeri* (5,6).

Los actinomyces son microorganismos comensales presentes en los humanos en la orofaringe, el tracto gastrointestinal y el tracto urogenital (1,7). Se vuelven patógenos con la pérdida de la integridad del tejido celular y es por esta razón que se considera una infección endógena (1).

(1) Neurólogo, profesor titular de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia.

(2) Residente de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia.

Las actinomicosis se pueden clasificar en su forma típica según el sitio de inoculación, como la orocervicofacial, la torácica y la abdominopélvica; sin embargo, se ha descrito la presentación cutánea diseminada (1,2) y en reportes de casos se refieren presentaciones con compromiso del SNC en forma de abscesos o empiema, en su mayoría (5,6,8-11).

Con frecuencia es un diagnóstico que se omite, ya que puede imitar otras patologías como lo son la tuberculosis y las neoplasias (5).

EPIDEMIOLOGÍA

Al ser una patología rara, no se cuenta con un registro de su prevalencia a escala mundial, Además, se cree que la incidencia ha disminuido como resultado de la era de los antibióticos y una mejor higiene bucal (2).

Aproximadamente el 70% de las infecciones se deben a *Actinomyces israelii* o *Actinomyces gerencseriae* (2,12).

En una publicación reciente acerca de los datos epidemiológicos en Colombia, en un periodo comprendido entre el año 2009 y el 2013, se reportaron 1964 casos de actinomicosis, con una prevalencia del 19,4% en pacientes menores de 10 años, y en cuanto a formas de presentación en su orden se describen: la forma cervicofacial (10,5%), seguida de la forma abdominal (10,2%) y la pulmonar (7,7%) (13).

Como factores de riesgo se han identificado pertenecer a un grupo etario entre los 20 y los 60 años, además del sexo masculino (2), lo cual tiene soporte en una gran serie de casos en la cual se encontró que los hombres tenían tres veces más probabilidades de infectarse que las mujeres (14); sin embargo, en la presentación abdominopélvica se ha descrito un predominio del sexo femenino que puede estar condicionado por el uso del dispositivo intrauterino (DIU) (15). También deben mencionarse la diabetes y condiciones que generen estado de inmunosupresión (1).

Con respecto a la presentación neurológica, no se registran datos, únicamente se cuenta con reporte de casos, con una presentación menor del 2% (8).

Características clínicas sistémicas

La presentación va a depender del sitio de infección.

Actinomicosis cervicofacial

Se considera que es la forma de presentación más frecuente; representa, aproximadamente, el 50% de los casos (16).

Se manifiesta, por lo general, después de un trauma orofacial, por cuerpos extraños que lesionan la mucosa y

procedimientos dentales en asociación con una mala higiene bucal, lo que produce abscesos odontogénicos (2).

Se presenta como una infección local que afecta el cuerpo de la mandíbula, la mejilla, el mentón, la rama y al ángulo de la mandíbula, la mandíbula superior y la articulación mandibular, respectivamente (2). Después de algunas semanas e incluso meses, la piel puede decolorarse y adherirse a la lesión, llegándose a desarrollar senos extraorales e intraorales que drenan y expulsan gránulos de azufre. También puede generar afección de estructuras contiguas (1).

Actinomicosis torácica

Esta forma de presentación, que representa un 15-20% de los casos, se debe en su gran mayoría a una aspiración del microorganismo, aunque se ha descrito también por vía hematogena (2).

Los pacientes pueden experimentar un periodo de síntomas inespecíficos y mínimos como malestar y sensación de debilidad, y posteriormente un síndrome febril, tos productiva y pérdida de peso (14).

Seguido a ello, desarrollan una neumonitis de bajo grado que logra invadir la pleura, lo cual genera un empiema y una fístula de la pared torácica (2). No es extraña la extensión directa al pericardio, al mediastino, a los espacios subfrénicos y a las vértebras torácicas (17).

Actinomicosis abdominopélvica

Esta forma puede presentarse hasta en un 20% de los casos (2). Específicamente a nivel abdominal, se describe con mayor frecuencia afección de la región ileocecal, seguida del esófago, el estómago y la región anorrectal. Las manifestaciones pueden ser fiebre, dolor abdominal, una masa palpable y desarrollo de fistulas que pueden igualmente contener gránulos de azufre (4).

En cuanto al compromiso pélvico, como se mencionó al inicio del capítulo, está en gran asociación con el uso del DIU en las mujeres (15). Los principales síntomas son dolor pélvico, leucorrea, menorragia y amenorrea, dentro de un síndrome febril con malestar general y pérdida de peso.

Se han descrito otras presentaciones como son la afección ósea, de la piel del tracto urogenital y diseminada (12).

Características clínicas neurológicas

Se presenta por una diseminación contigua de una forma cervicofacial (10) o hematogena por las formas torácica, abdominal y pélvica; es la presentación más severa de la infección (2,18,19).

Tabla 1. Manifestaciones sistémicas de la candida. Fuente: adaptado de (24).

Presentación	Características
Candidiasis oral	Las aftas se aplican a una forma específica de la candidiasis oral en la cual se presentan lesiones de color blanco en la lengua y otras mucosas. Se pueden retirar raspando y dejan una superficie sangrante y dolorosa.
Esofagitis	Los síntomas más comunes incluyen disfagia y dolor torácico subesternal; náuseas y vómitos.
Vaginitis	Se presenta edema y prurito intenso vulvar asociado con una secreción espesa y escasa similar a una cuajada.
Balanitis	Vesículas en el pene, luego en parches, asociado con prurito intenso. Puede extenderse a muslos y pliegues de los glúteos y escrotos.
Intertrigo	Se afectan zonas de la piel proximales y proporcionan un ambiente cálido y húmedo. Se presenta como lesiones vesiculopustulosas que aumentan de tamaño y se rompen, lo que causa fisuras.
Tracto respiratorio	Se puede presentar como bronconeumonía local o difusa por inoculación endobranquial o un infiltrado difuso que progresa a nodular.
Endocarditis	Se puede presentar en asociación con enfermedad cardíaca valvular subyacente, adicción a la heroína, quimioterapia, válvulas protésicas, uso prolongado de catéter venoso y en endocarditis bacteriana (superpuesta). Puede también afectar el pericardio y el miocardio.

Tabla 2 Tratamiento de la candidiasis en SNC. Fuente: adaptado de (24,27).

Primera línea	Alternativa	Comentarios
Anfotericina B liposomal con o sin 5-flucitosina Dosis: 25 mg/kg (0,3-0,6 mg/kg/día), 4 veces al día, al menos por 4 a 6 semanas (24,27).	Fluconazol: 400-800 mg cada día en microorganismo susceptibles después de la mejoría clínica y completar las 4 a 6 semanas (24).	- En caso de infecciones asociadas con prótesis o derivaciones se recomienda retirarlas (24). - Debe hacerse seguimiento de función renal por nefrotoxicidad asociada con anfotericina. - Flucitosina en monoterapia genera resistencia y mayor mielotoxicidad (27).

La presentación más común, según los casos reportados, son las lesiones ocupantes de espacio, entre las cuales el absceso cerebral es la principal (8). En un análisis retrospectivo (1987) en el que se describen 70 casos de actinomicosis del SNC, se identificaron en orden de presentación: abscesos cerebrales (67%), meningitis y meningoencefalitis (13%), actinomicosis (7%), abscesos epidurales (6%) y abscesos subdurales (6%) (5). En un reporte de caso se describe un paciente que se manifestó con una infección del seno cavernoso con exoftalmos progresivo del lado derecho, oftalmología dolorosa y fiebre (20).

El absceso cerebral, incluyendo compromiso del tallo cerebral, según la localización, se puede manifestar con cefalea, síndrome de hipertensión endocraneana, crisis focales, hemiparesia, afasia y ataxia (21).

Los subtipos de la especie aislados en el LCR o secreción de la lesión más reportados fueron *A. iraelii* (meningitis), *A. naeslundii* y *A. meyeri* (absceso cerebral) (22).

DIAGNÓSTICO

Se debe llevar a cabo el estudio microscópico directo de muestras de tejido recolectados, así como de la presencia de masa de filamentos ramificados Gram positivos y de gránulos de azufre visibles a simple vista, que es la principal característica de la enfermedad (2).

El estándar de oro es el aislamiento de especies de actinomyces en cultivo, el cual requiere que estas se incuben en estrictas condiciones anaeróbicas (12).

El examen histológico de muestras de tejido, por medio de tinción de ácido peryódico-Schiff, hematoxilina-eosina, tinción de plata con metenamina de Gömöri y anticuerpos específicos conjugados con fluoresceína, puede ayudar a detectar en un 75 % de los casos los gránulos característicos y el micelio bacteriano (12).

Ante la sospecha de compromiso del SNC es importante realizar una neuroimagen y determinar sobre todo lesiones ocupantes de espacio.

TRATAMIENTO

Las especies de actinomyces son susceptibles a la penicilina. En los reportes de casos con compromiso del SNC, se recomienda tratar a los pacientes con penicilina G sódica a dosis de 18-24 x 106 UI/día por vía intravenosa, por 2-6 semanas, y continuar ambulatoriamente con amoxicilina 500 mg por vía oral durante 6-12 meses, para evitar recaídas (2).

Ya que la infección se puede presentar en conjunto con otros microorganismos, se recomienda asociar tratamiento específico del germen concomitante (2).

Si el paciente presenta alergia a la penicilina, se ha con éxito el tratamiento con eritromicina, doxiciclina y clindamicina (23).

Puesto que la mayoría de los casos se presenta con abscesos cerebrales y empiemas, se debe considerar intervención neuroquirúrgica según el caso (6,10).

NEUROCANDIDIASIS

INTRODUCCIÓN

Las especies de *Candida* son parte de la flora humana normal (24), hacen parte de las enfermedades oportunistas. Con el advenimiento del VIH, se consideran la segunda infección fúngica del SNC, precedida por el *Cryptococo neoformans* (25).

Existe una hipótesis de que la deficiencia de CARD9 predispone a la invasión de las especies de *Candida* al SNC en relación con un reclutamiento deficiente de neutrófilos en el cerebro (26). *C. albicans* es el patógeno más frecuentemente aislado en hasta un 90% de los casos de invasión del SNC (27); otras especies reportadas son *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* y *C. parapsilosis*.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos registrados en la literatura nacional e internacional se enfocan en la presentación invasiva de candidemia, una de las infecciones del torrente sanguíneo más comunes en los Estados Unidos. Intrahospitalariamente, en un periodo comprendido entre los años 2013 y 2017, la incidencia promedio fue de aproximadamente 9/100.000 personas. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en Estado Unidos cada año se presentan aproximadamente 25.000 casos de candidemia (28,29).

En relación con la presentación invasiva de candidemia, un estudio que abarca siete países latinoamericanos, en el que se incluyó a Colombia, se reportó una incidencia de 1,18 casos por cada 1000 admisiones a hospitalización, con tasas de incidencia de hasta 1,98 casos. En otro estudio, de

un periodo comprendido entre los años 2014 y 2018, en siete instituciones de atención en salud nacionales, la frecuencia de candidiasis invasiva reportada fue más elevada que en países desarrollados (30-32).

La neurocandidiasis se reporta más comúnmente en población pediátrica, sobre todo en el periodo neonatal (25,33).

Hasta en un 50% de los casos de candidiasis diseminada se presenta compromiso del SNC (34), con predominio en pacientes inmunocomprometidos (24).

Como factores de riesgo se han referido prematuridad, terapia con antibióticos de amplio espectro, malignidad, uso crónico de catéteres, tratamiento de corticoides, neutropenia (se debe sospechar de algún defecto de los leucocitos ante la presencia de un caso de meningitis por *Candida* de aparición espontánea), antecedente de cirugía abdominal, diabetes, deficiencia de la mieloperoxidasa, enfermedad granulomatosa crónica de la infancia y abuso de sustancias psicoactivas por vía parenteral (3,27).

Se reporta una mortalidad asociada en neurocandidiasis hasta del 30% de los casos (2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones sistémicas

Se describen presentaciones como candidiasis del tracto urinario, candidiasis ocular e intraabdominal (24), entre otras.

Manifestaciones neurológicas

La infección puede afectar tanto el parénquima cerebral como las meninges, en el contexto de una complicación de la candidiasis diseminada por vía hematogena (3); también se ha descrito por medio de infección de una derivación ventricular, traumatismo e intervención neuroquirúrgica (35).

Cuando la afección se presenta en el parénquima cerebral, se desarrollan múltiples microabscesos y pequeños macroabscesos, de forma difusa (3). La encefalopatía difusa, con disminución del estado de conciencia, es la principal forma de presentación clínica asociada con los microabscesos. Se ha descrito sintomatología focal como hemiparesia o afasia, que es menos común y puede ser inespecífica e incluso fluctuar. El paciente puede presentarse también en estado de coma (27).

Los macroabscesos cerebrales son inusuales y se han descrito tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunocomprometidos; pueden ser únicos o múltiples (36). En relación con su presentación clínica, se comportan como una lesión ocupante de espacio; los pacientes pueden

presentar crisis epilépticas, signos focales como hemiparesia, afasia, defectos del campo visual (pueden estar en relación con una localización predominante occipitoparietal) y aumento progresivo de la presión intracraneal (27).

En un cuadro de meningitis, en estudios post mórtem se encontraron pacientes con meningitis por *Candida* en menos del 15% y se evidenció que podría presentarse en conjunto con microabscesos diseminados. Por lo general, el cuadro tiene un desarrollo subagudo, con síntomas típicos como fiebre, cefalea, disminución del estado de conciencia y signos de irritación meníngea (27).

Se ha descrito en estudios de necropsia que hasta un 23% de los pacientes con neurocandidiasis presentan compromiso vascular (en la pared o luz vascular), asociándose con accidente cerebrovascular (ACV) en los núcleos de la base; sin embargo, no es un cuadro clínico de presentación común (27).

Otras formas de presentación en reportes de casos son los aneurismas micóticos cerebrales secundarios a una endocarditis por *Candida*, empiemas subdurales, vasculitis fúngica grave, granulomas subdurales, candidiasis en la médula espinal imitando un tumor espinal y mielitis. La hidrocefalia es una complicación frecuente (24,25,27). Los signos y los síntomas son inespecíficos, por lo que debe sospecharse en pacientes con factores de riesgo.

Diagnóstico

Los hemocultivos en candidemia pueden ser positivos en 40 horas, por lo que se puede retrasar el diagnóstico (37). En cuanto al citoquímico del LCR, la mayoría de los pacientes

presenta pleocitosis (el 50% de predominio linfocitario, con un recuento promedio de 600 células/mm³; el 60% presentó hipoglucorraquia e hiperproteínorraquia (3)). En la tinción de Gram se logra identificar la *Candida*, según la literatura, hasta en un 40% (27). El estándar de oro es el cultivo, pero este puede resultar negativo, y el rendimiento se puede mejorar cultivando un gran volumen de LCR (30 ml) (27,34).

En los casos de microabscesos, la tomografía computarizada (TAC) cerebral no suele proporcionar mayor ayuda en el diagnóstico, ya que el tamaño de las lesiones (< 3 mm) está por debajo de la capacidad de resolución (3). Se ha llegado a identificar la afección neurológica a través de la necropsia, por lo que debe sospecharse el diagnóstico y solicitar resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral simple y con contraste en el contexto de una candidiasis sistémica (38,39).

Tratamiento

En la tabla 2 se resume el tratamiento de la candidiasis en el sistema nervioso central. La primera línea se basa en el uso de anfotericina B, sumado a flucitocina por 4 a 6 semanas (24, 27). No obstante, la respuesta a estos esquemas dependerá del inicio temprano y de varias condiciones del paciente, entre ellas las comorbilidades con VIH y otras patologías sistémicas.

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

1. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. *BMJ*. 2011;343:d6099. doi: 10.1136/bmj.d6099.
2. Könönen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):419-42. doi: 10.1128/CMR.00100-14.
3. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. Infections of the central nervous system. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
4. Cintron JR, Del Pino A, Duarte B, Wood D. Abdominal actinomycosis. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(1):105-8. doi: 10.1007/BF02048278.
5. Smego RA. Actinomycosis of the central nervous system. *Rev Infect Dis*. 1987;9(5):855-65. doi: 10.1093/clinids/9.5.855.
6. Clancy U, Ronayne A, Prentice MB, Jackson A. Actinomyces meyeri brain abscess following dental extraction. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2014207548. doi: 10.1136/bcr-2014-207548.
7. Moazzam AA, Rajagopal SM, Sedghizadeh PP, Zada G, Habibian M. Intracranial bacterial infections of oral origin. *J Clin Neurosci*. 2015;22(5):800-6. doi: 10.1016/j.jocn.2014.11.015.
8. Armendariz-Guezala M, Undabeitia-Huertas J, Samprón-Lebed N, Michan-Mendez M, Ruiz-Díaz I, Úrculo-Bareño E. [Actinomycotic brain abscess in immunocompetent patient]. *Cir Cir*. 2017;85 Suppl 1:103-7. Español. doi: 10.1016/j.cir-cir.2016.10.007.
9. Haggerty CJ, Tender GC. Actinomycotic brain abscess and subdural empyema of odontogenic origin: case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(3):e210-3. doi: 10.1016/j.joms.2011.09.035.
10. Hwang CS, Lee H, Hong MP, Kim JH, Kim KS. Brain abscess caused by chronic invasive actinomycosis in the nasopharynx: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0406. doi: 10.1097/MD.00000000000010406.
11. Koubaa M, Lahiani D, Mâaloul I, Fourati H, Chaari L, Mar-

- rakchi C, et al. Actinomycotic brain abscess as the first clinical manifestation of hereditary hemorrhagic telangiectasia—case report and review of the literature. *Ann Hematol*. 2013;92(8):1141-3. doi: 10.1007/s00277-012-1666-0.
12. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist*. 2014;7:183-97. doi: 10.2147/IDR.S39601.
 13. Cardona-Ospina JA, Franco-Herrera D, Failoc-Rojas VE, Rodríguez-Morales AJ. Estimates of the incidence of actinomycosis in Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(6):393-4. doi: 10.1016/j.eimc.2015.07.007.
 14. Heo SH, Shin SS, Kim JW, Lim HS, Seon HJ, Jung SI, et al. Imaging of actinomycosis in various organs: a comprehensive review. *Radiographics*. 2014;34(1):19-33. doi: 10.1148/rgr.341135077.
 15. de la Monte SM, Gupta PK, White CL. Systemic Actinomyces infection. A potential complication of intrauterine contraceptive devices. *JAMA*. 1982;248(15):1876-7. doi: 10.1001/jama.248.15.1876.
 16. Gajdács M, Urbán E, Terhes G. Microbiological and clinical aspects of cervicofacial actinomyces infections: an overview. *Dent J (Basel)*. 2019;7(3). doi: 10.3390/dj7030085.
 17. Pizzo K, Arnold C, Wispelwey B. Actinomyces neuii causing vertebral osteomyelitis. *Am J Med Sci*. 2017;353(4):407-10. doi: 10.1016/j.amjms.2016.08.017.
 18. Salvati M, Ciappetta P, Raco A, Artico M, Artizzu S. Primary intracranial actinomycosis. Report of a case and review of the literature. *Zentralbl Neurochir*. 1991;52(2):95-8.
 19. Kocsis B, Tiszlavicz Z, Jakab G, Brassay R, Orbán M, Sárkány Á, et al. Case report of Actinomyces turicensis meningitis as a complication of purulent mastoiditis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):686. doi: 10.1186/s12879-018-3610-.
 20. Lubomski M, Dalglish J, Lee K, Damodaran O, McKew G, Reddel S. cavernous sinus infection: a case and systematic literature review. *Pract Neurol*. 2018;18(5):373-7. doi: 10.1136/practneurol-2017-001844.
 21. Vazquez Guillamet LJ, Malinis MF, Meyer JP. Emerging role of Actinomyces meyeri in brain abscesses: A case report and literature review. *IDCases*. 2017;10:26-9. doi: 10.1016/j.idcr.2017.07.007.
 22. Salvati M, Puzilli F, Bristol R, Raguso M, Artizzu S, Caruso R, et al. [Intracranial actinomycosis]. *G Chir*. 1994;15(5):255-7. Italiano.
 23. Brook I. Actinomycosis: diagnosis and management. *South Med J*. 2008;101(10):1019-2. doi:10.1097/SMJ.0b013e3181864c1f
 24. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Elsevier; 2015.
 25. Singhi P, Saini AG. Fungal and parasitic CNS infections. *Indian J Pediatr*. 2019;86(1):83-90. doi: 10.1007/s12098-017-2487-x.
 26. Gavino C, Cotter A, Lichtenstein D, Lejtenyi D, Fortin C, Legault C, et al. CARD9 deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: complete clinical remission with GM-CSF therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):81-4. doi: 10.1093/cid/ciu215.
 27. Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E, Corral O, Romero-Vivas J, Picazo JJ. The central nervous system and infection by Candida species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;37(3):169-79. doi: 10.1016/s0732-8893(00)00140-1.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. Invasive candidiasis statistics 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/statistics.html#:~:text=Invasive%20Candidiasis%20Statistics&text=How%20common%20is%20invasive%20candidiasis,geographic%20location%20and%20patient%20population>.
 29. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in U. S. Hospitals. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1732-44. doi: 10.1056/NEJMoa1801550.
 30. Cortés JA. Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28:74-8. doi: 10.1016/j.riam.2010.12.002.
 31. Alberto CJ. Protocol for diagnosis and treatment of adult patients with systemic candidiasis. *Infectio*. 2012;16:118-22. doi: 10.1043/1543-2165(2003)127<868:GBOCA>2.0.CO;2.
 32. Cortés JA, Melgarejo-Moreno LN. Candidemia en Colombia. *Biomédica*. 2020;40:195-207. doi: 10.7705/biomedica.4400.
 33. McCarthy MW, Kalasauskas D, Petraitis V, Petraitiene R, Walsh TJ. Fungal infections of the central nervous system in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(3):e123-e33. doi: 10.1093/jpids/pix059.
 34. Góralaska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection*. 2018;46(4):443-59. doi: 10.1007/s15010-018-1152-2.
 35. O'Brien D, Stevens NT, Lim CH, O'Brien DF, Smyth E, Fitzpatrick F, et al. Candida infection of the central nervous system following neurosurgery: a 12-year review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(6):1347-50. doi: 10.1007/s00701-011-0990-9.
 36. Panackal AA, Williamson PR. Fungal infections of the central nervous system. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1662-78. doi: 10.1055/s-0039-1688916.
 37. Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med*. 2017;38(3):493-509. doi: 10.1016/j.ccm.2017.04.010.
 38. Mao J, Li J, Chen D, Zhang J, Du YN, Wang YJ, et al. MRI-DWI improves the early diagnosis of brain abscess induced by Candida albicans in preterm infants. *Transl Pediatr*. 2012;1(2):76-84. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2012.02.04.
 39. Yu G. Rare appearance of Candida tropicalis infection of the brain: Multiple micro-abscesses combined with diffuse hemorrhages. *Radiol Infect Dis*. 2014;1(1):33-36. doi: 10.1016/j.jrid.2014.10.003.