

# DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE CANDIDIASIS INVASORAS A PARTIR DE HEMOCULTIVOS

FEBRERO 2020

### **AUTORES:**

**Valentina Salas Cifuentes.**

Laboratorio de Micología.

Sección Bacteriología.

Subdepartamento Enfermedades Infecciosas.

Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.

### **REVISORES INTERNOS**

**Pamela Araya Rodríguez.**

Sección Bacteriología.

Subdepartamento Enfermedades Infecciosas.

Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia

**Juan Carlos Hormazabal.**

Subdepartamento Enfermedades Infecciosas.

Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.

**Verónica Ramírez Muñoz.**

Subdepartamento Coordinación Externa.

Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia

### **REVISORES EXTERNOS**

**Dra. Fabiola Fernández Silva.**

Instituto de Microbiología Clínica.

Facultad de Medicina

Universidad Austral de Chile.

**Dra. Cecilia Tapia Paredes.**

Sociedad Chilena de Infectología

---

# DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE CANDIDIASIS INVASORAS A PARTIR DE HEMOCULTIVOS

---

## RESUMEN

Los hongos han surgido como importantes agentes causantes de infecciones adquiridas en la comunidad y asociadas a la atención en salud. Entre las diversas especies patógenas de hongos, *Candida* es la causa más importante de infecciones fúngicas invasoras. Aunque *C. albicans* es la especie más prevalente involucrada en infecciones, se ha observado un cambio epidemiológico debido al aumento sostenido de *Candida* no albicans.

El diagnóstico oportuno de la candidiasis diseminada es complejo, ya que se requiere identificar correctamente la especie de *Candida* involucrada en el cuadro infeccioso, aspecto fundamental en el tratamiento oportuno que impacta directamente en la sobrevivencia de los pacientes.

Los métodos convencionales para el diagnóstico de la candidiasis entre ellos cultivo, pruebas bioquímicas, estudios morfológicos, entre otros, son poco sensibles, requieren tiempo en su ejecución e interpretación, por lo tanto, hoy en día cobran mayor interés técnicas de diagnóstico rápido que no dependan del cultivo.

## ALCANCE

El presente documento está dirigido al personal que se desempeña en la red asistencial pública y privada de laboratorios clínicos, donde es requerido el diagnóstico microbiológico de infecciones invasoras causadas por *Candida*.

## INTRODUCCIÓN

Los hongos han surgido como importantes agentes causales de infecciones adquiridas en la comunidad, asociadas a altas tasas de morbilidad y mortalidad. Entre las diversas especies patógenas de hongos, las especies del género *Candida* son la primera causa de infecciones fúngicas en el ser humano. Si bien es cierto, *C. albicans* es la especie más prevalente en clínica, el cambio hacia especies no albicans está altamente documentado (Deorukhkar & Saini, 2014).

El espectro de las manifestaciones clínicas causadas por *Candida* spp es muy amplio abarcando desde infecciones superficiales a infecciones invasoras como la candidemia.

La candidiasis invasora es una entidad grave, siendo ampliamente reconocida como una importante causa de morbilidad y mortalidad en el entorno sanitario. Hay al menos 15 especies distintas de *Candida* que causan enfermedades en el ser humano, pero más del 90% de las enfermedades invasoras son causadas por las 5 especies más comunes: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, y *C. krusei*. Cada una de estas especies tiene un potencial de virulencia, susceptibilidad antifúngica y epidemiología particular (Pappas et al., 2016).

En cuanto al diagnóstico clínico, éste es complejo debido a que esta entidad no posee signos y síntomas clínicos específicos.

Para el manejo terapéutico oportuno y eficaz de *Candida* se requiere la identificación a nivel de especie, ya que se ha determinado que existen importantes y significativas diferencias en los perfiles de susceptibilidad y en la virulencia de las especies.

El diagnóstico microbiológico de *Candida* se basa entonces en el aislamiento de la levadura a partir de muestras clínicas del paciente. No obstante el cultivo presenta limitaciones como tiempo, ya que es necesario que el hongo crezca para poder identificarlo. Además, en ocasiones se requiere que la muestra sea representativa del cuadro infeccioso por lo cual la toma de muestra suele ser invasiva, conllevando un potencial riesgo para el paciente, y por último presenta una moderada sensibilidad y especificidad (Cantón et al. 2012). La confirmación microbiológica es difícil, porque los hemocultivos pueden ser negativos en hasta el 50% (Clancy & Nguyen, 2018) de los casos de candidiasis profunda o pueden volverse positivos tardíamente en el curso de la infección. Los cultivos positivos de orina o superficies mucosas no indican necesariamente una enfermedad invasora, aunque pueden ocurrir durante una infección sistémica (Ellepola & Morrison, 2005). Estas limitaciones explican por qué el diagnóstico basado en técnicas independientes de cultivo es necesario.

La detección de antígenos, anticuerpos o componentes estructurales de los hongos, fundamentalmente en muestras séricas, son métodos diagnósticos que han tomado relevancia (Cantón et al. 2012). Entre éstos se encuentran detección de manano/ antimanano, el anticuerpo del tubo germinal de *Candida albicans*, el 1,3-D-glucano. Sin embargo, los valores predictivos positivos de pruebas independientes de cultivo son bajos y los valores predictivos negativos son altos (Clancy & Nguyen, 2018).

Por otra parte, las pruebas moleculares han generado gran interés, pero siguen en investigación y no han sido validadas en grandes ensayos clínicos (Kauffman, 2018; Ellepola & Morrison, 2005; Paterson et al., 2019). Así mismo otras metodologías como la espectrometría de masas MALDI-TOF directa de los hemocultivos se ha desarrollado para la identificación rápida de especies, y la resonancia magnética T2 están siendo ampliamente investigadas con el objetivo de permitir una detección y caracterización rápida de la candidiasis invasora. (Porch et al., 2017).

La vigilancia de los pacientes en riesgo es fundamental, ya que da paso a la sospecha temprana de candidiasis invasora, repercutiendo en el beneficio terapéutico, mediante el diagnóstico del agente etiológico oportuno.

Factores de riesgo importantes para la candidiasis invasiva

- Estadía prolongada en unidad de cuidados intensivos (UCI)
- Uso de catéter venoso central
- Sistema inmunitario debilitado (por ejemplo, personas que reciben quimioterapia, pacientes sometidos a trasplante de órganos y pacientes con recuentos bajos de glóbulos blancos)
- Pacientes sometidos a cirugía, especialmente cirugías abdominales.
- Uso de antibióticos por tiempo prolongado
- Recibir nutrición parenteral
- Insuficiencia renal o está en hemodiálisis.
- Diabetes
- Neonatos prematuros

El objetivo de la presente guía es el establecimiento de instrucciones técnicas para el diagnóstico en laboratorio de *Candida* spp. aisladas de sangre, dependiente de cultivo.

## DEFINICIONES

**Infección fúngica invasora:** En general, este término se usa solo para caracterizar infecciones fúngicas sistémicas, generalizadas, profundas, viscerales y graves, potencialmente mortales, en contraste con enfermedades fúngicas superficiales, locales, benignas y autolimitantes. (Holf, 2010).

**Fungemia:** Describe la presencia de hongos en sangre.

**Candidemia:** Describe la presencia de blastoconidios, de las especies de *Candida* en la sangre.

**Candidiasis diseminada:** infección causada por especies del género *Candida* en órganos estériles con o sin hemocultivos positivos. (Spellberg et al., 2006). La candidemia y la candidiasis profunda son presentaciones de la candidiasis diseminada.

**Candidiasis invasora:** es una infección grave que puede afectar la sangre, u otro órgano del cuerpo. Algunos autores indican que candidiasis invasora y diseminada pueden ser usados como sinónimos (Life-worldwide.org)

**Hemocultivo:** Cultivo de sangre en medio líquido, el cual se realiza para detectar agentes infecciosos como bacterias y hongos.

**Blastoconidio:** estructura de reproducción asexual, es un conidio que se produce por gemación.

## GENERALIDADES

De todas las técnicas microbiológicas, el hemocultivo, sigue siendo, un método diagnóstico fundamental para la detección de las micosis sistémicas. Sin embargo, no es un método infalible debido a que las levaduras necesitan mayor tiempo de incubación que las bacterias para detectar su crecimiento. Sumado a esto, el mayor tamaño de las levaduras hace que suelen circular transitoriamente y de manera intermitente en sangre periférica, dificultando el desempeño del hemocultivo, por lo que la sensibilidad global del hemocultivo se sitúa alrededor del 50% (Pemán y Almirante, 2007).

El desarrollo de *Candida* en un hemocultivo nunca debe considerarse como contaminante, siempre se deben realizar los estudios microbiológicos pertinentes. La presencia de candidemia siempre debe ser tratada con agentes antifúngicos, es importante recordar que no se debe asumir que la simple remoción de un catéter como acción única es una terapia adecuada frente a una Candidemia (Kauffman, 2018).

## DIAGNÓSTICO POR CULTIVO DE LA CANDIDIASIS INVASORA

No se pueden interpretar los resultados de las pruebas de diagnóstico para la candidiasis invasora sin conocer el espectro de la enfermedad. La candidiasis invasora comprende la candidemia y la candidiasis profunda, que pueden ocurrir de manera concurrente o de manera independiente.

La candidemia se origina con mayor frecuencia por la translocación de *Candida* comensal desde el tracto gastrointestinal o por la contaminación/colonización de un catéter intravenoso. Aproximadamente el 50% de la candidemia primaria causa candidiasis secundaria profunda. La candidiasis profunda también puede ser consecuencia de la introducción no hematogena de *Candida* en sitios estériles, más comúnmente en la cavidad abdominal después de la rotura del tracto gastrointestinal o a través de un catéter peritoneal infectado. Solo entre el 5 y el 20% de tales candidiasis profundas primarias conducen a candidemia (candidemia secundaria). Por lo tanto, una prueba de diagnóstico positiva puede corresponder a una de estos tres cuadros clínicos:

- (i) Candidemia en ausencia de candidiasis profunda
- (ii) Candidemia asociada con candidiasis profunda, y
- (iii) Candidiasis profunda en ausencia de candidemia (Clancy & Nguyen, 2018)

Para que los métodos de cultivo sean sensibles para la detección de *Candida*, ésta debe estar viable al realizar el estudio. En general, para un primer hemocultivo con resultado positivo, la concentración media de *Candida* es de 1 unidad formadora de colonia / ml (SEIMC, 2017)

Los hemocultivos son positivos en la mayoría de los pacientes si se recolectan durante la candidemia activa. Sin embargo, son positivos solo en aproximadamente 40% de los pacientes con candidemia complicada por una infección profunda, que persiste después de que *Candida* se haya eliminado del torrente sanguíneo, y son negativos durante la candidiasis profunda que no está asociada con la candidemia (Clancy & Nguyen, 2018)

Otras particularidades de los hemocultivos, además de su sensibilidad cercana al 50%, son que en ocasiones los tiempos de incubación pueden ser más extensos, que otros microorganismos y que la recuperación del agente puede lograrse recién al final del curso de la enfermedad. (Clancy & Nguyen, 2018)

Los medios de cultivo selectivos de hongos pueden mejorar la sensibilidad del hemocultivo y acortar el tiempo a la positividad. Sin embargo, se desconoce el impacto clínico de los medios selectivos en la identificación de pacientes con candidemia o candidiasis profunda. Además, la recolección de cultivos de tejidos profundos requiere procedimientos invasivos que pueden ser riesgosos o contraindicados en pacientes con riesgo de infecciones por *Candida* spp. (Clancy & Nguyen 2018).

A pesar de lo descrito, el hemocultivo sigue siendo el principal método de diagnóstico para determinar la etiología y fuente de una candidemia u otra fungemia. Su fácil realización y la disponibilidad de métodos automatizados lo hace accesible y es el único método que hasta el momento permite el aislamiento del microorganismo viable, necesario para realizar las pruebas de identificación y susceptibilidad a los antifúngicos (SEIMC, 2017).

### Indicaciones de los hemocultivos:

No hay recomendación global sobre cuáles son las indicaciones para la realización de hemocultivos. Generalmente se recomienda realizar hemocultivos cuando el paciente presenta fiebre (temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), escalofríos, hipotermia, fundamentalmente en neonatos y ancianos. También se recomienda en pacientes con leucopenia, leucocitosis o trombopenia no relacionada con procesos hematológicos, otros signos de infección focal o sepsis, como también frente a la sospecha de una endocarditis. Además, la indicación de hemocultivo es mandatorio ante el cultivo de un catéter por sospecha de fungemia. (SEIM, 2017).

Ante sospechas de infección, se deben solicitar hemocultivos en pacientes con riesgos de padecer meningitis, osteomielitis, pielonefritis, infección intraabdominal, artritis, infecciones graves de la piel y tejidos blandos, neumonía, endocarditis y fiebre de origen desconocido. La toma de hemocultivos está indicada, asimismo, en niños pequeños o ancianos con decaimiento súbito.

El cultivo de la sangre debe complementarse con el de muestras de otras localizaciones para tratar de determinar la fuente y etiología del proceso infeccioso (SEIMC, 2017).

### Sistemas de hemocultivo

En la actualidad, se disponen de diversos sistemas de hemocultivo. Los hay manuales, automatizados (que han demostrado ser más eficaces que los manuales) y de lisis-centrifugación (Colombo et al., 2019, SEIMC 2017).

El desarrollo de los métodos automatizados para el procesamiento de los hemocultivos ha marcado un importante avance debido a que los frascos se introducen en sistemas automatizados de incubación que mantienen la temperatura constante (36 +/-1°C). Estos sistemas cuentan con agitación para facilitar la multiplicación de microorganismos y realizan monitorización periódica para detectar frascos positivos (SEIMC 2017).

## Procedimiento de diagnóstico Microbiológico de infecciones por *Candida*

### 1.-Extracción de muestras

#### Procedimiento:

Es de suma importancia que el profesional competente a cargo de la toma del hemocultivo tenga formación sobre el momento y el lugar de extracción, la cantidad de sangre a obtener, la atmosfera de los frascos de cultivo (aerobia y anaerobia), el número de extracciones y las condiciones de asepsia a seguir cumpliendo con las buenas prácticas para la toma de muestras clínicas. En general la recomendación actual es solicitar un mínimo de 1 set que hemocultivos, que corresponde a 2 frascos aerobios y uno anaerobio, siendo lo ideal 4 frascos aeróbicos y uno anaeróbico, pues mejora el rendimiento del hemocultivo. De preferencia utilizar los sistemas venoject vacutainer™.

\*La antisepsia de la piel del paciente debe realizarse con alcohol al 70%. Esto es esencial para mejorar el desempeño clínico de la prueba. Con una técnica correcta, en general el número de hemocultivos contaminados no debería exceder del 3% de la cantidad total de hemocultivos procesados (SEIMC, 2017).

- Las muestras de sangre para hemocultivo deben extraerse mediante **venopunción** (extracción periférica), evitándose la extracción a partir de dispositivos intravasculares, cambiando de equipo de toma de muestra y localización anatómica en la extracción de cada hemocultivo. Sólo se realizarán extracciones a través del catéter si se pretende diagnosticar una infección del mismo y ésta debe ir acompañada de otra extracción de sangre por vía periférica. (SEIMC, 2016).

En cuanto al diagnóstico de laboratorio por **hemocultivos para levaduras**, la “Guía para la Utilización en el Laboratorio de Microbiología para el Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas” de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América y la Sociedad Americana de Microbiología recomiendan para el procedimiento diagnóstico en adultos: 2–4 hemocultivos conjuntos, obteniendo 20–30 ml de sangre por cultivo inyectados en al menos 2 botellas de cultivo de sangre (siempre incluir un hemocultivo anaeróbico). Mientras que en recién nacidos, lactantes y niños recomienda  $\geq 2$  de hemocultivo conjuntos, el volumen dependerá del peso de niño (Miller et al, 2018).

Los viales de cultivo inoculados deben transportarse lo antes posible al laboratorio a temperatura ambiente para la incubación temprana. Los organismos levaduriformes, generalmente sobrevivirán en viales de cultivo inoculados, incluso si no se incuba de inmediato. En el caso de *Malassezia* spp requiere suplementos lipídicos y se recomienda la lisis-centrifugación para su recuperación (Miller et al, 2018).

Los principales factores que pueden afectar a la positividad de los frascos de hemocultivo son además del volumen de sangre inoculada, la administración de antifúngicos previos, la atmósfera de incubación seleccionada de acuerdo a cada tipo de botella, el tiempo en la incubación y la duración de ésta.

Las levaduras se desarrollan bien en los frascos de hemocultivo habituales se debe mencionar algún ejemplo pesar de que esta prueba sólo es positiva en aproximadamente la mitad de los pacientes en los que se sospecha fungemia. Ésta situación es debida a múltiples causas como la lisis de las células fúngicas por los monocitos (toma de muestra durante el peak febril) y otras células del sistema inmunológico, presencia de un inóculo muy bajo o factores clínicos como la presencia de fungemia transitoria o intermitente (SEIMC, 2017)

Para mejorar la sensibilidad de la técnica, el volumen de sangre cultivado es un factor crucial, por lo cual se debe cumplir las instrucciones del fabricante del frasco del hemocultivo. Un aspecto controvertido es la utilidad de realizar además una extracción adicional para un frasco específico para cultivo de hongos. El rol de este hemocultivo adicional para hongos se discute, aunque algunos autores han reportado que mejoran los porcentajes de recuperación en especial cuando se trata de infecciones causadas por *C. glabrata*. (SEIMC, 2017)

En cuanto al tiempo de incubación de los frascos de hemocultivos convencionales en casos con sospecha de infección por levaduras, hay varios estudios que indican que generalmente hay desarrollo en los primeros tres días de incubación. Levaduras como *C. glabrata* se caracterizan por presentar un crecimiento más lento, demorando hasta 4 días en presentar positividad en el hemocultivo (Colombo et al 2013).

## 2.-Procesamiento de los hemocultivos positivos

Los hemocultivos positivos se deben procesar apenas se evidencien signos de desarrollo en el frasco, o bien el sistema automatizado comunique positividad.

- a. Cuando se detecta un hemocultivo positivo se debe realizar lo antes posible, por microscopía, un examen directo mediante tinción de Gram y un subcultivo en diferentes medios de cultivo (agar sangre, agar Sabouraud) intentando, hacer la identificación y pruebas de susceptibilidad lo antes posible.
- b. Tinción de Gram: se debe mencionar el protocolo indicando el tiempo de permanencia de cada reactivo
- c. Se debe indicar que se informara: presencia de blastoconidios o pseudohifas células levaduriformes de manera tal de homogeneizar los informes

### Medios de cultivo

Si se sospecha de una infección fúngica, por lo observado en la tinción Gram y /o por lo síntomas y signos clínicos del paciente, se debe subcultivar además de los medios tradicionales de cultivo (sangre y Mc Conkey) en una placa de agar Sabouraud y/o placas con medios cromogénicos para aislamiento de agentes fúngicos.

En agar Sabouraud, macroscópicamente: las colonias generalmente son de crecimiento rápido 48 hrs, color blanco a beige, la textura puede ser cremosa, suave, brillante o seca, lisa o arrugada dependiendo de la especie.

En medios cromogénicos, macroscópicamente se caracterizan por la diferenciación a través de la generación de pigmentos en las colonias, siempre se deben seguir estrictamente las instrucciones del fabricante. Estos medios no permitan identificar especies, sin embargo, de gran utilidad para distinguir cultivos puros de aquellos que poseen más de una levadura. Es sumamente importante trabajar desde cultivos puros, descartando de esta forma cultivos mixtos.

### Incubación de los medios de cultivo (subcultivos)

Las placas se incuban a 35°C +/- 2°C. Se deben revisar a las 24 h, manteniéndolas más tiempo si son negativas. Las placas con medios de cultivo para hongos, como agar Sabouraud, medios cromogénicos, agar sangre, agar papa dextrosa pueden requerir incubación prolongada hasta 72 horas e incluso incubación a diferentes temperaturas para el reconocimiento de algunas especies.



## IDENTIFICACIÓN DE LAS LEVADURAS AISLADAS DESDE HEMOCULTIVOS

El flujograma de identificación dependerá de las capacidades diagnósticas de cada laboratorio. Sin embargo, es importante señalar que el éxito de la identificación, generalmente está asociado al uso complementario de técnicas tanto convencionales como de métodos modernos como herramientas moleculares o el uso de espectrometría de masas.

Recomendaciones generales de utilidad para fortalecer la capacidad diagnóstica de levaduras en el laboratorio local:

**1. Microscopía:** Las micromorfología de *Candida* spp. varía según la especie. Los blastoconidios pueden ser redondos o alargados. Varias son las especies que producen pseudohifas, mientras que hay especies que forman hifas verdaderas. Ciertas características microscópicas son útiles para la orientación e identificación de algunas especies de *Candida*. Con el propósito de maximizar dichas características, son de gran utilidad el uso de técnicas como:

a. Prueba del tubo germinal o de filamentación precoz.

El tubo germinal es una extensión filamentosas de la levadura, sin constricción en su origen, cuyo ancho suele ser la mitad de la célula progenitora y su longitud tres o cuatro veces mayor que la célula madre.

Materiales: Suero bovino, humano o de conejo, tubos estériles.

Metodología: Inocular una porción de colonia pura en aprox. 0.5 ml de suero. Incubar por 2-3 horas a 35 o 37°C.

Depositar una gota en un portaobjetos y disponer sobre la muestra un cubre objetos y luego observar al microscopio.

Interpretación: La prueba es positiva si se visualizan tubos germinales (*C. albicans*, *C. dubliniensis*)

b. Formación de hifas, blastoconidios, clamidoconidios y artroconidios utilizando agar arroz, maíz o leche diluida con Tween 80 al 1%.

**2. Identificación basada en métodos de asimilación de nutrientes:** por ejemplo: auxonograma convencional, galerías comerciales manuales (APITM), automatizadas (Vitek CompactTM, PhoenixTM) y otras como FungichromTM, AuxacolorTM, entre otros.

**3. Identificación mediante uso de herramientas moleculares** como técnicas de amplificación de ácidos nucleicos y secuenciación automatizada.

**4. Identificación por espectrometría de Masas.**

## ENVÍO DE LAS CEPAS AL LABORATORIO DE MICOLOGÍA DEL I.S.P.

En caso del aislamiento presuntivo de cepas de *Candida* desde hemocultivos, el laboratorio local deberá enviar las cepas al Instituto de Salud Pública, para dar cumplimiento a la Norma Técnica n°175 año 2019 MINSAL y Circular n°3/2015 Instituto de Salud Pública de Chile. Este envío deberá realizarse en tubos de Agar Sabouraud inclinado con tapa rosca o en placas Petri con agar Sabouraud, bien selladas para evitar posibles contaminaciones. El envío debe acompañarse del formulario de envío de cepas de la Sección Bacteriología.B1.Vigilancia *Candida* spp en sangre. En caso de que el laboratorio requiera la identificación micológica de un aislamiento que no cumple los requerimientos de la vigilancia de *Candida* aislada de Hemocultivos, este puede ser enviado, en las condiciones descritas, con el formulario de envío de cepas indicando la prestación Identificación de aislamientos fúngicos.

El inóculo para envío se prepara a partir de un cultivo puro y fresco de 18 a 24 horas de incubación. El tubo o placa correctamente sellados deben ser rotulados con los siguientes datos: nombre del paciente (nombre y dos apellidos), RUN del paciente y código local del aislamiento.

El tubo que constituye el contenedor primario, debe venir al interior de una bolsa plástica transparente bien cerrada, la cual constituye el contenedor secundario y ésta a su vez debe venir al interior de una caja de transporte tipo "cooler" con cierre hermético en caso de transporte vía estafeta o, al interior de una caja de cartón duro, "plumavit" o plástico bien sellada, en caso de transporte desde regiones. El último receptáculo constituye el contenedor terciario.

Las cajas enviadas desde regiones deben ser rotuladas del siguiente modo:

El sobre que contiene el Formulario RG-213.56-010 y la caja que contiene la cepa deben venir rotulados del siguiente modo

<b>Destinatario</b>	<b>Instituto de Salud Pública de Chile</b> <b>Laboratorio de Referencia Micología,</b> <b>Sección Bacteriología</b> <b>Atención: Laboratorio Micología</b> <b>Av. Marathon N° 1000, Ñuñoa</b> <b>Santiago</b> <b>Fonos: 22575 5121– 22575 5299</b>	
<b>Remitente</b>	<b>Nombre del profesional que envía la cepa.</b> <b>Nombre del Hospital o Clínica</b> <b>Dirección</b> <b>Ciudad</b> <b>Teléfono</b>	<b>Conservar a</b> <b>Temperatura Ambiente</b>

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Cantón E, García J, Guinea J. Métodos microbiológicos para el diagnóstico, manejo y estudio de la infección fúngica invasora. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2012.
- Colombo A, Cortes JA, Zurita J, Guzmán-Blanco M, Matute T, Telles F, Santolaya ME, Tiraboschi I, Echeverría J, Sifuentes J, Thompson L, Nucci M. Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina Rev Iberoamericana de Micología. 2013.;30:150-7.
- Clancy C. & M. Nguyen H. Diagnosing Invasive Candidiasis. Clin Microbiol. 2018; 56(5): e01909-17.
- Deorukhkar SC & Saini S. Laboratory approach for diagnosis of candidiasis through ages. International Journal of current microbiology and applied sciences. 2014; 3: 206-128.
- Ellepola AN & Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. J Microbiol. 2005; 43 :65-84.
- Hof H1. IFI = invasive fungal infections. What is that? A misnomer, because a non-invasive fungal infection does not exist! Int J Infect Dis. 2010;14(6):e458-9.
- Kauffman C A. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults.<https://www.uptodate.com/contents/management-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults>
- Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis. 2018; 31;67 (6):e1-e94.
- Pappas P, Kauffman C, Andes D, 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.
- Pemán J & Almirante B. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por levaduras: papel de los nuevos antifúngicos.
- SEIMC. 2007, Panel del microbiólogo clínico en las candidiasis sistemáticas
- Patterson TF, Donnelly JP. New Concepts in Diagnostics for Invasive Mycoses: Non-Culture-Based Methodologies. J Fungi (Basel). 2019 Jan;5(1). pii: E9.
- Posch W, Heimdörfer D, Wilflingseder D, Lass-Flörl. Invasive candidiasis: future directions in non-culture based diagnosis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15(9):829-838.
- Instituto de Salud Pública de Chile, "Normativa Técnica para el Transporte de Sustancias Infecciosas a Nivel Nacional hacia el Instituto de Salud Pública", 2008.
- Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current Treatment Strategies for Disseminated Candidiasis. Clin Infect Dis. 2006 Jan 15;42(2):244-51