



Universidad de Panamá

Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y Tecnología

Escuela de Biología

"Epidemiología de la Candidiasis en Panamá: Un Análisis Basado en Datos Estadísticos del 2010-2020"

Irela del M. Carrasco Arana

8-950-9

Trabajo de graduación presentado a la Escuela de Biología como requisito parcial para optar por el título de Licenciados en Biología con orientación en Microbiología y Parasitología.

Asesorado por el profesor Cecilio Puga

2024

Hoja de aprobación

M. Sc. Cecilio Puga

Dr. Luis Alberto Ramírez Camejo

Mgtr. Yinkiria Cheng

Dr. Yostin Añino

Dedicatoria

Dedico esta tesis a todas las personas en Panamá y en el mundo que han vivido con candidiasis. Su fortaleza y perseverancia nos inspiran a seguir avanzando en la investigación y el tratamiento de esta condición. También, a las familias, amigos y profesionales de la salud que brindan su apoyo a quienes enfrentan esta infección. Su compromiso y cuidado son esenciales en la búsqueda de soluciones y en la mejora de la salud de nuestra comunidad. Espero que este trabajo contribuya a mejorar su bienestar y calidad de vida.

Agradecimientos

En primer lugar, quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a mis tutores, Luis Ramírez, Yostin Añino, Cecilio Puga y Yinkiria Cheng Su guía, apoyo y sabiduría han sido fundamentales para la realización de esta tesis. Gracias por compartir su conocimiento y por su constante motivación durante este proceso.

Agradezco profundamente a la Institución INDICASAT AIP y a la Universidad de Panamá por brindarme la oportunidad y los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación. Su compromiso con la ciencia y la educación ha sido una inspiración constante.

Finalmente, quiero agradecer a Dios por darme la fuerza y la determinación para alcanzar mis metas. A mi familia, especialmente a mi mamá, a mi abuela y hermanos, gracias por su amor incondicional y su apoyo en cada paso del camino. A mis amigos, gracias por estar siempre ahí, por sus palabras de aliento y por no dejarme rendir nunca.

A todos ustedes, este logro también les pertenece.

Índice general

Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
Resumen	7
Introducción	8
Objetivos	10
Capítulo I: Marco Teórico	11
Hongos: Diversidad e Impacto	11
Levaduras: Microorganismos multifacéticos.....	11
Epidemiología de Candidiasis	12
Costos Económicos	14
<i>Candida</i> a través de la Historia.....	14
Morfología del género <i>Candida</i>	16
Taxonomía y Colonización.....	17
Factores de virulencia.....	18
Factores Predisponentes de Candidiasis	19
Manifestaciones clínicas.....	21
Diagnostico.....	24
Tratamiento y Manejos.....	25
Justificación	27
Capitulo II: Metodología	28
Tipo de Estudio.....	28
Fuente de Información.....	28
Población y Muestra	28
Criterios de inclusión.....	29
Criterios de Exclusión	29
Análisis Cuantitativo:	30
Análisis de datos.....	30

Visualización de Datos	31
Consideraciones Éticas	31
Limitaciones del Estudio	31
Capítulo III: Resultados.....	32
Capítulo IV: Discusión.....	38
Conclusión.....	41
Recomendaciones.....	42
Bibliografía.....	43
Anexo	62

Índice de Figuras y Tablas

Figura 1. Formación de una biopelícula por el hongo Candida.....	18
Figura 2. Mecanismo de adhesión por dos géneros de Candida sobre tejidos epiteliales	18
Figura 3. Candida puede adoptar distintas morfologías, variando entre levaduras, pseudohifas o hifas..	19
Figura 4. Línea del tiempo de los antimicóticos utilizados para el tratamiento de Candida.	25
Figura 5. Prevalencia general nacional por provincia y comarca de estudio	33
Figura 6. Prevalencia promedio anual de Candidiasis para cada una de las regiones de estudio en Panamá durante 2010-2020.....	34
Figura 7. Prevalencia Promedio Anual de Candidiasis en Panamá para cada uno de los grupos etarios de durante 2010-2020	35
Figura 8. Fluctuación de la Prevalencia Nacional Promedio de Candidiasis en Panamá para cada uno de los grupos etarios de edad durante 2010-2020.....	36
Tabla 1. Epidemiología de candidiasis en distintos países a nivel global	13
Tabla 2. Técnicas de diagnóstico para la detección de infecciones fúngicas.	25
Tabla 3. Mortalidad por Candidiasis en Panamá durante 2010-2020.....	37

Resumen

La candidiasis es una infección causada por especies del género *Candida*, con alta prevalencia global. Abarca infecciones superficiales hasta invasivas, afectando membranas, mucosas, piel, uñas y otros órganos. La epidemiología es crucial para entender la propagación y factores de riesgo de estas infecciones. En Panamá, los estudios epidemiológicos son limitados, por lo que examinamos datos del Ministerio de Salud y revisamos la literatura reciente para investigar la epidemiología de candidiasis en Panamá durante el periodo 2010 al 2020. En general, la prevalencia de candidiasis es mayor en mujeres que en los hombres. Las provincias de Panamá y Colón muestran menor prevalencia, mientras que Veraguas, Los Santos y la Comarca Guna Ayala va en aumento. Los grupos etarios con mayor prevalencia son los de cero a cuatro años y de 20 a 24 años. La mortalidad es más alta en menores de un año y mayores de 65 años. Estos hallazgos subrayan la necesidad de estudios nacionales más amplios para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento adaptadas a las condiciones locales.

Introducción

La candidiasis es una infección fúngica provocada por especies oportunistas del género *Candida*, caracterizado por una alta prevalencia a nivel mundial, siendo una de las causas más frecuentes de infecciones en todo el mundo (Sahu et al., 2022). Esta compleja enfermedad abarca desde infecciones superficiales hasta infecciones invasivas, afectando membranas y mucosas como la boca y la vagina, así como la piel, las uñas y ocasionalmente otros órganos (Lazo et al., 2018). Aunque el género *Candida* incluye alrededor de 200 especies, existen más de 20 especies de este género que pueden ocasionar infecciones en los seres humanos. Entre las cinco más comunes se encuentran *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* (Dąbrowska et al., 2019; López, 2021).

La epidemiología juega un papel crucial en la investigación sobre cómo las enfermedades se propagan y en la identificación de los factores de riesgo (pa et al., 2006). Mediante análisis estadísticos y estudios epidemiológicos, los expertos pueden determinar con precisión la incidencia y prevalencia de las infecciones por *Candida*, además de identificar posibles factores de riesgo y formas de transmisión (Acosta-Gnass, 2011).

En la mayoría de los casos a nivel continental o subcontinental el estudio se realiza en medida de incidencia. Por ejemplo, en Asia, existe una incidencia baja para un continente con un valor de 122 casos de candidiasis por cada 100,000 habitantes; mientras que en Europa la incidencia suma 700 casos por cada 100,000 habitantes (Ricotta et al., 2021; Tan et al., 2015). Por su parte, Latinoamérica tiene una alarmante incidencia de 12,000 casos por cada 100,000 habitantes (Pineda-Murillo et al., 2017), sugiriendo una alarmante cantidad de casos en comparación con los países desarrollados. Por lo tanto, es imperativo considerar estas discrepancias geográficas al formular estrategias de prevención y tratamiento. En Panamá, los estudios epidemiológicos sobre la candidiasis son escasos y, a menudo, se llevan a cabo en centros de atención de salud específicos para conocer las condiciones internas de la institución. Por ejemplo, un estudio realizado en el Hospital José Renán Esquivel en la ciudad de Panamá reveló un aumento significativo de los casos de infecciones por *Candida*, así como la aparición de nuevas especies de *Candida* no detectadas previamente (Nieto, 2016).

El incremento significativo de los casos de candidiasis en los últimos años se relaciona con dos factores principales. En primer lugar, el aumento de morbilidades preexistentes, como enfermedades inmunosupresoras, diabetes y el consumo de ciertos medicamentos, ha creado un terreno fértil para el desarrollo de estas infecciones (Ku et al., 2017). Estas condiciones debilitan el sistema inmunológico o generan desequilibrios que favorecen la proliferación de *Candida*. En segundo lugar, la resistencia a los antimicóticos utilizados en el tratamiento de la candidiasis, esto incluye la resistencia a los azoles y la emergente resistencia a las equinocandinas (Pappas et al., 2018). Esta resistencia compromete la eficacia de los tratamientos convencionales, lo que complica la gestión de las infecciones por *Candida*.

Es importante destacar que la resistencia antimicótica está directamente relacionada con el nivel del sistema de salud disponible, variando según la región geográfica donde se maneja el caso (Icaza, 2019). Estos hallazgos resaltan la necesidad de investigaciones más amplias y representativas a nivel nacional para comprender mejor la epidemiología de la candidiasis y orientar las estrategias de prevención y tratamiento de manera más efectiva. La variabilidad geográfica y las condiciones específicas de cada región deben ser consideradas al desarrollar enfoques adaptados a la realidad panameña. La escasez de datos epidemiológicos a nivel nacional subraya la importancia de realizar estudio que aborden la magnitud y las características específicas de la candidiasis en Panamá.

Objetivos

Objetivo General:

Estudiar la epidemiología de Candidiasis en la República de Panamá durante el periodo 2010-2020.

Objetivos Específicos:

1. Evaluar la prevalencia de candidiasis en las distintas regiones de salud de Panamá durante el periodo 2010-2020, desglosada por sexo, localidad y grupo etario.
2. Determinar la mortalidad atribuible a la candidiasis en Panamá durante el periodo 2010-2020

Capítulo I: Marco Teórico

Hongos: Diversidad e Impacto

Los hongos son microorganismos eucariotas que exhiben una diversidad estimada de 2,2 a 3,8 millones de especies (Hawksworth & Lücking, 2017). Son organismos heterótrofos, lo que significa que se alimentan de materia orgánica, a menudo en descomposición (Moreno, 2016). Esta diversidad se refleja en sus estructuras, funciones y formas de crecimiento, lo que los hacen esenciales para la biodiversidad global y tengan un impacto significativo en los ecosistemas (Locey & Lennon, 2016). Los hongos se clasifican en tres grupos principales: filamentosos multicelulares (mohos), unicelulares (levaduras) y los dismórficos. Estos tienen la capacidad de alterar su crecimiento según las condiciones del entorno, adoptando una forma multicelular, unicelular o ambos (Colin, 2013).

Levaduras: Microorganismos multifacéticos

Las levaduras son hongos unicelulares que se reproducen asexualmente por gemación o brotación. (Córdoba et al., 2021). Según su entorno, pueden alimentarse de materia de descomposición (saprófitas); obtener los nutrientes a través de otros seres vivos (parásitos) o establecer relaciones de mutualismo (simbiontes) (Mérelles et al., 2005). Se encuentran en diversos sustratos, desde frutas hasta suelos y animales. Mientras algunos son útiles en la producción de alimentos como cerveza y pan, otros pueden causar deterioro alimentario o enfermedades en plantas, animales y humanos (Contreras et al., 2016). Se han catalogado alrededor de 623 especies de levaduras, clasificadas en 60 géneros taxonómicos. Alrededor de 20 especies tienen la capacidad de parasitar tanto seres humanos como animales, lo cual es de interés médico debido a su capacidad para producir enfermedades (Medvedeff et al., 2008). Dentro de ellas, las más aisladas como agentes causantes de infecciones humanas son *Candida albicans* y otras levaduras del género *Candida*. Otros hongos levaduriformes importantes son:

Cryptococcus neoformans, *Malassezia* spp., *Geotrichum* spp., *Trichosporon* spp., *Rhodotorula rubra*, y *R. glutinis* (Biasoli, 2013).

Epidemiología de Candidiasis

La candidiasis son infecciones que resultan de la proliferación de levaduras endógenas y oportunistas del género *Candida* (Calderone, 2002). Pueden surgir de manera localizada, diseminada o sistemática, afectando diferentes áreas como la piel, mucosas, estructuras profundas y órganos internos. Los síntomas pueden ser diversos y se presentan de forma aguda, subaguda o crónica, dependiendo del estado general e inmunológico del individuo (Guerrero et al., 2013). Las infecciones invasivas por *Candida* son una causa importante de morbilidad en hospitales, contribuyendo a prolongadas estancias hospitalarias y aumentando la carga sobre los sistemas de salud (Pfaller & Diekema, 2007). Ello representa una preocupación global creciente debido a su resistencia a múltiples fármacos y la limitada disponibilidad de tratamientos efectivos (Lamoth et al., 2018).

Sobre la epidemiología de la candidiasis en diversos países destaca las notables disparidades en la provincia de esta infección, lo que refleja no sólo las diferencias en la carga de la enfermedad, sino también en los factores estructurales de los sistemas de salud y las condiciones socioeconómicas (**Tabla 1**).

Es preocupante observar que los países con mayores tasas de prevalencia de candidiasis (Nigeria y Tanzania) comparten factores de riesgo asociados a la inmunosupresión (VIH) y a las limitaciones en el acceso a servicios, como los tratamientos antifúngicos efectivos (Anh et al., 2021; Nwadioha et al., 2010; Sharma & Chakrabarti, 2023). Por otro lado, los países con tasa más bajas, como Canadá y Francia, muestran un menor manejo de los factores de riesgo hospitalarios como la neutropenia y el uso de corticoesteroides (Denning et al., 2018; Gangneux et al., 2016). Estos países probablemente cuenten con una mejor vigilancia epidemiológica y control de la administración de antibióticos, lo que sugiere que la prevención de candidiasis depende fuertemente de las políticas de salud pública efectivas. El Reino Unido y Japón, aunque poseen mejores sistemas de salud que los países en desarrollo,

Tabla 1. Epidemiología de candidiasis en distintos países a nivel global

País	Prevalencia (por cada 100 000 casos)	Factores de riesgo	Referencia
España	8,1	VIH, Cáncer, Estadía en UCI	(Rodríguez-Tudela et al., 2015)
Alemania	10	Estadía en UCI, neutropenia, neonatología	(Sharma & Chakrabarti, 2023)
Francia	3.6	Neutropenia, uso de corticoides y trasplante de órganos	(Gangneux et al., 2016)
Reino Unido	330	Quimioterapia, estadía en UCI, inmunosupresión	(CIDRAP, 2023; Raja, 2021)
China	13	Quimioterapia, shock séptico, diabetes	(Zeng et al., 2019)
Japón	836	Neonatología, VIH, uso de antibióticos	(Kajihara et al., 2022)
India	13,6	Estadía en UCI, uso de antibiótico, cirugías torácicas	(CIDRAP, 2023; Rudramurthy et al., 2017)
Pakistan	2089	Diabetes, uso de antibióticos, estadía en UCI	(Sayeed et al., 2019)
Tanzania	45 700	Neutropenia, uso de corticoesteroides, procedimientos invasivos	(Anh et al., 2021; Sharma & Chakrabarti, 2023)
Nigeria	57 300	VIH, cáncer, terapias hormonales	(Anh et al., 2021; Nwadioha et al., 2010)
Egipto	50 400	Diabetes, obesidad, malos hábitos nutricionales	(A Hassan et al., 2017; Anh et al., 2021)
Estados Unidos	9,5 – 14,4	VIH, tratamientos invasivos, cirugías torácicas	(Cleveland et al., 2015)
Canadá	2, 91	Fallo renal, nutrición parenteral, pancreatitis	(Denning et al., 2018)
Brasil	152	Neutropenia, uso de antibióticos, procesos quirúrgicos	(Canela et al., 2018)
México	8,6	Shock séptico, uso de antibióticos, uso de catéteres	(Corzo-León et al., 2015; Saldaña; et al., 2012)
Argentina	225	Diabetes, asma, hipertensión	(Mucci et al., 2016; Tiraboschi; et al., 2016)
Colombia	196	Estadía en UCI, portadores de dispositivos médicos	(Martínez-Parada et al., 2021).
Venezuela	290	Hospitalización prolongada, nutrición paraenteral	(Hartung De Capriles et al., 2005)

presentan altas tasas, lo que indica la necesidad de reforzar medidas en pacientes de alto riesgo, como aquellos en UCI o sometidos en quimioterapia. En términos generales, la alta prevalencia en países en vías de desarrollo sugiere una correlación con la falta de infraestructura médica, el

mal control de enfermedades crónicas y el uso inadecuado de antibióticos, mientras que los países desarrollados el reto sigue siendo la prevención de entornos hospitalarios (Cleveland et al., 2015).

Costos Económicos

La candidiasis suele representar un gran gasto económico a la hora de completar un tratamiento. En España el gasto anual en un tratamiento de candidiasis entre la salud pública y la privada representa un aproximado de B/. 216,000,000.⁰⁰ y B/. 282,000,000.⁰⁰, respectivamente (Grau-Cerrato & Ferrández-Quirante (2009). En Estados Unidos el tratamiento de la candidiasis invasiva llega al billón de dólares, mientras que las candidiasis no invasivas alcanzan los dos billones. En países con sistemas de salud considerados más robustos como Australia, Alemania o Reino Unido poseen un rango anual de gastos de B/. 38-65K para los tratamientos de sus pacientes con candidiasis (Ismail et al., 2020). Esto nos da indicios de que tratar pacientes con este tipo de infección es un gran peso económico para el sector salud de cualquier país del mundo.

***Candida* a través de la Historia**

A lo largo de la historia del ser humano, el género *Candida* ha tenido momentos destacados. Por ejemplo, Hipócrates (460 a 377 a.C.) menciona la presencia de placas blancas en la boca de pacientes debilitados y en recién nacidos, mientras que Galeno (130 a 200 d.C.) las observó en niños enfermizos (Lynch & Memphis, 1994). En 1835, S. Véron en su *Memoire sur le muguet* sugirió la transmisión dentro del útero y proporcionó la primera descripción de un primer paciente con candidosis esofágica (Negroni, 2010). Posteriormente, en 1841, F. T. Berg confirmó que las lesiones bucales tenían un origen fúngico y reprodujo el padecimiento en niños sanos (Medvedeff et al., 2008). En 1842, David Gruby identificó y presentó ante la Academia de Ciencias de Paris este hongo como el verdadero muguet que hace referencia a la infección fúngica que se caracteriza por la aparición de placas blancas en la boca de los niños. Además, propuso la posibilidad de transmisión intrauterina y comunicó el primer caso de candidosis (Trujillo, 2010). Posteriormente, En 1844, H. Bennett, en Edimburgo, aisló el hongo conocido

hoy como *C. albicans* en el esputo de una paciente con tuberculosis (Refai et al., 2015). En 1875, D. Haussmann observó la conexión entre candidosis vaginal de la madre, y bucal del recién nacido (Reyes Villanueva Janeth; & Arenas Roberto., 2007). En 1877, Granitz proporcionó una descripción detallada de la morfología de *C. albicans*. Luego, En 1954, en el VIII Congreso de Botánica, se aceptó oficialmente el género *Candida*. Finalmente, en 1958, K. Benirschke y S. I. Raphael informaron por primera vez la candidosis congénita (Arenas Guzmán, 2011).

La secuenciación del genoma de *Candida albicans* se inició a finales de la década de 1990 por el Stanford Genome Technology Center y se completó y publicó por primera vez en mayo de 2004 (T. Jones et al., 2004). El genoma diploide de *C. albicans* presentó un mayor desafío para la secuenciación y el ensamblaje que el de los organismos haploides. Se determinó que el tamaño del genoma era de aproximadamente 14,4 megabases (Mb) para cada genoma haploide, o aproximadamente 28,8 Mb para el genoma diploide. El genoma contiene aproximadamente entre 6.000 y 7.000 genes (Mba et al., 2022). Este proyecto de secuenciación aportó valiosos conocimientos sobre la biología de *C. albicans*, incluida su capacidad de transición entre diversas formas morfológicas y sus mecanismos de resistencia a los antifúngicos. Desde entonces, la disponibilidad de la secuencia del genoma ha facilitado multitud de estudios sobre la patogenicidad de *C. albicans*, su resistencia a los fármacos y sus posibles dianas terapéuticas (Legrand et al., 2019)

En la actualidad, *Candida albicans* está emergiendo como un organismo modelo eucariota de creciente importancia en la investigación genómica. Su adopción como sistema modelo se fundamenta en una confluencia de características biológicas y clínicas significativas (Rodríguez et al., 2009). Entre estas se destacan su relevancia como patógeno oportunista humano, su genética manipulable a pesar de su naturaleza diploide, su notable dimorfismo morfológico, la complejidad de sus interacciones con el hospedador, sus mecanismos de resistencia a agentes antifúngicos, y su capacidad para formar biopelículas (Macias-Paz et al., 2023). Estas propiedades, en conjunto, posicionan a *C. albicans* como un valioso recurso para elucidar diversos aspectos de la biología celular y molecular de los eucariotas, así como para investigar las dinámicas de las relaciones patógeno-hospedador y los mecanismos de patogénesis fúngica

Morfología del género *Candida*

La *Candida* es un microorganismo diploide (levadura y filamentos) sin un ciclo sexual y presenta una amplia gama de formas que van de cocos a ovoides hasta cilíndricas o alargadas; con 3 y 5 μm de tamaños, y se pueden observar utilizando tinción de Gram o azul de lactofenol (Hameed et al., 2018). Las levaduras se caracterizan por células individuales con forma ovalada, mientras que los filamentos están formados por células alargadas que se mantienen unidas de extremo a extremo (Kadosh & Mundodi, 2020; Sudbery et al., 2004). Cuando las células de *Candida* adoptan su forma filamentosa, pueden presentar dos tipos principales de estructuras: pseudohifas e hifas. Las pseudohifas se caracterizan por su forma elíptica, con constricciones en las uniones celulares y una ramificación marcada, mientras que las hifas son células alargadas con lados paralelos y septos verdaderos (Sudbery et al., 2004). Sin embargo, existe una diferencia en el proceso de división nuclear entre estas morfologías; en las hifas, la primera división nuclear ocurre dentro del tubo germinal inicial, mientras que en las levaduras y células pseudohifas este proceso tiene lugar a través del cuello de la célula madre (Warenda & Konopka, 2002). Además de las formas anteriormente mencionadas, ciertas especies de *Candida* tienen la capacidad de generar clamidosporas, las cuales son células de paredes gruesas y redondas que se desarrollan como respuesta a la falta de nutrientes. Sin embargo, es poco común observarlas en tejidos infectados (Staib & Morschhä, 2006). Las condiciones ideales para el crecimiento de *Candida* abarcan temperaturas que oscilan entre los 20 y 38°C con un rango de pH de 2,5 a 7,5. Es relevante señalar que las colonias de *Candida* spp, exhiben una apariencia distintiva que varía según la especie, generalmente de color crema a amarillento, con una textura blanda, aspecto brillante, sin humedad y arrugadas dependiendo de la especie (Hameed et al., 2018).

Taxonomía y Colonización

El género *Candida* pertenece al reino Fungi, que agrupa organismos eucariotas caracterizados por absorber nutrientes mediante digestión externa y poseer paredes celulares compuestas principalmente de quitina (Heitman, 2011). Dentro del subreino Dikarya, *Candida* presenta un estadio dicariótico en su ciclo de vida, es decir, sus células contienen dos núcleos coexistentes en algún punto (Cittadino et al., 2023). La división Ascomycota incluye a estos hongos debido a su capacidad para producir esporas sexuales llamadas ascosporas dentro de estructuras especializadas denominadas ascas (Bennett & Turgeon, 2016). En la subdivisión Saccharomycotina, se ubica junto a otras levaduras que generalmente se reproducen por gemación y carecen de cuerpo fructíferos complejos (Kurtzman & Robnett, 1998). La clase Saccharomycetes agrupa levaduras unicelulares que se reproducen asexualmente mediante gemación (Alsammar & Delneri, 2020). Dentro del orden Saccharomycetales, se encuentran levaduras capaces de fermentar azúcares para producir etanol y dióxido de carbono (Kurtzman & Sugiyama, 2015). Finalmente, la familia Saccharomycetacea incluye levaduras con significancias industrial, médica y ecológica (Souciet et al., 2009).

Candida forma parte del microbioma humano básicamente en toda su extensión, la dérmica, la intestinal, incluso la flora del aparato reproductor. Normalmente, no causa sintomatología; sin embargo, por diversos factores puede suceder un desbalance en el crecimiento de estos hongos y causar una candidiasis endógena (León et al., 2009). Al igual que otros hongos, el género *Candida* puede colonizar un nuevo hospedero del cuál alimentarse, y eso se conoce como candidiasis exógena, y esto generalmente sucede por el contacto directo con el hongo, por ejemplo, en superficies contaminadas o transmisión entre personas, siendo la más conocida, la transmisión por relaciones sexuales (Pittet et al., 1994). Estos hongos forman una especie de biopelícula en la zona donde crecen y progresivamente se van alimentando de los nutrientes presentes en la zona, causando debilitamiento de los tejidos infectados hasta el punto de causar heridas a nivel macroscópicas, infecciones causadas por otros microorganismos e incluso pudiendo llegar a la septicemia (Agvald-Öhman et al., 2008).

Factores de virulencia

Los microorganismos tienen propiedades que aumentan su capacidad para causar enfermedades, conocidas como "factores de virulencia". En los hongos, algunos de estos factores incluyen el estado inmunológico y fisiológico del hospedero, así como la presencia de humedad, que favorece su crecimiento (Bouopda, 2020).

En el caso de las *Cándidas* hay otros factores más específicos para este género, que incluyen:

1. **Biopelículas:** Son comunidades celulares ubicadas dentro de una matriz de polisacárido que les da protección contra los factores del entorno y resistencia contra la medicación (Rodríguez et al., 2020). En la **Figura 1** se observa el desarrollo de las biopelículas en *Candida*.

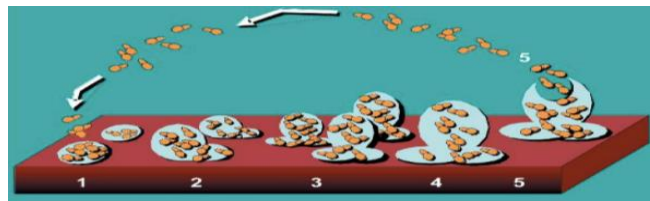


Figura 1. Formación de una biopelícula por el hongo *Candida*: (1) adhesión, (2) y (3) maduración, (4) disgregación y (5) dispersión (Pemán et al., 2008).

2. **Adherencia:** Es la capacidad de adherirse a células, tejidos u objetos inanimados, mediante un grupo de proteínas conocidas como adhesinas (**Fig. 2**). Esto le permite fijarse a su hospedero o crear puntos de infección en los organismos vivos (Marcelo, 2015).

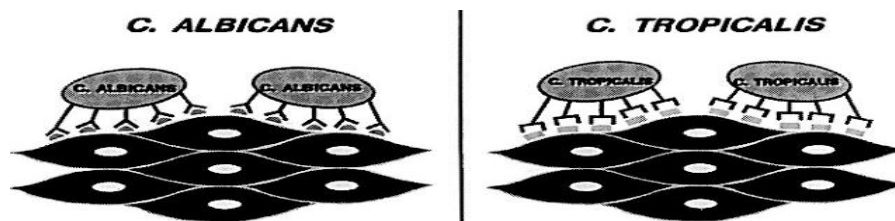


Figura 2. Mecanismo de adhesión por dos géneros de *Candida* sobre tejidos epiteliales (Hostetter, 1996).

3. **Dimorfismo:** La variación respecto a la morfología del hongo le confiere mayor poder de infección, así como mayor capacidad de penetración entre los tejidos del hospedero (**Fig. 3**)(Modrzewska & Kurnatowski, 2013)

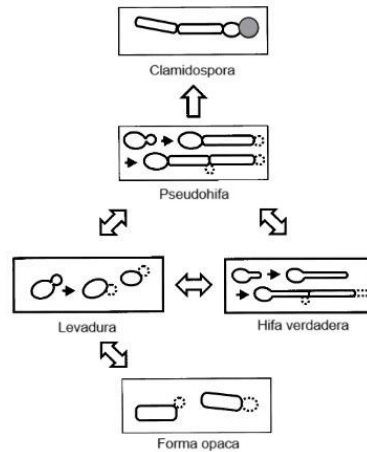


Figura 3. *Candida* puede adoptar distintas morfologías, variando entre levaduras, pseudohifas o hifas. También pueden adoptar la forma de clamidosporas, estructuras de alta resistencia que sobrevive en condiciones adversas (Ernst, 2000).

4. **Expresión de enzimas:** Las propias enzimas que produce *Candida* son esenciales para la infección pues se encargan de romper las paredes celulares de las células del hospedero, de realizar las funciones metabólicas de parasitismo y debilitar las defensas (Soloaga & Guelfand, 2016).
5. **Adaptación al pH:** *Candida* cuenta con dos genes, PHR1 y PHR2, que son capaces de activarse y desactivarse bajo condiciones distintas para regular el pH del microambiente que lo rodea y poder viabilizar de mejor manera su crecimiento (Soloaga & Guelfand, 2016).

Factores Predisponentes de Candidiasis

Las causas que provocan la enfermedad suele ser modificaciones en los sistemas de defensa del huésped, lo que conlleva a cambios en la forma en que el hongo se comporta. La gravedad y la

aparición clínica de la infección está directamente relacionadas con la magnitud y la naturaleza del debilitamiento de las defensas inmunológicas del huésped (Biasoli, 2013).

De acuerdo con Guzmán (2011) en su libro “Micología Médica Ilustrada”, indica que los factores predisponentes para que se dé una candidiasis abarcan una amplia variedad de condiciones tales como:

- Estados fisiológicos como la infancia, vejez y el embarazo
- Factores locales ya sea la humedad, exposición ocupacional, oclusión cutánea, prótesis, heridas, quemaduras, hemostasis.
- Las endocrinopatías y enfermedades metabólicas como la diabetes, obesidad, hiperuricemia, síndrome de Cushing, insuficiencia tiroidea, acrodermatitis enteropática, deficiencia de hierro y poliendocrinopatía
- Enfermedades debilitantes como neoplasias, infecciones, inanición, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- El uso de ciertos medicamentos tales como las hormonas sexuales (anticonceptivas), antibióticos de amplio espectro, glucocorticoides, inmunosupresores, citotóxicos y radioterapia
- Incluso las intervenciones quirúrgicas y otras medidas invasivas como hiperalimentación parenteral, cateterismo, traqueostomía, consumo de drogas por vía intravenosa (ej. heroína), pueden contribuir a la predisposición.

Manifestaciones clínicas

La candidiasis puede tener un curso agudo o crónico y de acuerdo con su localización, se puede clasificar en: candidiasis mucocutánea (infección de las membranas mucosas, de la piel y de las uñas), candidiasis sistémica o invasora (afección generalizada de órganos profundos) y el síndrome de candidiasis diseminada (infección que se disemina a través del torrente sanguíneo y afecta múltiples órganos) (Reyes & Arenas, 2007).

Candidiasis Cutánea:

La candidiasis cutánea tiende a desarrollarse en pliegues cutáneos debido a la humedad que crea un ambiente favorable para su crecimiento (Martín-Mazuelos et al., 2001). Esta infección puede presentarse de diferentes maneras como:

- **El Intertrigo** también conocido como dermatitis intertriginosa, es una de las cuatro enfermedades que se engloban bajo el término general de lesiones cutáneas asociadas a la humedad (MASD) (Voegeli, 2019). Se produce cuando la piel se roza entre si debido a la fricción, humedad o falta de ventilación, lo que resulta en una inflamación. Puede afectar diferentes áreas del cuerpo, como el cuello, las axilas, los pliegues submamaros, el área genital y otras zonas cutáneas (Metin et al., 2018).
- La **Interdigital** afecta los espacios entre los dedos de las manos o con menos frecuencia, los de los pies y se caracteriza por la presencia de la piel irritada, enrojecida, con descamación y erosión en forma ovalada en el centro, propagándose a otras áreas de la mano, especialmente en ambientes húmedos o con contacto frecuente con el agua (Reich et al., 2017).
- La **Cutánea congénita** se adquiere cuando la madre transmite la infección al bebe durante los primero seis días después del nacimiento. Aunque generalmente se manifiesta como una erupción cutánea leve, en casos poco comunes, especialmente en bebes prematuros o con bajo peso al nacer, puede evolucionar hacia una enfermedad sistémica grave (Arribas Rivas et al., 2014).

- **El Granuloma** se trata de una forma más severa de candidiasis mucocutánea crónica (CMC), un síndrome identificado por desórdenes genéticos inmunológicos. Este síndrome suele presentarse en niños y se evidencia como un padecimiento crónico que afecta la piel, las uñas y las membranas mucosas, incluyendo el esófago (Palacios et al., 2007).
- **La Onicomycosis** comúnmente encontrado en las manos, comienza con una inflamación de las uñas que progresa gradualmente, acompañada de cambios en la estructura de la uña, sin embargo, en algunos casos menos frecuentes, pueden manifestarse como una separación dolorosa de la uña en la parte lateral o distal (Lacroix & Feuilhade, 2009).

Candidiasis de la mucosa:

La candidiasis de la mucosa se refiere a la infección causada en las membranas de las mucosas del cuerpo. Puede afectar diferentes áreas, como la boca, la piel y los genitales (László, 2014). Esta infección puede presentarse de diferentes maneras como:

- La **oral** se produce cuando se altera el equilibrio natural de microorganismos en la boca, permitiendo que la *Candida* prolifere y cause síntomas (Rey et al., 2015). Entre las manifestaciones comunes se encuentran la estomatitis protésica, candidiasis bucal pseudomembranosa aguda o muguet, la candidiasis bucal atrófica aguda, candidiasis bucal atrófica crónica y queilitis angular (Rodríguez et al., 2002).
- **Vulvovaginitis** es una infección muy común en el tracto reproductivo femenino. Aunque *Candida* coloniza sin causar síntomas, la infección sintomática puede resultar de un crecimiento excesivo de células, causando inflamación de la mucosa y producción de factores virulentos (Willems et al., 2020).
- **La Balanitis o Balanopostitis candidiosica**, afectan el pene y se manifiestan inicialmente con síntomas como picazón o sensación de ardor. Clínicamente, estas

infecciones se caracterizan por la aparición de placas blancas y pequeñas pústulas enrojecidas (Araiza et al., 2011).

- **La Esofágica** ocurre cuando la *Candida* se ingiere con saliva y alimentos, lo que lleva a que se adhiera a la mucosa del esófago, causando inflamación, molestias en el pecho, náuseas y vómitos. En casos graves, puede provocar cicatrización y estenosis, obstruyendo la luz esofágica (Nishimura et al., 2013).
- **Candidiasis de las vías respiratorias** ocurre cuando la infección *Candida* se extiende desde la boca hacia abajo y coloniza la mucosa del tracto respiratorio superior. Puede causar problemas como ronquera, laringitis y neumonía, especialmente en pacientes con sistemas inmunológico debilitado (László, 2014).

Candidiasis sistémica o invasora:

La candidiasis sistémica o invasora ocurre cuando la *Candida* afecta órganos internos del cuerpo al diseminarse a través del torrente sanguíneo. Puede manifestarse como candidemia o candidiasis tisular profunda, que afecta órganos internos o tejidos estériles del cuerpo (Kullberg & Arendrup, 2015). Se puede mencionar algunos ejemplos como:

- **La Candidemia** es la presencia de *Candida* en la sangre de pacientes sin problemas inmunológicos evidentes. Retirar el catéter suele resolverlo en la mayoría de los casos sin necesidad de tratamientos (Cervera, 2012). Sin embargo, en pacientes neutropénicos, representa una infección grave con un alto riesgo de mortalidad y requiere tratamientos específicos (Cespedes et al., 2023).
- **Sepsis, candidemia, o candidiasis invasiva**, es una forma de sepsis que se produce cuando las células de este género ingresan al torrente sanguíneo y se diseminan por el cuerpo (Caeiro & Riera, 2014).

- **La meningitis** es una infección poco común del sistema nervioso central que puede surgir tras procedimientos neuro quirúrgicos, como parte de una candidiasis generalizada o como infección crónica aislada (Cervera, 2012).
- **La urogenital** pueden afectar tanto el tracto urinario inferior como los riñones. Aunque la uretritis por *Candida* es poco común, las infecciones de la vejiga son más frecuentes, especialmente en pacientes con catéteres permanentes o con obstrucción en la pelvis los síntomas asociados con la candiduria suelen ser leves e inespecíficos (Meunier, 1989).
- **La endocarditis** es poco frecuente y ocurre mayormente en individuos con catéteres intravenosos permanentes o historia de consumo de drogas intravenosas. La infección puede provocar la presencia de *Candida* en la sangre y la formación de lesiones considerables en las válvulas cardíacas, lo que incrementa el riesgo de embolias (Pappas, 2006).

Diagnostico

El diagnóstico por una candidiasis es fundamental para el tratamiento adecuado del paciente ya que este depende del género y la especie del hongo infeccioso (Jones, 1990). La combinación de métodos clínicos, microbiológicos y moleculares. Estos se dividen en dos categorías principales: técnicas convencionales, que a menudo identifican el género del hongo y técnicas moleculares que utilizan diversas pruebas para obtener datos genéticos de la especie del hongo (**Tabla 2**) (Musunguzi et al., 2022).

Tabla 2. Técnicas de diagnóstico para la detección de infecciones fúngicas.

Tipo de Técnica	Técnica	Descripción
Técnicas Convencionales	Recolección de muestras clínicas	Dependiendo del sitio donde se colecta la muestra puede significar distintos tipos de candidiasis: <ul style="list-style-type: none"> • Sangre: Candidemia • Espudo: Respiratoria • Secreciones vaginales: Vulvovaginitis • Biopsias: Sistemáticas
	Microscopía	Basadas en la observación de las células y estructuras: <ul style="list-style-type: none"> • Tinción de PAS • Tinción de Gram • Preparaciones humeadas
	Cultivo	Se utilizan medios de cultivo diferenciales: <ul style="list-style-type: none"> • Agar Sabouraud • Agar CHROM
	Pruebas Bioquímica	Se utilizan distintos sustratos específicos: <ul style="list-style-type: none"> • Fermentación • Pruebas enzimáticas
Técnicas Moleculares	PCR	Se basa en la amplificación de una sección del ADN mediante múltiples ciclos de temperatura.
	Secuenciación	Se trata del uso de una sección específica y conocida del ADN de un organismo para poder identificarlo.
	Pruebas serológicas	Se utilizan antígenos y anticuerpos específicos para el género o especie.

Tratamiento y Manejos

La especie de *Candida* que esté causando la infección es uno de los ejes principales para la determinación del correcto y más efectivo tratamiento de esta, pues se conocen muchas resistencias dependientes justamente de este parámetro taxonómico, junto a una gran variación de los antimicóticos a través del tiempo (**Fig. 4**) (J. M. Jones, 1990). Según catalán & Montejo (2006), hay cuatro tipos de tratamientos para la candidiasis:

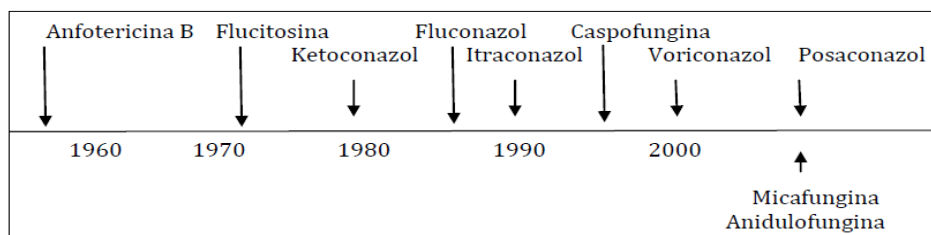


Figura 4. Línea del tiempo de los antimicóticos utilizados para el tratamiento de *Candida*.

El grupo de los polienos, cuyo representante más conocido y utilizado es la anfotericina B, se unen al ergosterol presente en la membrana plasmática produciendo destrucción celular (Brajtburg et al., 1990). La resistencia a los polienos es poco común, sin embargo, especies como *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii* pueden desarrollarla (Mensa, 2010). Los antifúngicos derivados de ácidos nucleicos solo cuentan con un compuesto activo contra el género *Candida*. La flucitosina actúa como un inhibidor no competitivo de la enzima timidilato sintetasa bloqueando la síntesis de ADN del hongo (Bossche, 1997). Los azoles usualmente se dividen en dos grupos: 1) la primera generación están los imidazoles, como el caso del ketoconazol, fluconazol y clotrimazol; y 2) la segunda generación, los triazoles, donde se destaca el voriconazol, posaconazol y ravuconazol. Estos interfieren con la síntesis del ergosterol al inhibir la enzima C4- α -desmetilasa, quien transforma el lanosterol en ergosterol (Hsueh et al., 2005; Joseph-Horne & Hollomon, 2006). Las equinocantinas inhiben la síntesis de la pared celular de los hongos al inhabilitar la quitina sintetasa, al formar complejos con el 1,3- β -D- glucano. Son relativamente recientes, siendo la más destacada la capsosungina, y las desarrolladas actualmente de manera semisintética, micafungina y anidulofungina (Keating & Jarvis, 2001).

El grupo de los polienos, cuyo representante más conocido y utilizado es la anfotericina B, se unen al ergosterol presente en la membrana plasmática produciendo destrucción celular (Brajtburg et al., 1990). La resistencia a los polienos es poco común, sin embargo, especies como *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii* pueden desarrollarla (Mensa, 2010). Los antifúngicos derivados de ácidos nucleicos solo cuentan con un compuesto activo contra el género *Candida*. La flucitosina actúa como un inhibidor no competitivo de la enzima timidilato sintetasa bloqueando la síntesis de ADN del hongo (Bossche, 1997). Los azoles usualmente se dividen en dos grupos: 1) la primera generación están los imidazoles, como el caso del ketoconazol, fluconazol y clotrimazol; y 2) la segunda generación, los triazoles, donde se destaca el voriconazol, posaconazol y ravuconazol. Estos interfieren con la síntesis del ergosterol al inhibir la enzima C4- α -desmetilasa, quien transforma el lanosterol en ergosterol (Hsueh et al., 2005; Joseph-Horne & Hollomon, 2006). Las equinocantinas inhiben la síntesis de la pared celular de los hongos al inhabilitar la quitina sintetasa, al formar complejos con el 1,3- β -D- glucano. Son relativamente recientes, siendo la más destacada la capsosungina, y las desarrolladas actualmente de manera semisintética, micafungina y anidulofungina (Keating & Jarvis, 2001).

Justificación

En las últimas décadas, la candidiasis invasora ha mostrado un aumento significativo, particularmente en pacientes críticamente enfermos, lo que ha elevado las tasas de morbimortalidad y los costos asociados (Amalia et al., 2009). Este crecimiento afecta a grupos vulnerables como pacientes pediátricos, adultos en cuidados críticos y receptores de trasplantes de órganos sólidos (Ku et al., 2017). Económicamente, la candidiasis representa una carga considerable. Los costos relacionados con la medicación antifúngica, el tratamiento de comorbilidades, la hospitalización y la recuperación, se estima que los gastos por paciente puedan oscilar entre B/. 35,000.⁰⁰ y un billón cifras que muchas veces resulta inalcanzables para las clases sociales con menor poder adquisitivo (Ismail et al., 2020; Wilke, 2011).

En Panamá, donde la candidiasis es una preocupación creciente para la salud pública, es crucial llevar a cabo investigaciones detalladas sobre esta infección en la población. Por lo tanto, esta investigación propone abordar esta problemática de manera integral a través de una revisión bibliográfica y análisis estadísticos epidemiológicos de la candidiasis en Panamá entre 2010 al 2020. Nuestros resultados ampliarán el conocimiento médico y proporcionarán información esencial para mejorar la gestión de la candidiasis en los sistemas de salud público de Panamá. Esto influirá en la asignación eficiente de recursos, la creación de programas de prevención y la adaptación de estrategias de tratamiento a las necesidades locales. Además, sentará las bases para decisiones informadas en la política de salud pública, contribuyendo al fortalecimiento del sistema de salud y mejorando la calidad de vida de la población panameña.

Capítulo II: Metodología

Tipo de Estudio

Este estudio adoptó un enfoque retrospectivo, descriptivo, transversal, y cuantitativo para investigar la epidemiología de la candidiasis en la República de Panamá durante el periodo 2010-2020.

Fuente de Información

Los datos fueron obtenidas a través de la base de datos de morbilidad del Sistema de Información de Estadísticas de Salud (SIES), perteneciente al Departamento de Registros y Estadísticas de Salud de la Dirección de Planificación del Ministerio de Salud (MINSa, 2023). Los datos se clasificaron y codificaron según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud – (CIE-10), Décima Revisión (OPS, 2008). Para obtener datos poblacionales específicos que permiten calcular tasas de morbilidad y mortalidad ajustadas por edad, sexo, localidad y año, se utilizó datos facilitados por el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC).

Población y Muestra

La población del estudio fue seleccionada considerando el sexo, grupos de edad y la distribución geográfica en diferentes regiones de salud.

Clasificación por Sexo: Hombres y Mujeres

Clasificación por edad: Los pacientes se clasificaron por grupos de edad: de menor de un año a 4 años, 5 a 9 años, 10 a 14 años, 15 a 19 años, 20 a 24 años, 25 a 34 años, 35 a 49 años, 50 a 59 años, 60 a 64 años y 65 y más. Esta clasificación, determinada por el MINSa, permite estudiar la prevalencia de la candidiasis en Panamá, permitiendo una evaluación detallada de como la morbilidad de la enfermedad varía según diferentes etapas de la vida. Esta estructura facilita la comparación y el análisis de datos epidemiológicos consistentes y

coherentes entre diferentes regiones y periodos de tiempo, colaborando con el (INEC, 2024), para asegurar la uniformidad en la clasificación de grupos etarios y proporcionar una base sólida para la formulación de políticas públicas efectivas y adaptadas a las necesidades demográficas específicas de la población panameña.

Distribución Geográfica: Las regiones de salud incluidas fueron Los Santos, Bocas del Toro, Chiriquí, Coclé, Colón, Darién, Panamá Norte, Panamá Metro, Panamá Este, Panamá Oeste, San Miguelito, Veraguas y las Comarcas de Ngäbe Buglé y Guna Yala. Sin embargo, decidimos unificar las áreas de Panamá Norte, Panamá Metro, Panamá Este, Panamá Oeste y San Miguelito bajo la categoría "Panamá" debido a la falta de estimaciones desagregadas del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC, 2024) y por su continuidad, homogeneidad urbana y socioeconómica. Esta unificación optimiza la asignación de recursos y facilita la planificación y ejecución de políticas públicas.

Clasificación por tipo de Candidiasis: Los tipos de candidiasis diagnosticados incluyeron candidiasis de la vulvovaginal, candidiasis no especificada, estomatitis candidiasica, candidiasis de otros sitios, candidiasis de otras localizaciones urogenitales, candidiasis de la piel y las uñas, septicemia, meningitis, candidiasis pulmonar, endocarditis relacionadas con *Candida*.

Criterios de inclusión

- Casos de candidiasis registrados en las bases de datos del SIES y del MINSA durante el periodo de 2010-2020.
- Pacientes de todas las edades, sexos atendidos en las regiones de salud mencionadas previamente. Además, pacientes atendidos en urgencia general durante el periodo de estudio.

Criterios de Exclusión

- Datos de ciertas instituciones de salud específicas, incluyendo el Hospital Santo Tomas, Hospital del Niño/ Hospital San Miguel Arcángel, Instituto de Salud Mental e Instituto Oncológico.
- Casos de subregistros y subnotificación de candidiadiis en Panamá.

Análisis Cuantitativo:

En la parte cuantitativa, se calculó la prevalencia de la candidiasis en cada región de salud, casos específicos, así como diferentes grupos de edad y sexo. Además, se llevó a cabo un análisis de mortalidad para evaluar el número de muertes atribuidas a la candidiasis durante el periodo de estudio.

La prevalencia anual (P_a) se refiere a la proporción de casos de una enfermedad o condición en una población en un momento dado o durante un período específico (Fajardo-Gutiérrez, 2017). Esta se estimó para cada año de estudio, mediante la siguiente fórmula:

$$P_a = \frac{N_c}{P} \times 100\,000$$

Donde:

- N_c = Número de casos totales de la enfermedad durante ese año
- P = Población.

Este valor fue estimado por los diferentes grupos de edad, sexo y región de salud.

La mortalidad, en este caso, se refiere a la cantidad de muertes debidas a la candidiasis (Fraser, 2006). En este estudio se estimó la mortalidad atribuida a la infección desglosada por grupos de edad, regiones de salud, sexo y año.

Análisis de datos

Dado que los modelos lineales basados en un diseño factorial no cumplían con los supuestos de Homocedasticidad ($p < 0.001$), ni de Normalidad ($p < 0.001$), se optó para utilizar Modelos Lineales Generalizados con distribución de Poisson. El análisis se realizó utilizando el paquete MASS y la función GLM del software estadístico R (González & Soler, 2011). En estos modelos, la variable respuesta fue la prevalencia total de candidiasis (todos tipos de candidiasis juntos), mientras que las variables predictoras incluyeron los grupos de edad, las regiones de salud y los años en lo que se presentaron los casos. Por último La comparación de la prevalencia

total general entre hombres y mujeres se realizó mediante una prueba de Bondad de Ajuste de Chi Cuadrado.

Visualización de Datos

Los resultados se presentaron mediante mapas interactivos con las mediciones de morbilidad mencionadas, empleando herramientas de visualización de datos como R-shiny y los paquetes *Tidyverse* y *ggplot2* en R. (Jia et al., 2022; Wickham, 2011; Wickham et al., 2019)

Consideraciones Éticas

Se garantizaron la confidencialidad y el anonimato de los pacientes siguiendo las normativas nacionales e internacionales de ética en investigación.

Limitaciones del Estudio

Entre las limitaciones se encuentra la posible subnotificación y subregistros de casos y la exclusión de datos de ciertas instituciones de salud lo cual podría afectar la representatividad de los resultados.c

Capítulo III: Resultados

Distribución espacial de la Prevalencia General Nacional por Candidiasis en Panamá durante 2010-2020.

Durante el período comprendido entre 2010 al 2020, la tasa de prevalencia general promedio de candidiasis en Panamá fue de 198 casos por cada 100,000 habitantes. Al examinar estos datos desagregados por sexo, se observa que la prevalencia media anual en los hombres fue de 60 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que en las mujeres la tasa de prevalencia fue sustancialmente mayor ($X^2= 193.27$, $df = 1$, $p\text{-value} < 0.00001$), alcanzando 337 casos por cada 100,000 habitantes.

El análisis de los resultados muestra una marcada variabilidad en la prevalencia de candidiasis por provincias en Panamá durante el período 2010-2020. Las provincias que presentaron las tasas de prevalencia más elevadas, superiores a 500 casos por cada 100,000 habitantes, fueron Los Santos (517 casos) y Guna Yala (509 casos), lo que las convierte en las regiones con mayor carga de morbilidad de candidiasis. Por otra parte, otras provincias también registraron altas tasas de prevalencia, situadas en un rango de 400 a 500 casos por cada 100,000 habitantes, como es el caso de Veraguas (444 casos) y Darién (424 casos). En contraste, Bocas del Toro mostró una prevalencia moderada de 336 casos por cada 100,000 habitantes. En el extremo opuesto, las provincias con las menores tasas de prevalencia, situadas entre 100 y 300 casos por cada 100,000 habitantes, fueron Chiriquí (242 casos), Herrera (279 casos), Coclé (250 casos), Colón (141 casos), Panamá (129 casos) y la Comarca de Ngäbe Buglé, que registró la prevalencia más baja con 128 casos por cada 100,000 habitantes (**Fig. 5**).

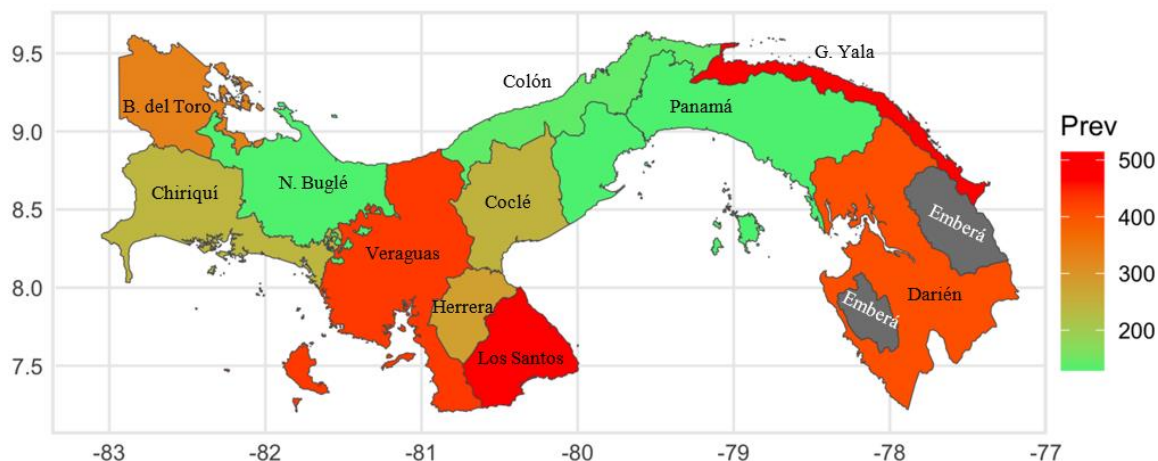


Figura 5. Prevalencia General Nacional por Región y Comarca de Estudio. De verde se presenta las regiones con menor prevalencia y de rojo la mayor prevalencia. La comarca Emberá no presentó casos registrado (gris).

Prevalencia Promedio Anual de Candidiasis para cada Región, Separadas por Sexo.

El análisis de los datos muestra que la prevalencia de candidiasis presenta diferencias estadísticamente significativas entre sexos ($p < 0.0001$) en las regiones estudiadas, con una mayor prevalencia en el sexo femenino (Fig. 6). Dependiendo de la provincia, estas diferencias de prevalencia entre hombres y mujeres pueden variar de 2 a 10 veces.

En el caso de los hombres, la prevalencia promedio anual de candidiasis fue significativamente más elevada en las provincias de Darién (214 casos por 100,000 habitantes) y la Comarca de Guna Yala (356 casos por 100,000 habitantes), mientras que, en el resto de las provincias y comarcas, los valores se mantuvieron por debajo de los 100 casos por 100,000 habitantes.

Por su parte, la prevalencia de candidiasis en mujeres durante el periodo 2010-2020 mostró una marcada variabilidad entre las distintas zonas geográficas. Algunas provincias, como Los Santos (937 casos por 100,000 habitantes), Veraguas (802 casos por 100,000 habitantes), Darién (634 casos por 100,000 habitantes) y la Comarca de Guna Yala (661 casos por 100,000 habitantes), presentaron prevalencias que triplicaban o más a las observadas en provincias como Panamá (219 casos por 100,000 habitantes), Colón (236 casos por 100,000 habitantes) y la Comarca Ngäbe Buglé (221 casos por 100,000 habitantes). Por otro lado, provincias como Chiriquí (413 casos por 100,000 habitantes), Coclé (427 casos por 100,000 habitantes), Herrera (476 casos

por 100,000 habitantes) y Bocas del Toro (556 casos por 100,000 habitantes) presentaron valores intermedios entre estos dos grupos (Fig. 6).

La variabilidad de las prevalencias de candidiasis a lo largo del periodo de estudio se acentuó de manera más marcada en el sexo femenino. En este grupo, la desviación estándar que representa dicha variabilidad podría implicar fluctuaciones de entre 50 a 250 casos en relación con la prevalencia anual promedio.

Por el contrario, el sexo masculino presentó una menor variabilidad en las tasas de prevalencia, con una desviación estándar aproximada que oscilaba entre los 10 y 75 casos (**Fig. 6**).

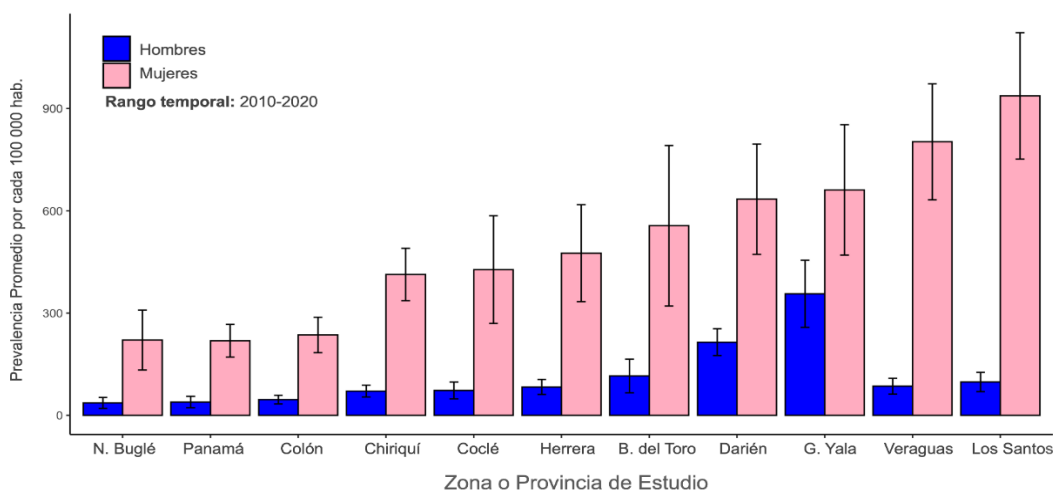


Figura 6. Prevalencia promedio anual de Candidiasis para cada una de las regiones de estudio en Panamá durante 2010-2020. Las líneas perpendiculares representan la variabilidad anual

Prevalencia por Candidiasis en Panamá según los distintos grupos etarios durante 2010-2020.

Aunque la prevalencia general de candidiasis es mayor en mujeres, esta diferencia no se observa en las edades tempranas. De hecho, no existen diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia entre sexos en el grupo de menores de 4 años ($p > 0.056$). Incluso, la prevalencia promedio anual en hombres de este grupo etario (395 casos por 100,000 habitantes) supera ampliamente a la observada en los demás grupos, todos ellos con valores inferiores a 100 casos por 100,000 habitantes. En el caso de las mujeres, los grupos con mayor prevalencia promedio

anual fueron las niñas menores de 4 años (480 casos por 100,000 habitantes) y las mayores de 15 hasta 49 años, cuya prevalencia anual media oscilaba entre 360 y 600 casos por cada 100,000 habitantes. La variabilidad anual de la prevalencia como anteriormente se aprecia es superior en las mujeres (**Fig. 7**)

Fluctuación de la Prevalencia Nacional Promedio de Candidiasis en Panamá para cada uno de los grupos etarios durante 2010-2020.

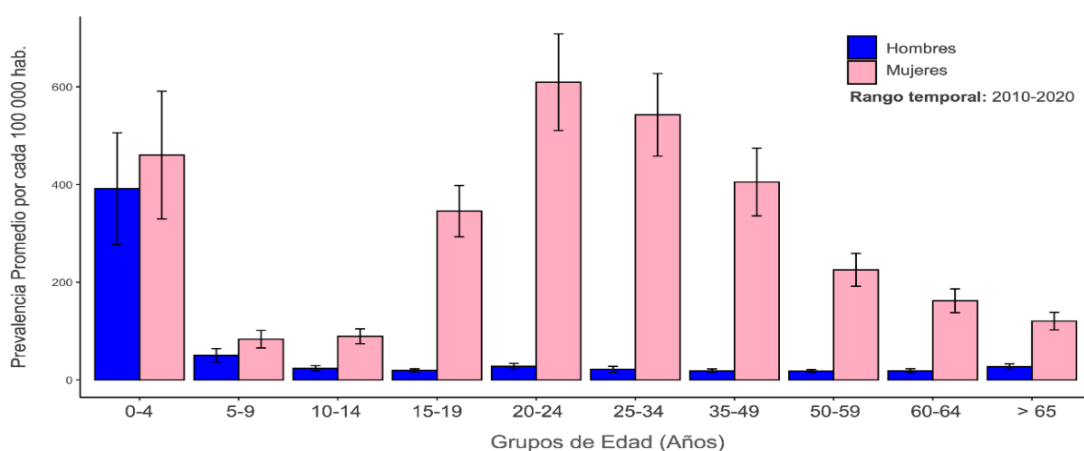


Figura 7. Prevalencia Promedio Anual de Candidiasis en Panamá para cada uno de los grupos etarios de durante 2010-2020. Las líneas verticales representan la variabilidad anual

Al analizar el comportamiento anual de la prevalencia de candidiasis por grupo etario durante el período 2010-2020, se observan patrones diferenciados entre hombres y mujeres. En el caso de los hombres, la variabilidad de la prevalencia para todas las edades superiores a los 5 años fue muy baja, manteniéndose casi constante. Sin embargo, la prevalencia en niños menores de 5 años mostró un patrón de disminución, oscilando entre los 600 y 200 casos por cada 100,000 habitantes (Figura 8A).

Por su parte, las mujeres presentaron diversos patrones de fluctuación en los valores de prevalencia. Las niñas menores de 5 años experimentaron una disminución desde 700 casos por 100,000 en 2010 hasta 230 casos en 2020. En el grupo de mujeres de 6 a 64 años, la prevalencia mostró una leve oscilación, con un incremento durante 2018-2019 y posterior disminución. Finalmente, en las mujeres mayores de 65 años, la fluctuación de la prevalencia fue casi constante (Figura 8B). Al promediar los datos sin discriminar por sexo, se observa una clara

disminución de la prevalencia en el grupo de menores de 5 años, un comportamiento similar entre los 6 a 64 años y una variación poco significativa en los mayores de 65 años (Figura 8C).

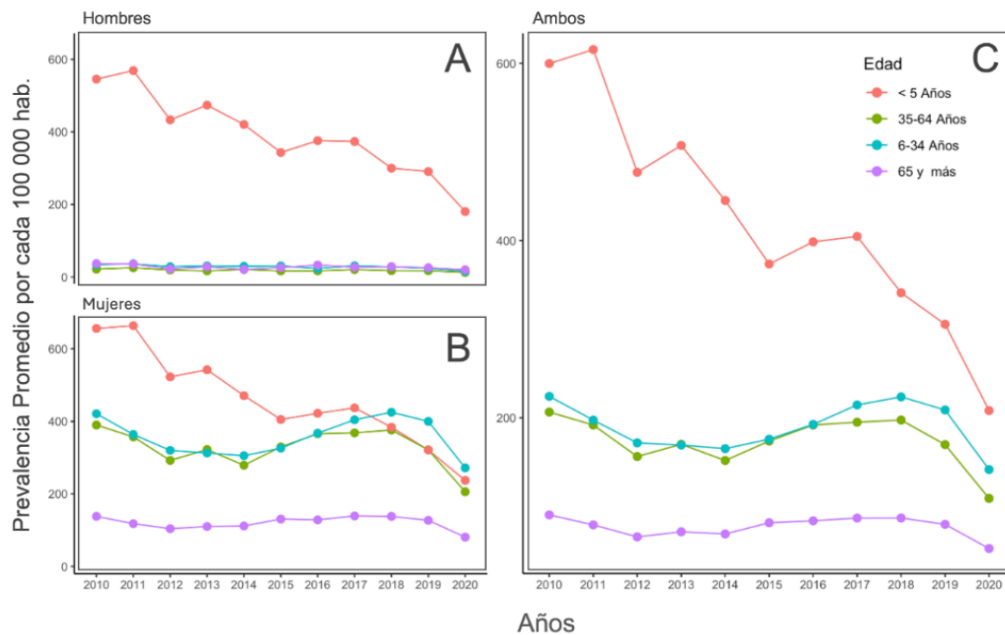


Figura 8. Fluctuación de la Prevalencia Nacional Promedio de Candidiasis en Panamá para cada uno de los grupos etarios de edad durante 2010-2020. A. Hombres, B. Mujeres, C. Ambos sexos

Mortalidad por Candidiasis en Panamá durante 2010-2020.

La mortalidad por Candidiasis en Panamá presenta un total de 70 casos durante todo el periodo compilado de estudio (2010-2020). La provincia con mayores casos de mortalidad fue observada en Panamá con el 69%. La mayoría de estos casos se presentaron del 2017 al 2019 (**Tabla 3**). Otras provincias como Veraguas registran el 9% de las defunciones, mientras que Colón, Chiriquí, Coclé y Herrera presentaron cada una el 4% de los casos. Bocas del Toro y Los Santos reportaron el 1%, y la Comarca de Ngäbe-Buglé registro un 3%. En Darién y la Comarca de Guna Yala no se reportaron defunciones por candidiasis durante el periodo en estudio.

Tabla 3. Mortalidad por Candidiasis en Panamá durante 2010-2020.

Región	Sexo		Edad							Año											
	Hombres	Mujeres	Menos de un año	1-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	45-49 años	50-54 años	65 años & más	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Provincias																					
Bocas del Toro		1	1																1		
Chiriquí	2	1		1	1		1						1								2
Coclé	2	1	2							1			1					1	1		
Colón	2	1	1	1						1					1	1				1	
Darién	0	0																			
Herrera		3		1					1	1						1			1		1
Los Santos		1	1									1									
Panamá	22	26	27	3	2	1	1	1		13	1	1	1	1	3	3	1	10	10	14	3
Veraguas	4	2	2	1						3						1	3	2			
Comarcas																					
Ngäbe Bugle	2			1	1														1	1	
Guna Yala	0	0																			
Total	34	36	34	8	4	1	2	1	1	19	1	2	3	1	3	4	4	14	16	18	4

Capítulo IV: Discusión

La prevalencia de candidiasis muestra una tendencia significativamente mayor en el sexo femenino, una observación que ha sido consistentemente documentada en estudios previos (Corsello et al., 2003; Yano et al., 2019). Los factores de riesgo intrínsecos en el cuerpo femenino, como los anatómicos, metabólicos y socioculturales, juegan un papel crucial en esta diferencia, como lo discuten Vieira-Baptista & Bornstein (2019). Esto se ve reflejado particularmente en la alta incidencia de candidiasis vulvovaginal, que es la forma más común de esta infección en muchas regiones del mundo. Este tema cobra aún más relevancia cuando consideramos el trabajo de Denning et al., (2018), que examina la carga global de la candidiasis vulvovaginal recurrente y sugiere que las estrategias de manejo deben adaptarse a las diferencias de género para ser más efectivas. Además, las directrices clínicas actualizadas de Pappas et al. (2015), subrayan la importancia de un enfoque integral y específico para el tratamiento de la candidiasis, lo cual es esencial para abordar adecuadamente las diferencias de prevalencia entre géneros.

Estudios como el de Pineda-Murillo et al. (2017) confirman la magnitud del problema en Latinoamérica, donde se observan índices elevados de candidiasis en todos los países revisados. No obstante, es importante considerar las complicaciones en la medición de la prevalencia en hombres. Lisboa et al. (2010) destacan la existencia de hombres asintomáticos, especialmente en casos de balanitis, lo que contribuye a una subestimación de los casos de candidiasis en la población masculina. Esto puede explicar la escasa prevalencia de candidiasis en los hombres con respecto a las mujeres que se observa en territorio nacional.

En el caso de la prevalencia en los neonatos ocupa las tasas más altas en el norte de África (300) y Turquía (1157) (Celebi et al., 2012; Osman et al., 2020). En países, como el caso de Arabia Saudí, se le da un énfasis muy elevado (813), porqué, así como se observa en Panamá, el grupo de menores de 5 años es un grupo vulnerable a las infecciones por *Candida* (Alharbi, 2022). Esto se debe al sistema inmune poco desarrollado que presenta los neonatos (Palacio et al., 2009). Existen múltiples factores de riesgo asociados a estos siendo principalmente una edad menor a 28 días, estadía en UCI, ventiladores mecánicos, nutrición parenteral, uso de

antibióticos a corta edad o bloqueadores de hidrógeno (Santolaya et al., 2013). Cabe resaltar que en Latinoamérica la tasa de contagio de candidiasis presenta un patrón similar al del VIH al ser traspasado de madre a hijo (Martínez et al., 2017). Anexado a todo este espectro de posibles focos de contagio a los casos de pañalitis que puede elevar aún más las cifras al ser tan utilizados en la crianza de los infantes menores a 5 años (López Granja, 2015).

La incidencia de *Candida* en las mujeres embarazadas entre 20 y 24 años fue del 69% de los casos. Este elevado porcentaje puede ser debido a uniones libres, el uso de jabones íntimos, duchas vaginales constantes y el uso de agua de menor calidad (Intriago-Rosado et al., 2017). Según el estudio de Bermúdez et al. (2012) se observó como fluctúan los casos dependiendo del estado civil de las mujeres. En orden decreciente sería: unión libre, casada, soltera, divorciada y viuda. El estado civil de divorciada y viuda se presenta mayoritariamente en edades más avanzadas, lo que se ve reflejado en los datos obtenidos que a mayor edad la prevalencia de candidiasis va disminuyendo. Adicionalmente, en las edades de entre 15 a 29 años, algunos individuos se realizan perforaciones que pueden ser un foco de infección por *Candida* (Zadik et al. 2010).

En este estudio, la variabilidad en los casos de candidiasis a lo largo de los años contrasta con lo reportado previamente en la literatura. En España, por ejemplo, se observó un aumento anual en la incidencia de casos durante 15 años, con incrementos que van del 0.1 al 2.7 % (Martí-Carrizosa et al., 2014). De manera similar, en Hungría, un estudio de 10 años sobre candiduria reveló una tendencia creciente en los casos (Gajdács et al., 2019). En Cuba, en el año 2017, también se registró un aumento significativo en los casos de candidiasis (García Gómez et al., 2019). Lo interesante es que en Panamá se observó una disminución notable en los pacientes menores de 4 años, quienes presentaron la mayor reducción entre todos los grupos etarios. Un hecho relevante es la marcada disminución de casos en el año 2020, lo que el grupo de Al-Hatmi et al. (2021) atribuye a la pandemia de SARS-CoV-2, sugiriendo que la falta de reportes precisos provocó un subregistro de los casos reales, lo que llevó a un conteo erróneo.

Estudios como Fule et al. (2015) y el de Ramesh Swaminathan et al. (2017), destacan la elevada prevalencia en las áreas rurales, tanto por el limitado acceso a sistemas de salud capaces de controlar los casos de candidiasis, así como el hecho de que la densidad poblacional afecta a los

valores de prevalencia pues, al tener menos habitantes en un área definida, maximiza el valor de la prevalencia al poseer un denominador más bajo. En general, la prevalencia nacional podría estar influenciada por la distribución espacial que poseen las provincias, es decir a medida que nos alejamos de la capital vemos que la prevalencia aumenta, difícilmente los valores serán superiores en la capital y la zona de la provincia de Colón, las cuales cuentan con más del 60 % de la población nacional. Las provincias con las prevalencias más altas, Los Santos y Veraguas, así como la misma la Comarca de Guna Yala, tienen regiones consideradas rurales y de difícil acceso. En el caso de la Comarca de Ngäbe Buglé, la baja prevalencia reportada podría deberse a los subregistros y subnotificación de casos de candidiasis o diagnósticos incorrectos. La organización Panamericana de la salud (OPS, 2008) analizó esta problemática, señalando que las barreras geográficas, culturales y socioeconómicas que enfrentan las comunidades indígenas limitan el acceso a la atención médica, lo que provoca que sólo busquen ayuda cuando los casos son graves.

El grupo de Bassetti et al. (2015) realizó un estudio multinacional sobre la mortalidad asociada a la *Candida*, reportando que el principal caso responsable de defunciones es el shock séptico, con un porcentaje de mortalidad mensual que aproxima el 27%, un valor relativamente alto, caso que no se ve en Panamá, pues se cuantificaron 70 muertes en 10 años, lo que equivale a un aproximado de 2×10^{-5} % de mortalidad nacional. La mortalidad se ve destacada principalmente en el grupo de los menores a un año. Hsu et al. (2018) observaron este mismo fenómeno, al parecer este grupo presenta una fungemia más prolongada lo que aumenta la probabilidad de sufrir un shock séptico, atribuyendo que el 34% de su población estaba expuesta a esto, y reportando una tasa de mortalidad hospitalaria de neonatos de 42%, que es sumamente alarmante. El grupo de los mayores de 65 es el otro que presenta una mortalidad significativa, ya que muchos pacientes se encuentran inmunocomprometidos, con múltiples comorbilidades y con implementación de múltiples tratamientos, dispositivos o medicaciones que pueden favorecer el llegar a un shock séptico (Dekkers et al., 2018).

Conclusión

Este estudio proporciona información valiosa sobre la prevalencia de candidiasis en Panamá, la cual se desconocía hasta ahora. La prevalencia promedio es de 198 casos por cada 100,000 habitantes, con una diferencia estadísticamente significativa entre hombres (60 casos por 100,000) y mujeres (337 casos por 100,000). Las regiones con mayor prevalencia son Guna Yala y Los Santos, mientras que Panamá, Colón y Ngäbe Bugle presentan las menores prevalencias.

En cuanto a la prevalencia de candidiasis según grupo etario, se observa que los grupos de 20 a 34 años presentan la mayor prevalencia, seguido del grupo de 0 a 4 años. En general, todos los grupos etarios, incluyendo hombre y mujeres, presentan una prevalencia que se mantiene constante a lo largo del tiempo de este estudio, a excepción del grupo etario de 0 a 4 años, que presenta un descenso en la prevalencia durante todo el periodo de estudio. No obstante, es importante mencionar, este estudio presentó una ligera disminución de la prevalencia del año 2020, esto debido a los efectos indirectos de la pandemia de COVID-19.

A pesar de tener menor prevalencia, las regiones de Panamá, Colón y Ngäbe Bugle presentan los mayores porcentajes de mortalidad por candidiasis. Estos hallazgos son relevantes para comprender la situación epidemiológica y diseñar estrategias de prevención y control más efectivas, especialmente enfocadas en los grupos y regiones de mayor riesgo.

Recomendaciones

1. Monitoreo epidemiológico y mejora en la recopilación de datos

Fortalecer la vigilancia epidemiológica, con mayor énfasis en la recopilación precisa de datos, especialmente en áreas subregistradas.

Desarrollar programas de investigación y monitoreo continuo para evaluar cómo la prevalencia de candidiasis evoluciona en las diferentes provincias y comarcas del país.

2. Publicación y difundir los resultados

Publicar los hallazgos obtenidos en revistas científicas y compartirlos con la comunidad médica y científica con el fin disminuir los casos de subnotificación.

3. Realizar estudios científicos adicionales

Utilizar los datos recopilados en esta investigación para llevar a cabo estudios científicos que profundicen en la epidemiología de la candidiasis, evaluando la incidencia y factores de riesgo.

Bibliografía

- A Hassan, M. H., Ismail, M., Moharram, A., Ismail, M. A., Moharram Ahmed M Shoreit, A. M., & Moharram Ahmed M, A. M. (2017). Prevalence of Vaginal Infection by Multidrug Resistant Candida Species among Different Ages in Egypt. *American Journal of Microbiological Research*, 5(4), 78–85. <https://doi.org/10.12691/ajmr-5-4-2>
- Acosta-Gnass, S. I. (2011). *Manual de control de infecciones y epidemiología hospitalaria*. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51545/ControlInfeccionesHospitalarias_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Agvald-Öhman, C., Klingspor, L., Hjelmqvist, H., & Edlund, Charlotta. (2008). Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: Candida colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 40(2), 145–153. <https://doi.org/10.1080/00365540701534509>
- Alharbi, A. S. (2022). Common Bacterial Isolates Associated with Neonatal Sepsis and Their Antimicrobial Profile: A Retrospective Study at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.21107>
- Alsammar, H., & Delneri, D. (2020). An update on the diversity, ecology and biogeography of the *Saccharomyces* genus. In *FEMS Yeast Research* (Vol. 20, Issue 3). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/femsyr/foaa013>
- Anh, D. N., Hung, D. N., Tien, T. V., Dinh, V. N., Son, V. T., Luong, N. V., Van, N. T., Quynh, N. T. N., Van Tuan, N., Tuan, L. Q., Bac, N. D., Luc, N. K., Anh, L. T., & Trung, D. M. (2021). Prevalence, species distribution and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among symptomatic

non-pregnant women of reproductive age at a tertiary care hospital, Vietnam. *BMC Infectious Diseases*, 21(1).
<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06192-7>

Araiza, J., Montes De Oca, G., María, R., Olivera, P., & Bonifaz, A. (2011). Artículo original Balanitis y balanopostitis candidósica. Comunicación de 20 casos. In *Dermatología Rev. Mex* (Vol. 55).

Arenas Guzmán, Roberto. (2011). *Micología médica ilustrada*.

Arribas Rivas L; G. Landín Iglesias; González Vilas J.; Crespo P.A.; & Fernández Martínez A. (2014). Candidiasis cutánea congénita, ¿una entidad poco frecuente o infradiagnosticada? *Acta Pediatra Esp.*, 75(5):98-101.

Barbara Modrzewska; & Kurnatowski, Piotr. (2013). *Invasion of host cells by fungi progresses in several phases*.

Bassetti, M., Righi, E., Ansaldi, F., Merelli, M., Scarparo, C., Antonelli, M., Garnacho-Montero, J., Diaz-Martin, A., Palacios-Garcia, I., Luzzati, R., Rosin, C., Lagunes, L., Rello, J., Almirante, B., Scotton, P. G., Baldin, G., Dimopoulos, G., Nucci, M., Munoz, P., ... Tumbarello, M. (2015). A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Medicine*, 41(9), 1601–1610. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3866-2>

Bennett, R. J., & Turgeon, B. G. (2016). Fungal Sex: The Ascomycota. *Microbiology Spectrum*, 4(5).
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.funk-0005-2016>

Bermúdez Maita Lucy Gabriela; Caba Canaza Denis Aldo; Enríquez Salazar Helen Cintia; Palma Mancilla Reinaldo Junior; & Nava Carpio Fernando. (2012). *Factores asociados a Candidiasis Vaginal en mujeres en edad fértil en el servicio de ginecología del centro de salud San Jorge del Municipio de Zudáñez en el Bimestre Octubre- noviembre del 2012*.

Biasoli Marisa, Dra. (2013). *Candidiasis- Infecciones producidas por levaduras*.

- Bonita, R.; Beaglehole, R.; & Kjellström, Tord. (2006). *Basic epidemiology*. World Health Organization.
- Brajtburg, J., Powderly, W. G., Kobayashi, G. S., & Medoff, G. (1990). MINIREVIEW Amphotericin B: Current Understanding of Mechanisms of Action. In *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* (Vol. 34, Issue 2).
- Caeiro, J. P., & Riera, F. (2014). Candida sepsis: A new entity? *Current Fungal Infection Reports*, 8(1), 95–101. <https://doi.org/10.1007/s12281-013-0171-9>
- Campbell K. Colin; Johnson M. Elizabeth; & Warnock W. David. (2013). *Identificación de hongos patógenos*.
- Canela, H. M. S., Cardoso, B., Vitali, L. H., Coelho, H. C., Martínez, R., & Ferreira, M. E. da S. (2018). Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of Candida spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses*, 61(1), 11–21. <https://doi.org/10.1111/myc.12695>
- Castillo-Martínez Nydia A., M.-P. R. R., Cornejo-B. J. M., G.-C. L. A. (2017). *Factores relacionados a candidiasis oral en niños y adolescentes con VIH, caracterización de especies y susceptibilidad antifúngica*. www.sochinf.cl
- Catalán, M., & Montejo, J. C. (2006). Systemic antifungals. Pharmacodynamics and pharmacokinetics. In *Revista Iberoamericana de Micología* (Vol. 23, Issue 1, pp. 39–49). Asociación Española de Micología. [https://doi.org/10.1016/s1130-1406\(06\)70012-2](https://doi.org/10.1016/s1130-1406(06)70012-2)
- Celebi, S., Hacimustafaoglu, M., Koksall, N., Ozkan, H., Cetinkaya, M., & Ener, B. (2012). Neonatal candidiasis: Results of an 8-year study. *Pediatrics International*, 54(3), 341–349. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03574.x>
- Cervera, C. (2012). Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enfermedades Infecciosas y*

Microbiología Clínica, 30(8), 483–491.

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.02.003>

Cespedes, L. D., Cespedes Fonseca, Y. M., Rodríguez, S. P., Pérez, A. C., & Pérez, R. L. (2023). Systemic Candidiasis. *Journal of Prevention, Diagnosis and Management of Human Diseases*, 32, 1–12. <https://doi.org/10.55529/jpdmhd.32.1.12>

CIDRAP. (2023, July 17). *Candida auris cases rising in Europe, survey finds*. Center for Infectious Disease Research & Policy. <https://www.cidrap.umn.edu/antimicrobial-stewardship/candida-auris-cases-rising-europe-survey-finds>

Cittadino, G. M., Andrews, J., Purewal, H., Estanislao Acuña Avila, P., & Arnone, J. T. (2023). Functional Clustering of Metabolically Related Genes Is Conserved across Dikarya. In *Journal of Fungi* (Vol. 9, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jof9050523>

Cleveland, A. A., Harrison, L. H., Farley, M. M., Hollick, R., Stein, B., Chiller, T. M., Lockhart, S. R., & Park, B. J. (2015). Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: Results from population-based surveillance. *PLoS ONE*, 10(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120452>

Contreras, S. D. L. Á. Ma.; Flores, G. T., Del Rosario, A. T. T., Evangelista Martínez, Z., & López, P. A. Neith. (2016). *¿Qué son los microbios?*

Córdoba, S. B., Reynaldi, F. J., & Rosa, D. E. (2021). *Micología en Medicina Veterinaria*.

Corsello, S., Spinillo, A., Osnengo, G., Penna, C., Guaschino, S., Beltrame, A., Blasi, N., Festa, A., Cammarata, E., Tempera, G., Bergante, C., Biancheri, D., Bordonaro, P., Fallani, M. G., Fambrini, M., Buseti, M., Campello, C., De Santo, D., De Seta, F., ... Dang, P. (2003). An epidemiological survey of

- vulvovaginal candidiasis in Italy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 110(1), 66–72. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(03\)00096-4](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(03)00096-4)
- Corzo-León, D. E., Armstrong-James, D., & Denning, D. W. (2015). Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses*, 58, 34–44. <https://doi.org/10.1111/myc.12395>
- Dąbrowska, M., Sienkiewicz, M., Kwiatkowski, P., & Dąbrowski, M. (2019). Diagnosis and treatment of mucosa *Candida* spp. infections – a review article. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, Sectio C – Biologia*, 73(1), 61. <https://doi.org/10.17951/c.2018.73.1.61-68>
- Dekkers, B. G. J., Veringa, A., Marriott, D. J. E., Boonstra, J. M., van der Elst, K. C. M., Doukas, F. F., McLachlan, A. J., & Alffenaar, J. W. C. (2018). Invasive Candidiasis in the Elderly: Considerations for Drug Therapy. *Drugs and Aging*, 35(9), 781–789. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0576-9>
- Denning, D. W., Kneale, M., Sobel, J. D., & Rautemaa-Richardson, R. (2018). Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 18, Issue 11, pp. e339–e347). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8)
- Ernst, J. F. (2000). Transcription factors in *Candida albicans*-environmental control of morphogenesis. In *Microbiology* (Vol. 146).
- Escobedo López, B. Ana. (2021). *Importancia y actualización de candidiasis*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5832276>
- Fajardo-Gutiérrez, Arturo. (2017). Metodología de la investigación Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto. In *Rev Alerg Mex* (Vol. 64, Issue 1). <http://www.revistaalergia.mx>

- Fraser, R. S., Colman, N., Müller, N. L., & Paré, P. D. (2006). *ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LOS PULMONES*.
<https://doi.org/10.1016/b978-84-458-1603-5.50006-x>
- Fule, S. R., Das, D., & Fule, R. P. (2015). Detection of phospholipase activity of *Candida albicans* and non *albicans* isolated from women of reproductive age with vulvovaginal candidiasis in rural area. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 33(1), 92–95. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.148392>
- Gangneux, J. P., Bougnoux, M. E., Hennequin, C., Godet, C., Chandenier, J., Denning, D. W., & Dupont, B. (2016). An estimation of burden of serious fungal infections in France. *Journal de Mycologie Medicale*, 26(4), 385–390.
<https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2016.11.001>
- Gladys Mereles, M., Elizabeth Vedoya, B., Celina Chade, M., & Estela, M. (2005). *GUÍA DE TRABAJOS PRÁCTICOS Cátedra de Micología*.
- González López Emelina; Soler Ruiz Marcos. (2011). *Análisis de datos con el Modelo Lineal Generalizado. Una aplicación con R*.
- Grau-Cerrato, S., & Ferrández-Quirante, O. (2009). Farmacoeconomía del tratamiento de las candidiasis invasoras. In *Revista Iberoamericana de Micología* (Vol. 26, Issue 1, pp. 90–93). [https://doi.org/10.1016/S1130-1406\(09\)70016-6](https://doi.org/10.1016/S1130-1406(09)70016-6)
- Hameed, A. R., Ali, S. M., & Ahmed, Luma. (2018). *Biological Study of Candida Species and Virulence Factor*. www.ijariet.org
- Hartung De Capriles, C., Mata-Essayag, S., Azpiróz, A., Ponente, A., Magaldi, S., Pérez, C., Roselló, A., Colella, M. T., & Machuca, J. (2005). *Neonatal candidiasis in Venezuela: Clinical and epidemiological aspects*.

- Hawksworth, D. L., & Lücking, R. (2017). Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 million Species. *Microbiology Spectrum*, 5(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.funk-0052-2016>
- Heitman, J. (2011). Microbial pathogens in the fungal kingdom. In *Fungal Biology Reviews* (Vol. 25, Issue 1, pp. 48–60). <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2011.01.003>
- Hostetter, M. (1996). Adhesión y morfogénesis en *Candida albicans*. *Pediatric Res* 39, 569–573.
- Hsu, J. F., Lai, M. Y., Lee, C. W., Chu, S. M., Wu, I. H., Huang, H. R., Lee, I. T., Chiang, M. C., Fu, R. H., & Tsai, M. H. (2018). Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC Infectious Diseases*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3100-2>
- Hsueh, P. R., Lau, Y. J., Chuang, Y. C., Wan, J. H., Huang, W. K., Shyr, J. M., Yan, J. J., Yu, K. W., Wu, J. J., Ko, W. C., Yang, Y. C., Liu, Y. C., Teng, L. J., Liu, C. Y., & Luh, K. T. (2005). Antifungal susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species from Taiwan: Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan program data from 2003. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(2), 512–517. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.512-517.2005>
- INEC. (2024). *Instituto Nacional de Estadística y Censo*.
- Intriago-Rosado, A. M., Sarango-Intriago, N. E., Poveda-León, D. L., & Boderó-Franco Cindy F. (2017). *La candidiasis vaginal y su incidencia en embarazadas de 20 a 24 años*. 2(9), 273–284. <https://doi.org/10.23857/casedelpo.2017.2.7.jul.273-284>
- J. Mensa, J. M. G. J. E.; G. S. E. L. I. E. L.-S. (2010). *Guía de terapéutica antimicrobiana*.
- Jia, L., Yao, W., Jiang, Y., Li, Y., Wang, Z., Li, H., Huang, F., Li, J., Chen, T., & Zhang, H. (2022). Development of interactive

- biological web applications with R/Shiny. In *Briefings in Bioinformatics* (Vol. 23, Issue 1). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/bib/bbab415>
- Jones, J. M. (1990). Laboratory Diagnosis of Invasive Candidiasis. In *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS* (Vol. 3, Issue 1).
- Jones, T., Federspiel, N. A., Chibana, H., Dungan, J., Kalman, S., Magee, B. B., Newport, G., Thorstenson, Y. R., Agabian, N., Magee, P. T., Davis, R. W., & Scherer, S. (2004). *The diploid genome sequence of Candida albicans*.
www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0401648101
- Joseph-Horne, T., & Hollomon, D. W. (2006). Molecular mechanisms of azole resistance in fungi. *FEMS Microbiology Letters*, 149(2), 141–149. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1997.tb10321.x>
- Kadosh, D., & Mundodi, Vasanthakrishna. (2020). A re-evaluation of the relationship between morphology and pathogenicity in *Candida* species. In *Journal of Fungi* (Vol. 6, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof6010013>
- Kajihara, T., Yahara, K., Nagi, M., Kitamura, N., Hirabayashi, A., Hosaka, Y., Abe, M., Miyazaki, Y., & Sugai, M. (2022). Distribution, trends, and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia in Japan, 2010-2019: A retrospective observational study based on national surveillance data. *Medical Mycology*, 60(9).
<https://doi.org/10.1093/mmy/myac071>
- Keating, G. M., & Jarvis, B. (2001). *Caspofungin*.
- Ku, T. S. N., Bernardo, S., Walraven, C. J., & Lee, S. A. (2017). Candidiasis and the impact of flow cytometry on antifungal drug discovery. In *Expert Opinion on Drug Discovery* (Vol. 12, Issue 11, pp. 1127–1137). Taylor and Francis Ltd.
<https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1377179>

- Kullberg, B. J., & Arendrup, M. C. (2015). Invasive Candidiasis. *New England Journal of Medicine*, 373(15), 1445–1456.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399>
- Kurtzman, C. P., & Robnett, C. J. (1998). Identification and phylogeny of ascomycetous yeasts from analysis of nuclear large subunit (26S) ribosomal DNA partial sequences. In *Antonie van Leeuwenhoek* (Vol. 73).
- Kurtzman, C. P., & Sugiyama, J. (2015). *Saccharomycotina and Taphrinomycotina: The Yeasts and Yeastlike Fungi of the Ascomycota*.
- Lacroix, C., & Feuilhade de Chauvin, M. (2009). Tratamientos antifúngicos. *EMC - Dermatología*, 43(1), 1–9.
[https://doi.org/10.1016/s1761-2896\(09\)70349-8](https://doi.org/10.1016/s1761-2896(09)70349-8)
- Lamoth, F., Lockhart, S. R., Berkow, E. L., & Calandra, T. (2018). Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73, i4–i13.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkx444>
- Lara Icaza, J. David. (2019). Cepas de *Candida albicans* en pacientes con diabetes mellitus. *RECIMUNDO*, 3(1), 1306–1339.
[https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(1\).enero.2019.1306-1339](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(1).enero.2019.1306-1339)
- Lazo, V., Hernández, G., & Méndez, R. (2018). Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Horizonte Médico (Lima)*, 18(1), 75–85.
<https://doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n1.11>
- Legrand, M., Jaitly, P., Feri, A., D'enfert, C., & Sanyal, K. (2019). *Candida albicans: an emerging yeast model to study eukaryotic genome 1 plasticity*.
- León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., Galván, B., Blanco, A., Castro, C., Balasini, C., Utande-Vázquez, A., González De Molina, F. J.; Blasco-Navalproto, M. A.; López, M. J. ; Charles, P. E., Martín, E., & Hernández-Viera, M. Adela.

- (2009). Usefulness of the “candida score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*, 37(5), 1624–1633.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819daa14>
- Lisboa, C., Santos, A., Dias, C., Azevedo, F., Pina-Vaz, C., & Rodrigues, A. (2010). *Candida* balanitis: Risk factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(7), 820–826. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03533.x>
- Lobaina Rodríguez, T., Zhurbenko, R., Rodríguez Martínez, C., Zayas Ruíz, Y., & Rodríguez Rodríguez, A. (2009). *CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS (BIOCEN) Identificación de especies de Candida de importancia clínica con un método auxonograma modificado.*
- Locey, K. J., & Lennon, J. T. (2016). Scaling laws predict global microbial diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(21), 5970–5975.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1521291113>
- Lopez Granja, J. (2015). *Dermatitis del pañal. Revisión.*
- Lynch, D. P., & Memphis, Tenn. (1994). *Oral candidiasis History, classification, and clinical presentation.*
- Macias-Paz, I. U., Pérez-Hernández, S., Tavera-Tapia, A., Luna-Arias, J. P., Guerra-Cárdenas, J. E., & Reyna-Beltrán, E. (2023). *Candida albicans* the main opportunistic pathogenic fungus in humans. *Revista Argentina de Microbiología*, 55(2), 189–198.
<https://doi.org/10.1016/j.ram.2022.08.003>
- Maródi László. (2014). Mucocutaneous Candidiasis. In *Stiehm's Immune Deficiencies* (pp. 775–802). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405546-9.00040-6>

- Martín Mazuelos, E., Pemán, J., & Rubio Calvo, M. C. (2001). *Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica*. Revista Iberoamericana de Micología.
- Martinez-Parada, I., Agudelo-Quintero, E., Prado-Molina, D. G., & Serna-Trejos, J. S. (2021). Current situation of *Candida auris* in Colombia, 2021. In *Anales de la Facultad de Medicina* (Vol. 82, Issue 3, pp. 242–243). Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina.
<https://doi.org/10.15381/ANALES.V82I3.21089>
- Mba, I. E., Nweze, E. I., Eze, E. A., & Anyaegbunam, Z. K. G. (2022). Genome plasticity in *Candida albicans*: A cutting-edge strategy for evolution, adaptation, and survival. In *Infection, Genetics and Evolution* (Vol. 99). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105256>
- Medvedeff, G. M., Chade, M. E., Mereles, B. E., & Vedoya, M. Celina. (2008). *IDENTIFICACIÓN DE HONGOS LEVADURIFORMES DE INTERÉS MÉDICO*.
- Metin, A., Dilek, N., & Bilgili, S. G. (2018). Recurrent candidal intertrigo: Challenges and solutions. In *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (Vol. 11, pp. 175–185). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CCID.S127841>
- Meunier, F. (1989). Candidiasis. In *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. DIS* (Vol. 8, Issue 5).
- MINSA. (2023). *Dirección de Planificación de Salud*.
- Moreno, C. A. J. (2016). *LOS HONGOS: HÉROES Y VILLANOS DE LA PROSPERIDAD HUMANA*.
<http://www.revista.unam.mx/vol.17/num9/art69/>
- Mucci, M. J., Cuestas, M. L., Cervetto, M. M., Landaburu, M. F., & Mujica, M. T. (2016). A prospective observational study of vulvovaginitis in pregnant women in Argentina, with special

reference to candidiasis. *Mycoses*, 59(7), 429–435.

<https://doi.org/10.1111/myc.12490>

Musinguzi, B., Sande, O. J., Mboowa, G., Baguma, A., Itabangi, H., & Achan, B. (2022). *Laboratory Diagnosis of Candidiasis*.

www.intechopen.com

Negroni, R. (2010). Historical aspects of dermatomycoses. In *Clinics in Dermatology* (Vol. 28, Issue 2, pp. 125–132).

<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.010>

Nishimura, S., Nagata, N., Shimbo, T., Asayama, N., Akiyama, J., Ohmagari, N., Yazaki, H., Oka, S., & Uemura, N. (2013).

Factors Associated with Esophageal Candidiasis and Its

Endoscopic Severity in the Era of Antiretroviral Therapy. *PLoS*

ONE, 8(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058217>

Nwadioha, S. I., Egah, D. Z., Alao, O. O., & Iheanacho, E. (2010).

Risk factors for vaginal candidiasis among women attending

primary health care centers of Jos, Nigeria. *Journal of Clinical Medicine and Research*, 2(7), 110–113.

Organización Panamericana de la Salud. (2008). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas*

relacionados con la salud. OPS, Oficina Sanitaria

Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud.

Osman, M., Al Bikai, A., Rafei, R., Mallat, H., Dabboussi, F., &

Hamze, M. (2020). Update on invasive fungal infections in the

Middle Eastern and North African region. *Brazilian Journal of*

Microbiology, 51(4), 1771–1789.

<https://doi.org/10.1007/s42770-020-00325-x>

Palacio del Amalia; Villar Julia & Alhambra Almudena. (2009).

Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta.

- Palacio del Amalia; Villar Julia; & Alhambra Almudena. (2009). *Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta*.
- Palacios E, Y., Villanueva R, J., Fernández Ramón; & Arena Roberto. (2007). *Granuloma candidósico en un paciente diabético: informe de un caso*.
- Pappas, P. G. (2006). Invasive Candidiasis. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 20, Issue 3, pp. 485–506). <https://doi.org/10.1016/j.idc.2006.07.004>
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A. C., Schuster, M. G., Vazquez, J. A., Walsh, T. J., Zaoutis, T. E., & Sobel, J. D. (2015). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 62, Issue 4, pp. e1–e50). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
- Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
- Pemán, J., Cantón, E., & Valentín, Amparo. (2008). Activity of anidulafungin against Candida biofilms. In *Revista Iberoamericana de Micología* (Vol. 25, Issue 2, pp. 124–128). Asociacion Espanola de Micologia. [https://doi.org/10.1016/s1130-1406\(08\)70030-5](https://doi.org/10.1016/s1130-1406(08)70030-5)
- Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 20, Issue 1, pp. 133–163). <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-06>

- Pineda-Murillo, J., Arturo Ángel, C.-F., Teresita del Niño Jesús, U.-B., & Laura Rosio, C.-O. (2017). *Artículo de Revisión Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos.*
- Pittet, D., Monod, M., Suter, P. M., Frenk, E., & Auckenthaler, Raymond. (1994). Candida Colonization and Subsequent Infections in Critically III Surgical Patients. In *J. B. Lippincott Company* (Vol. 220, Issue 6).
- Raja, N. S. (2021). Epidemiology, risk factors, treatment and outcome of Candida bloodstream infections because of Candida albicans and Candida non-albicans in two district general hospitals in the United Kingdom. *International Journal of Clinical Practice*, 75(1). <https://doi.org/10.1111/ijcp.13655>
- Ramesh Swaminathan, K., Devi, M., Mary Thomas, B., Kamya Ramesh Swaminathan, C., Gerald, S., & Prakesh, S. C. (2017). Prevalence of vulvovaginal candidiasis in the women of the reproductive age, in rural India. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 37(2), 37–39. www.gynaecologyjournal.com
- Ramos Nieto, Julio. (2016). Distribución de especies de Candida asociadas a fungemias desde enero 2014 a diciembre de 2105; Hospital del Niño José Renán Esquivel, Ciudad de Panamá., *Revista Científica de La Universidad Especializada de Las Américas* (, 1, (8), 39–49.
- Refai, M., El-Enbaawy, M., & Hassan, Atef. (2015). *Monograph On Candida albicans.* https://www.academia.edu/8648306/Monograph_on_Cryptococcus_and_cryptococcosis
- Reich, D., Psomadakis, C. E., & Buka, B. (2017). Interdigital Candidiasis. In *Top 50 Dermatology Case Studies for Primary*

- Care* (pp. 67–72). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-18627-6_11
- Rey, O. E., Mallón, P. M., Piñón, R. M., Biedma, M. B., & Carrión, B. A. (2015). *Oral candidosis in the older patient*.
- Reyes Villanueva Janeth; & Arenas Roberto. (2007). *Candidiasis mucocutánea. Una revisión*.
- Ricotta, E. E., Lai, Y. L., Babiker, A., Strich, J. R., Kadri, S. S., Lionakis, M. S., Prevots, D. R., & Adjemian, J. (2021). Invasive Candidiasis Species Distribution and Trends, United States, 2009-2017. *Journal of Infectious Diseases*, 223(7), 1295–1302.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa502>
- Riveros Ortega Marcelo. (2015). *Estudio de la patogenicidad de Candida y de la actividad de los fármacos antifúngicos en un modelo animal en Caenorhabditis elegans*.
- Rodrigues, M. E., Gomes, F., & Rodríguez, C. F. (2020). Candida spp./bacteria mixed biofilms. In *Journal of Fungi* (Vol. 6, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof6010005>
- Rodríguez Ortega J.; Miranda Tarrago J; & Morejón Lugones, H. (2002). Candidiasis de la mucosa bucal. *Revisión Bibliográfica*, vol. 39 n.2(ISSN 0034-7507), 187–233.
- Rodríguez-Tudela, J. L., Alastruey-Izquierdo, A., Gago, S., Cuenca-Estrella, M., León, C., Miro, J. M., Nuñez Boluda, A., Ruiz Camps, I., Sole, A., & Denning, D. W. (2015). Burden of serious fungal infections in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(2), 183–189.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.07.013>
- Rudramurthy, S. M., Chakrabarti, A., Paul, R. A., Sood, P., Kaur, H., Capoor, M. R., Kindo, A. J., Marak, R. S. K., Arora, A., Sardana, R., Das, S., Chhina, D., Patel, A., Xess, I., Tarai, B., Singh, P., & Ghosh, A. (2017). Candida auris candidaemia in Indian ICUs: Analysis of risk factors. *Journal of Antimicrobial*

Chemotherapy, 72(6), 1794–1801.

<https://doi.org/10.1093/jac/dkx034>

Sahu, S. R., Bose, S., Singh, M., Kumari, P., Dutta, A., Utkalaja, B. G., Patel, S. K., & Acharya, N. (2022). Vaccines against candidiasis: Status, challenges and emerging opportunity. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A.

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1002406>

Saldaña de la Torre Abigahy Viridiana; Velázquez Martínez Mayte; & Sánchez Resédiz-Jesús. (2012). *Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México*.

Santolaya, M. E., Alvarado Matute, T., de Queiroz Telles, F., Colombo, A. L., Zurita, J., Tiraboschi, I. N., Cortes, J. A., Thompson-Moya, L., Guzman-Blanco, M., Sifuentes, J., Echevarría, J., & Nucci, M. (2013). Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. *Revista Iberoamericana de Micología*, 30(3), 158–170.

<https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.05.012>

Sayeed, M. A., Farooqi, J., Jabeen, K., Awan, S., & Mahmood, S. F. (2019). Clinical spectrum and factors impacting outcome of *Candida auris*: A single center study from Pakistan. *BMC Infectious Diseases*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3999-y>

Sharma, M., & Chakrabarti, A. (2023). Candidiasis and Other Emerging Yeasts. In *Current Fungal Infection Reports* (Vol. 17, Issue 1, pp. 15–24). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12281-023-00455-3>

Soloaga R. Dr.; & Guelfand. L Dra. (2016). *MÓDULO 8 Candida spp y Cryptococcus neoformans*.

- Souciet, J. L., Dujon, B., Gaillardin, C., Johnston, M., Baret, P. V., Cliften, P., Sherman, D. J., Weissenbach, J., Westhof, E., Wincker, P., Jubin, C., Poulain, J., Barbe, V., Ségurens, B., Artiguenave, F., Anthouard, V., Vacherie, B., Val, M. E., Fulton, R. S., ... Talla, E. (2009). Comparative genomics of protoploid Saccharomycetaceae. *Genome Research*, 19(10), 1696–1709. <https://doi.org/10.1101/gr.091546.109>
- Staib, P., & Morschhä, J. (2006). *Chlamydo-spore formation in Candida albicans and Candida dubliniensis-an enigmatic developmental programme*. <https://doi.org/10.1111/j.0933-7407.2006.01308.x>
- Sudbery, P., Gow, N., & Berman, Judith. (2004). The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. In *Trends in Microbiology* (Vol. 12, Issue 7, pp. 317–324). <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.05.008>
- Tamo Bouopda S.P. (2020). *Candida Infections: Clinical Features, Diagnosis and Treatment*. *Infectious Diseases and Clinical Microbiology*, 2(2), 91–102. <https://doi.org/10.36519/idcm.2020.0006>
- Tan, B. H., Chakrabarti, A., Li, R. Y., Patel, A. K., Watcharananan, S. P., Liu, Z., Chindamporn, A., Tan, A. L., Sun, P. L., Wu, U. I., Chen, Y. C., Xu, Y. C., Wang, H., Sun, Z. Y., Wang, L. L., Lu, J., Yang, Q., Zhang, Q. Q., Shao, H. F., ... Riengchan, P. (2015). Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: A laboratory-based surveillance study. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(10), 946–953. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.010>
- Tiraboschi Nora Iris; Pozzi Cintia Natalia; Farías Luciana;, García Susana;, & Fernández Beatriz Normal. (2016). *Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años*. www.sochinf.cl

- Torres Guerrero Edoardo; Vásquez del Mercado Elsa; & Arenas Roberto. (2013). *Infecciones por Candida spp en un hospital de segundo nivel*.
- Trujillo Bonifaz Alexandro J. (2010). *Micología Médica Básica Cuarta edición*.
- Vanden Bossche, H. (1997). Mechanisms of antifungal resistance. In *Rev Iberoam Micol* (Vol. 14).
- Vieira-Baptista, P., & Bornstein, J. (2019). Candidiasis, Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis and Other Vaginal Conditions Affecting the Vulva. In *Vulvar Disease: Breaking the Myths* (pp. 167–205). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-61621-6_24
- Voegeli, D. (2019). Prevention and management of moisture-associated skin damage. *Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain): 1987)*, 34(2), 77–82.
<https://doi.org/10.7748/ns.2019.e11314>
- Wan Ismail, W. N. A., Jasmi, N., Khan, T. M., Hong, Y. H., & Neoh, C. Fen. (2020). The Economic Burden of Candidemia and Invasive Candidiasis: A Systematic Review. *Value in Health Regional Issues*, 21, 53–58.
<https://doi.org/10.1016/j.vhri.2019.07.002>
- Warena, A. J., & Konopka, J. B. (2002). Septin function in *Candida albicans* morphogenesis. *Molecular Biology of the Cell*, 13(8), 2732–2746. <https://doi.org/10.1091/mbc.E02-01-0013>
- Wickham, H. (2011). ggplot2. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 3(2), 180–185.
<https://doi.org/10.1002/wics.147>
- Wickham, H., Averick, M., Bryan, J., Chang, W., McGowan, L., François, R., Grolemund, G., Hayes, A., Henry, L., Hester, J., Kuhn, M., Pedersen, T., Miller, E., Bache, S., Müller, K., Ooms, J., Robinson, D., Seidel, D., Spinu, V., ... Yutani, H. (2019).

Welcome to the Tidyverse. *Journal of Open-Source Software*, 4(43), 1686. <https://doi.org/10.21105/joss.01686>

- Wilke M, H. (2011). Treatment and Prophylaxis of Invasive Candidiasis with anidulafungin, Caspofungin and micafunglin and its impact on use and costs. *European Journal of Medical Reasearch*, 180–186.
- Willems, H. M. E., Ahmed, S. S., Liu, J., Xu, Z., & Peters, B. M. (2020). Vulvovaginal candidiasis: A current understanding and burning questions. In *Journal of Fungi* (Vol. 6, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof6010027>
- Yano, J., Sobel, J. D., Nyirjesy, P., Sobel, R., Williams, V. L., Yu, Q., Noverr, M. C., & Fidel, P. L. (2019). Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: Incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Women's Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0748-8>
- Zadik, Y., Burnstein, S., Derazne, E., Sandler, V., Ianculovici, C., & Halperin, T. (2010). Colonization of Candida: Prevalence among tongue-pierced and non-pierced immunocompetent adults. *Oral Diseases*, 16(2), 172–175. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01618.x>
- Zeng, Z. R., Tian, G., Ding, Y. H., Yang, K., Liu, J. B., & Deng, J. (2019). Surveillance study of the prevalence, species distribution, antifungal susceptibility, risk factors and mortality of invasive candidiasis in a tertiary teaching hospital in Southwest China. *BMC Infectious Diseases*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4588-9>

Anexo

Análisis interactivo de la morbilidad por año y región: Datos del INEC y MINSA

<https://dannymu.shinyapps.io/Proyecto-INEC-app2/>