

***Candida auris* Características, Aspectos Farmacológicos y Epidemiológicos**

Zulman Johanna Caldas

Asesor

María Consuelo Bernal

Universidad Nacional Abierta y a Distancia –UNAD

Escuela Ciencias de la Salud -ECISA

Programa Tecnología en Regencia de Farmacia

2023

### **Dedicatoria**

Este trabajo está dedicado a mis hijos Jorge Yesid y Karen Sofia, porque es por ellos y para ellos que decidí estudiar, para que tengan un mejor vivir y un mejor futuro, que me vean como ejemplo, ellos que fueron mi inspiración para realizar y culminar esta carrera.

### **Agradecimientos**

Agradezco primeramente a Dios por darme la sabiduría y el don de entendimiento para aprender,

a todas y cada una de las personas que hicieron posible la realización de este trabajo, a mi hermana Luz Marcy Merchán por que fue ella quien me motivo a estudiar y a creer en mí, a que se puede soñar y hacer cosas para mejorar las condiciones sociales que me rodean.

Agradezco también a las profesoras: María Consuelo Bernal y Luz Mery Bernal, pues gracias a ellas y de la mano de ellas se logró la realización de este trabajo, gracias a sus enseñanzas consejos y guía durante el proceso que llevo a cabo la finalización de este trabajo. A todas ellas muchas gracias y que Dios las siga llenando de sabiduría y paciencia para que más estudiantes logren cumplir sus metas.

## Resumen

*Candida auris* es un tipo de hongo resistente a casi todos los tratamientos farmacológicos existentes, que fue identificado por primera vez en Japón en el 2009 y posteriormente a nivel global, ha sido descrita en varios países incluyendo Colombia.

Es un patógeno emergente y multirresistente a los antifúngicos capaz de persistir durante semanas en el entorno hospitalario, además puede colonizar ilimitadamente a los pacientes. Se transmite de paciente a paciente, principalmente aquellos que se encuentran en estado crítico.

Los métodos utilizados para su identificación usados en los laboratorios asistenciales no la identifican o la identifican erróneamente. Se requieren métodos basados en técnicas de biología molecular para diferenciarla de otras especies cercanas.

Este trabajo se desarrolló con el fin de dar a conocer algunos de los artículos científicos de investigadores que año a año han compartido los estudios realizados a las diferentes especies de *Candidas sp*, en especial *Candida auris*.

Algunas de estas investigaciones están relacionadas con temas como: generalidades, características, identificación, virulencia, fármacos antifúngicos, mecanismos de acción, tratamiento, control de virulencia, y epidemiología y la relación que tuvo la *Candida auris* con el COVID 19 en tiempo de pandemia. Los avances más recientes, a nivel farmacológico y tratamiento.

Se destacan las características clínicas y los factores de riesgo asociados a los pacientes infectados y colonizados por *Candida auris*, señalando los procedimientos invasivos más frecuentemente observados para su colonización, como catéteres venosos centrales, nutriciones parenterales y ventilación mecánica. Se hace hincapié en las complicaciones más frecuentemente observadas, como la candidemia de brecha, las candidemia persistentes y recurrentes junto con

las complicaciones sépticas. En cuanto a la colonización ambiental, se señalan los sitios más frecuentes de aislamiento de *Candida auris* como los termómetros axilares, las mesas de pacientes, teclados y bombas de perfusión.

Con relación a las pruebas de sensibilidad realizadas a los pacientes se especifica que todos los aislados fueron resistentes a fluconazol y voriconazol. El Posaconazol es el azol más activo, seguido de isavuconazol, itraconazol. La anfotericina B, anidulafungina y micafungina son los fármacos antifúngicos más efectivos.

***Palabras claves:*** *Cándida Auris*, Infección, Colonización, Virulencia, Multirresistencia, Epidemiología.

## Abstract

*Candida auris* is a type of fungus resistant to almost all existing drug treatments, which was first identified in Japan in 2009 and subsequently globally, has been described in several countries including Colombia.

It is an emerging pathogen and multidrug-resistant antifungal capable of persisting for weeks in the hospital environment and can colonize unlimited patients. It is transmitted from patient to patient, mainly those in critical condition.

The methods used for its identification in health care laboratories do not identify it or identify it erroneously. Methods based on molecular biology techniques are required to differentiate it from other nearby species.

This work was developed with the purpose of making known some of the scientific articles of researchers who year after year have shared the studies carried out on the different species of *Candida* sp, especially *C. auris*. Some of this research are related to topics such as: generalities, characteristics, identification, virulence, antifungal drugs, mechanisms of action, treatment, virulence control, epidemiology and the relationship between *C. auris* and COVID 19 during the pandemic. The most recent advances in pharmacology and treatment.

The clinical characteristics and risk factors associated with patients infected and colonized by *C. auris* are highlighted, pointing out the most frequently observed invasive procedures for colonization, such as central venous catheters, parenteral nutrition, and mechanical ventilation. Emphasis is placed on the most frequently observed complications, such as breakthrough candidemia, persistent and recurrent candidemia along with septic complications. Regarding environmental colonization, the most frequent sites of *C. auris* isolation such as axillary thermometers, patient tables, keyboards, and perfusion pumps are

pointed out.

Regarding the sensitivity tests performed on patients, it is specified that all isolates were resistant to fluconazole and voriconazole. Posaconazole is the most active azole, followed by isavuconazole, itraconazole. Amphotericin B, anidulafungin and micafungin are the most effective antifungal drugs.

**Keywords:** Candida auris, infection, colonization, virulence, multiresistance, epidemiology.

## Tabla De Contenido

Introducción.....	11
Justificación.....	14
Objetivos.....	16
Objetivo General.....	16
Generalidades.....	17
Fisiopatología.....	19
Diagnóstico.....	21
Fármacos Antifúngicos.....	25
Polienos.....	25
Imidazoles.....	26
Equinocandinas.....	26
Anidulafungina.....	28
Micafungina.....	28
Nuevos Fármacos Antifúngicos.....	28
Cándida Auris y su Tratamiento.....	29
La Resistencia a los Antifúngicos.....	34
Factores Relacionados con la Infección.....	39
COVID-19 y <i>Candida auris</i> .....	42
Conclusiones.....	45
Recomendaciones.....	46
Referencias Bibliográficas.....	47

## **Listado de Tablas**

**Tabla 1** *Recomendaciones para el Tratamiento de Candida auris por la CDC* .....30

**Tabla 2** *Combinación de medicamentos con acción antifúngica sinérgica* .....31

## Listado De Figuras

<b>Figura 1</b> <i>Diagnóstico presuntivo de Candida auris. Medio CHROMagar Plus.....</i>	24
<b>Figura 2</b> <i>El Mapa epidemiológico global.....</i>	37

## Introducción

El género *Candida spp* incluye varias especies, siendo la más representativa *Candida albicans* que se encuentra haciendo parte del microbioma, pero con potencial patógeno siendo la causa más común de candidiasis invasiva en pacientes hospitalarios (François et al., 2013). Otras especies de *Candida* vienen tomando importancia como generadoras de candidiasis invasiva con diferencias a nivel de su virulencia considerándose, *Candida tropicalis*, y *Candida glabrata* de mayor virulencia que *Candida parvulosa* y *Candida krusei*. (Kullberg & Arendrup 2015). Adicionalmente en 2009, fue identificada *Candida auris* como una nueva especie descrita inicialmente en Asia y posteriormente a nivel global y reconocida como patógeno emergente. (Spyvak, & Hanson, 2018).

Acorde con lo establecido por Fossberg et al (2019), a partir de su identificación en 2009, *Candida auris* se había descrito en 20 países en los 5 continentes, incluyendo a nivel de Latinoamérica Venezuela y Colombia, si bien se considera por su difícil diagnóstico, la posibilidad de su presencia en otros países. Para 2020, en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), se habían informado aislamientos de *Candida auris* en 41 países. (Sikora et al, 2023).

En Colombia en el estudio realizado por Morales et al., (2017), se describió el hallazgo de 17 aislamientos de *Candida auris* en cepas clínicas de origen hospitalario aisladas en el primer semestre de 2016 de la región caribe del país, siendo este el primer estudio realizado para esta región, que, si bien fueron incorrectamente tipificadas inicialmente, fueron reclasificadas posteriormente; la mortalidad en los pacientes afectados fue del 35,2%. Adicionalmente en 2017 el Instituto Nacional de Salud (INS) lanza una alerta epidemiológica por la emergencia global de *Candida auris* y su importancia como patógeno multirresistente. (Escandón et al.,2022).

Este patógeno, es agente causal de infecciones nosocomiales y se considera un serio problema para la salud pública. El panorama se hace más delicado si consideramos su alta mortalidad, presencia de cepas resistentes a diversidad de los antifúngicos tradicionalmente empleados y la dificultad para el diagnóstico teniendo en cuenta que se puede confundir con otras levaduras del género. Adicionalmente presenta importantes factores de virulencia que facilitan su supervivencia y capacidad para causar daño como la secreción de enzimas, termorresistencia, capacidad de formar biopelículas y de evadir la respuesta inmune entre otras. (Sikora et al, 2023).

Es más común en los extremos de la vida y se han identificado como factores de riesgo la presencia de condiciones clínicas como cáncer, diabetes, o antecedentes de cirugía abdominal, estancia hospitalaria prolongada, uso de catéter y consume de antibióticos entre otros. (Fosrberg et al., 2019).

Más recientemente con la llegada de la pandemia por la COVID 19 y el aumento de pacientes atendidos en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), se incrementó de uso de dispositivos médicos invasivos, y se reportaron en el 2020, 340 casos de infección por *Candida auris* confirmados en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en Colombia. (Martínez-Parada et al., 2021).

Por otro lado, el boletín epidemiológico asociado a Infecciones Asociadas a Atención en Salud (IAAS) en Colombia, para la semana epidemiología 09 (28 de febrero al 06 de marzo de 2021), estableció que *Candida auris* estuvo relacionada con brotes epidemiológicos, reportando 16 casos para el año 2020, adicionalmente los brotes en unidades de cuidado intensivo reportaron un 45% de aumento en el país. (Instituto Nacional de Salud, 2021).

La importancia de la infección por *Candida auris* fue también establecida a nivel global

en la alerta epidemiológica dada por la OPS/OMS en época de pandemia. (Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud – OPS/OMS, 2021).

La emergencia de *Candida auris* en el contexto mundial y el reconocimiento por sus características biológicas, multirresistencia y mortalidad generada, la han establecido como un patógeno importante para la salud pública. Esto ha conllevado a que se resalte la necesidad de trabajar en su estudio, generación de pruebas diagnósticas que faciliten su tipificación y promoción, y procesos para la prevención de la aparición de infecciones nosocomiales. (Spyvak & Hanson, 2018).

Adicionalmente se ha establecido la necesidad de promover el aumento en su conocimiento por parte del personal de salud. (OPS/OMS, 2021).

El objetivo de esta monografía es establecer las características de *Candida auris*, su tratamiento y condición epidemiológica, incluirá igualmente aspectos relacionados con la época de la pandemia generada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2 productor de la COVID 19. Para este fin, se desarrolló un trabajo de selección de diferentes artículos de investigadores que a través de los años han ido aportando al conocimiento de las especies de *Candidas spp*, posteriormente se clasificaron los que describían factores relevantes sobre la *Candida auris* cuyos temas estaban relacionado con los objetivos de este trabajo, para luego recopilar y ordenar la información importante que es detallada en tres capítulos: el primer capítulo aborda las generalidades, describiendo características, identificación y virulencia; el segundo capítulo describe los fármacos antifúngicos, mecanismos de acción, tratamiento y control de la virulencia, y un tercer capítulo relacionado con la epidemiología.

## Justificación

La emergencia de *Candida auris* en el contexto mundial y el reconocimiento por sus características biológicas, multirresistencia y mortalidad generada, la han establecido como un patógeno importante para la salud pública. Esto ha conllevado a que se resalte la necesidad de trabajar en su estudio, generación de pruebas diagnósticas que faciliten su tipificación y promoción, y procesos para la prevención de la aparición de infecciones nosocomiales. (Spyvak y Hanson, 2018).

Desde su descubrimiento se ha establecido la resistencia a los antifúngicos como factor relevante para su impacto en salud pública, y el panorama ha tomado más importancia con el advenimiento de la pandemia dadas las características de la COVID 19 como la condición de inmunosupresión generada y el aumento de ocupación de camas UCI. La multirresistencia ha sido reportada como un factor importante en este grupo de pacientes. (Chowdhary y Sharma, 2020).

La resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos ha sido reconocida como un serio problema de salud pública, asociada a múltiples factores como los genéticos, el uso inadecuado de los medicamentos y el uso de estos en la agricultura y la salud animal. Esto ha conllevado a que se estableciera por la OMS un plan de acción mundial contra la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) cuyo objetivo es “velar porque, mientras sea posible, continúe la capacidad de tratar y prevenir enfermedades infecciosas con medicamentos eficaces y seguros que sean de calidad garantizada, se utilicen de forma responsable y sean accesibles a todas las personas que los necesiten”, por lo que el Ministerio de Salud y Bienestar social establece el Plan Nacional de Respuesta a la Resistencia a los antimicrobianos en el que se resalta *Candida auris* como patógeno emergente asociado a las IAAS para ser incluida en los programas de

vigilancia por su condición de resistente.( Minsalud, 2018)

El aumento en la frecuencia de las infecciones por *Candida auris*, su frecuente multirresistencia, alta mortalidad, difícil diagnóstico y fácil diseminación en centros de atención ha llevado a los expertos de los CDC a hacer un llamado para establecer procesos de vigilancia y establecimiento de programas de prevención. (CDC, 2021).

Adicionalmente se ha establecido la necesidad de promover el aumento en su conocimiento por parte del personal de salud. (OPS/OMS, 2021)

Este trabajo se realiza como actividad de opción de grado y del semillero de investigación SEMFAR del grupo de investigación BIOINNOVA de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Abierta y a Distancia.

## Objetivos

### Objetivo General

Establecer las características de *Candida auris*, su tratamiento y condición epidemiológica.

### Objetivos Específicos

Describir las características microbiológicas de *Candida auris* y efecto en la salud.

Revisar la condición actual para el tratamiento de la infección por *Candida auris*.

Exponer las características epidemiológicas de la infección por *Candida auris* y condición por el COVID 19.

## Generalidades

*Cándida auris* es un microorganismo perteneciente al grupo de los hongos. Los hongos son organismos de los cuales existen alrededor de 90.000 especies conocidas, si bien solo 200 se han reportado como causales de enfermedad para el ser humano. (Kenneth et al, 2017).

Son organismos eucariotas formados por células que desarrollan todas las actividades básicas para la conservación de la vida. El metabolismo de los hongos es heterótrofo, pues utilizan sustratos orgánicos como fuente exógena de carbono. Estos organismos pueden ser pluricelulares o unicelulares, es decir mohos y levaduras respectivamente. (Lange, 2016).

La distribución de los hongos es en general cosmopolita y se encuentran en diversos sustratos como agua, tierra, madera viva o en descomposición, restos vegetales y animales etc., y diferentes climas, si bien algunas especies se pueden adaptar mejor a determinados ambientes o algún hospedero, y pueden en algunos casos producir infecciones superficiales o profundas en plantas, animales y ser humano que en ocasiones pueden ser mortales. (Ocara et al, 2018).

La forma inicial que tome el hongo en su crecimiento determinara si es un moho o levadura. La más sencilla es la formación de una yema, que se produce de un antecesor redondeado u oblongo, que forma una nueva célula, la cual se aparta de la célula madre. Estas yemas se denominan blastoconidias, y los hongos que se multiplican de esta manera se conocen como levaduras. (Kenneth et al, 2017).

No todas las levaduras son beneficiosas o útiles como las utilizadas para fabricar pan o cerveza; existen algunas que pueden causar enfermedades graves en los seres humanos como *Candida albicans* la cual puede generar diversos cuadros clínicos como la inflamación de las mucosas bucales, que perjudica principalmente a lactantes y afecta principalmente a personas inmunodeprimidas. (Sánchez et al, 2017).

El género *Candida* abarca un grupo de levaduras fenotípicamente parecidas, pero genéticamente diferentes entre las que se encuentran adicional a *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* como las especies de mayor relevancia clínica. Si bien el género *Candida* está compuesto por aproximadamente 200 especies. (García et al, 2021).

En los últimos años una nueva levadura del género *Candida spp* ha sido descrita y tenida especialmente en cuenta por su relevancia clínica. Esta es *Candida auris*, un germen fúngico que se asocia con infecciones nosocomiales Su primera aparición como una nueva especie fue en el año en 2009 y se ha aislado en 35 países de todos los diferentes continentes, a excepción de la Antártida. (Sikora et al, 2023).

Microscópicamente es un organismo unicelular con células ovoides de  $2-3 \times 2,5-5 \mu\text{m}$ , pertenece al *phylum Ascomycota* dentro del clado *Clavispora* del Orden *Saccharomycetales*; no se considera capaz de desarrollar verdaderas hifas, clamidosporas, o tubos germinales, si bien algunas cepas pueden generar filamentos en condiciones de estrés. (García et al, 2021).

Crece bien a 40°C, sin embargo, su crecimiento se lentifica ya a 42°C. (Sikora et al, 2023).

*Candida auris* ha sido considerada como una de las especies con mayor resistencia a los fármacos, con hospederos de defensa variables a muchos agentes antimicóticos característicos, que han sido empleados para manejar otras infecciones por *Candidas pp*. Los laboratorios han empleado diferentes métodos para la identificación de levaduras, sin embargo, estos métodos no han sido muy acertados y confunden a *Candida auris* con otras especies de levaduras, lo que ha demorado su rápida detección y por ende controlar esté germen. Se ha evidenciado que la transmisión de *Candida auris* ocurre en entornos nosocomiales, pero también en los que llevan a

cabo medidas de prevención y control de infecciones. Estas características han acentuado su importancia como patógeno emergente, productor de infecciones hospitalarias de alta mortalidad y difícil control en muchos países. (García et al, 2020).

Adicionalmente, se ha descrito su permanencia en diferentes entornos hospitalarios como habitaciones, camas, sillas. Equipos diversos incluyendo ventiladores, y encontrada permanencia en el ambiente durante 7 días en superficies húmedas y secas. (Sikora et al, 2023).

### **Fisiopatología**

*Candida auris* es un patógeno emergente que afecta en forma prevalente pacientes en entornos hospitalarios y en condiciones de inmunosupresión y ha sido descrita fundamentalmente generando infección en el torrente sanguíneo (fungemia). (Ahmad & Alfouzan, 2021).

Aunque, ha sido descrita en otros tipos de infección como miocarditis, infecciones óseas, urinarias, de piel entre otras. (Sikora et al, 2023).

Puede ser aislada de sitios no estériles, no obstante, se ha establecido que prospera en forma particular en la piel. (Horton et al, 2020).

Así, los pacientes colonizados en piel se convierten en foco de transmisión para otros pacientes. Sin embargo, ha sido aislada de diferentes partes del cuerpo como los pulmones, la cavidad pleural, el corazón, la sangre, la cavidad abdominal, heces, orina, piel, oído, cerebro. (Sikora et al, 2023).

La capacidad de generar infección para *Candida auris* está facilitada por la presencia de varias características que incluyen la capacidad para generar varios factores de virulencia, generar biopelículas y la resistencia a los antimicrobianos. (Ahmad & Alfouzan, 2021).

Con relación a los factores de virulencia, si bien no todo está dicho, para *Candida auris*

se han descrito la capacidad de generar enzimas líticas como las aspartil proteasas secretadas (SAP), así como las lipasas, fosfolipasas y proteasas secretadas (YPS). Las primeras juegan un papel importante en la formación de biopelículas facilitándolas, de otro lado las proteinasas aspárticas secretadas ayudan al hongo a digerir las proteínas del huésped y los péptidos resultantes, así como las fosfolipasas, que dañan las membranas celulares. (Chatterjee et al.2015).

Como establecen Nobile y Johnson 2015, las biopelículas son comunidades de células estrechamente organizadas que presentan características diferentes a las células que las conforman; son clínicamente importantes dado que brindan a bacterias y levaduras capacidadde diseminación y resistencia a factores físicos y químicos. (Nobile & Johnson, 2015).

*Candida auris* tiene el potencial de formar biopelículas que, si bien son más delgadas que las producidas por *Candida albicans*, son muy importantes ya que facilitan su permanencia en el entorno hospitalario siendo difíciles de erradicar pues pueden desarrollarse en (catéteres, prótesis, reemplazo de articulaciones) y diferentes sitios anatómicos y su desarrollo está favorecido por su capacidad para la generación de adhesinas. (Ahmad & Alfouzan, 2021).

Adicionalmente, Esta capacidad para desarrollar biopelículas ha sido asociada a la resistencia a los antifúngicos. (Vila et al, 2020).

Otro factor importante que establece características particulares a *Candida auris* es su resistencia al estrés y condiciones ambientales difíciles, que incluyen la termo tolerancia y la tolerancia a la salinidad u osmotolerancia. (Ahmad y Alfouzan, 2021).

Así mismo se incluye en el potencial de *Candida auris* la rapidez para generar enfermedad y la capacidad que presenta para evadir la respuesta inmune, teniendo en cuenta que ha sido descrito que los neutrófilos humanos no solo actúan efectivamente sobre *Candida auris*

lo cual contribuye a su alta mortalidad. (Vila et al, 2020).

La candidiasis invasiva es producida por especies del género *Candida*, como *Candida auris* e incluye la candidemia es decir la condición en la cual la levadura se encuentra circulando en el torrente sanguíneo pudiendo ser aislada en hemocultivos y la candidiasis profunda, en la cual el patógeno se encuentra en tejidos submucosos y puede ser acompañada o no de candidemia. (Monday et al, 2021).

Normalmente las infecciones sistémicas por *Candida* son inespecíficas, y no existen criterios ni diagnósticos específicos. (Monday et al, 2021).

*Candida auris* presenta una alta tasa de mortalidad que ha sido establecida entre 30 y 70%, sin embargo, está puede estar asociado a factores del paciente como la edad y la presencia de comorbilidades o bien características relacionadas con el patógeno como patrones de resistencia; de otro lado, así como la fungemia puede generar infecciones en diferentes órganos y causar falla multiorgánica, las infecciones localizadas pueden ser el punto de partida para una diseminación hematogena que se complique en una condición de sepsis, falla de múltiples órganos y muerte. (Sikora et al, 2023). Es importante considerar que la detección temprana establece mejores perspectivas para el tratamiento.

### **Diagnóstico**

La inespecificidad del cuadro clínico de la candidiasis invasiva así como el perfil de las especies del género *Candida* que pueden producirla, ha llevado a la necesidad del desarrollo de establecer por consenso en las guías sobre el diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas, cuatro posibilidades para probar el diagnóstico de candidiasis invasiva: 1- la detección histopatológica, cito patológica o microscópica directa de *Candida* verdaderas en especímenes de sitios normalmente estériles obtenidos por aspiración o biopsia. 2- cultivo positivo de una

muestra obtenida mediante un procedimiento estéril de un sitio normalmente estéril con anormalidad clínica o radiológica. 3- la detección de especies de *Candida* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con la posterior secuenciación del ADN si se encuentran levadura en tejido incluido en parafina. 4- hemocultivo positivo para especies de *Candida*. (Donnelly et al, 2020).

Las muestras clínicas de la candidiasis son por lo general irregulares. El planteamiento sobre el diagnóstico de las infecciones por *Candida spp* siguen las tendencias similares a la de los otros tipos de infecciones, en los que el resultado del diagnóstico es importante para establecer el agente causal. (Ahmad & Khan, 2012).

El aumento de la temperatura corporal sin causa alguna o septicemias relacionadas con los exámenes físicos, lesiones cutáneas, infecciones de los tejidos o los líquidos dentro del globo ocular se deben tomar como patologías dentro de los diagnósticos diferenciales. El correcto hallazgo del patógeno se resolverá con la adecuada utilización de los estudios microscópicos directos o en cultivos de diferentes muestras como primera estrategia para realizar el aislamiento del hongo. (Ahmad & Khan, 2012).

El hemocultivo es una herramienta fundamental en el diagnóstico pues permite aislar el patógeno del torrente sanguíneo, si bien su sensibilidad es baja. El aislamiento de levaduras del género *Candida spp*, involucra la necesidad de tipificar la especie relacionada con la infección, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* y, *Candida parapsilosis*, que adicional a *Candida auris* han sido asociadas a la infección. (Barantsevich & Barantsevich, 2022).

Aunque el hemocultivo es una de las pruebas más sencillas, la eficacia de este procedimiento es baja para diagnosticar la *Candida spp*. La susceptibilidad puede progresar con

un incremento en la cantidad de la muestra de sangre y la regularidad con la que se realicen los análisis de sangre. El método de cultivo preserva su importancia, igualmente se seguirán realizando en los siguientes años, gracias a los resultados arrojados en cuanto a capacidad de aislamiento, identificación y pruebas de susceptibilidad del agente infeccioso (Barantsevich & Barantsevich, 2022).

El diagnóstico diferencial incluye agentes infecciosos no solo incluidos en el género *Candida* como, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida paratropicalis*, sino mohos como *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*, o bien bacterias que generen cuadros sépticos. (Sikora et al, 2023).

A nivel microbiológico su diagnóstico es difícil. Microscópicamente su estructura es levaduriforme y no permite ser diferenciada de otras levaduras.

Presenta sin embargo características de crecimiento particulares como su no capacidad de crecer en medios con cicloheximida, es tolerante a la sal, presenta termotolerancia creciendo en un rango de temperatura de 37 a 42 °C, a diferencia de otras especies de *Candida* o de hongo; bioquímicamente asimila y fermenta débilmente glucosa, sacarosa y trehalosa; y asimila rafinosa, melecitosa, almidón soluble y ribitol o adonitol, pero no fermenta lactosa o rafinosa galactosa, maltosa. (García et al, 2021).

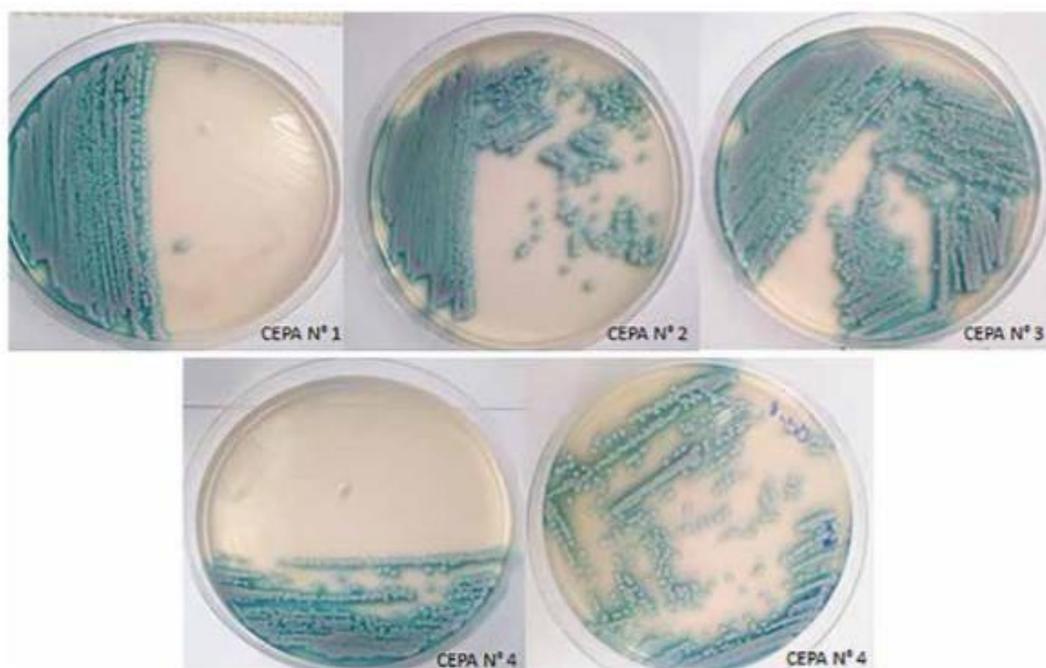
Crece en condiciones básicas como otras levaduras del género *Candida spp* como agar Sabouraud en el que en su crecimiento genera colonias blancas cremosas, sin embargo, puede crecer bajo un alto estrés salino, como en YTD (extracto de levadura, triptona y dextrosa) más 10 % de NaCl. (Sikora et al, 2023).

Algunos laboratorios utilizan medios de cultivo criogénicos para la tipificación selectiva de *Candida auris*, estos medios se conocen como el *HiCrome, Candida auris*. (de Jong et al,

2021). y el CHROMagar *Candida Plus* (CHROMagar) donde las colonias de *Candida auris* desarrollan una coloración específica de la especie, razón por la cual es más sencilla su tipificación, ayudando en la caracterización de la especie. El diagnóstico de *Candida auris* mediante el medio CHROMagar, se evidencia por la coloración azul que indica la presencia de las diferentes cepas de *Candida auris* (Figura 1).

### Figura 1

*Diagnóstico presuntivo de Candida auris. Medio CHROMagar Plus.*



*Fuente.* Primer reporte de *Candida auris* en Perú. (Paucar-Miranda, et al, 2021).

Existen métodos exigentes si bien no están presentes en todos los centros de atención como aquellos que utilizan espectrometría de masas (EM MALDI-TOF) con bases de datos de referencia adecuadas, que pueden diferenciar *Candida auris* de otras levaduras del mismo género. (Sikora et al, 2023).

Adicionalmente métodos moleculares para evaluar secuencias de ácidos nucleicos. (Kordalewska et al, 2017).

## Fármacos Antifúngicos

En el tratamiento de las micosis, es importante considerar que el arsenal terapéutico es limitado. En relación con las infecciones fúngicas sistémicas, solo existen 4 grupos de medicamentos que pueden ser administrados en caso de infección para su tratamiento y es oral o parenteral, estos son: polienos, azoles, equinocandinas y los análogos de la pirimidina. (Quiles & García, 2021).

### Polienos

Se caracterizan por pertenecer a un grupo de antibióticos empleados en la mayoría de las veces para tratar infecciones ocasionadas por bacterias que presenten un grado de complejidad agudo o crónico. Existen solo 3 moléculas de polienos empleadas para la cura de las micosis estas son: la nistatina, natamicina y anfotericina B (AmB). Siendo esta última la única utilizada para tratar los casos de micosis sistémica, dado que, presenta una alta eficacia contra un gran número de levaduras y hongos filamentosos, siendo limitadas las especies de hongos que muestren resistencia intrínseca o amplíen una resistencia secundaria. (Kristanc et al, 2019).

Su estructura funcional actúa al unirse al ergosterol presente en la membrana celular fúngica y forma poros que modifican su permeabilidad, causando una pérdida de proteínas, glúcidos y cationes monovalentes y divalentes provocando la muerte celular. (Quiles & García, 2021).

Con relación a la resistencia y sensibilidad de la AmB, el trabajo de Quiles y García 2021, relacionado con los antifúngicos de usos sistémico, relata que numerosos estudios han evidenciado que la AmB presenta gran efectividad contra la *Cándida*, así como bajas tasas de resistencia y un porcentaje de sensibilidad del 100% en la mayoría de las especies, así mismo indica que, “algunos autores han señalado que *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis* podrían presentar una disminución en su sensibilidad a AmB” (p.43). Con relación a

*Candida auris*, los autores reportan tasas de resistencia entre el 10 y el 30%. (Quiles & García, 2021).

### **Imidazoles**

Los azoles químicamente son definidos como compuestos que contienen al menos un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con dos o más nitrógenos. Constituyen un grupo heterogéneo de antifúngicos que, de acuerdo con el número de nitrógenos, se clasifican en imidazoles (dos nitrógenos) donde se incluyen el miconazol, ketoconazol, econazol, tioconazol y clotrimazol; y triazoles (tres nitrógenos) donde se incluyen el fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol. El azol más utilizado en los tratamientos es el fluconazol, así mismo, los triazoles de segunda generación voriconazol, posaconazol e isavuconazol se utilizan contra los patógenos más resistentes por su efectividad, siendo el isavuconazol tan efectivo como el voriconazol, pero menos tóxico que este. (Bhattacharya et al, 2020).

Los azoles actúan directamente sobre la enzima citocromo P450 en los hongos, inhibiendo su actividad, lo que tiene un impacto significativo en la biosíntesis de ergosterol, dado que, esta enzima es indispensable para la conversión de lanosterol a ergosterol, un componente invariable de la membrana celular de los hongos. De igual modo, se acumula la enzima C-14  $\alpha$  metil esterol alterando la integridad de la membrana celular, y por consiguiente la disfunción de esta y, en última instancia, conlleva a la muerte de la célula fúngica. (Rivas & Cardona, 2009).

### **Equinocandinas**

Son lipopéptidos sintéticamente modificados, que originalmente se derivaron de la fermentación de caldos de diferentes hongos. Son inhibidores no competitivos de la síntesis del glucano, parte fundamental de la red de microfibrillas que establece la pared fúngica. El

resultado de la inhibición es la inestabilidad osmótica y la lisis celular y por su semejanza con el mundo de las bacterias, algunos autores les han llamado las penicilinas antifúngicas. Son ejemplos de equinocandinas, la caspofungina, micafungina y anidulafungina. (De la Llama et al, 2012).

Con la creciente resistencia a los azoles y la anfotericina B, las equinocandinas se están convirtiendo en la terapia de primera línea para la infección por *Candida auris*. Sin embargo, *Candida auris* también está desarrollando resistencia, dado que, se observan mutaciones en el gen *FKSI* que codifica una subunidad de la  $\beta$ -D glucano sintasa, que es el objetivo de las equinocandinas. (Sanyaolu et al, 2022).

La resistencia de *Candida spp.* a las equinocandinas es poco frecuente, a pesar de que recientemente se ha aumentado el uso de estos antifúngicos en los procedimientos clínicos. Normalmente la resistencia está intervenida por variaciones en las regiones altamente conservadas del gen FKS 1 p que codifica la glucán sintetasa. (Sanyaolu et al, 2022).

Varios estudios han demostrado que la fungemia permanente y la mala respuesta al tratamiento son más frecuentes con especies de, *Candida parapsilosis*. La resistencia entre especies de *Aspergillus* ha sido observada solamente en el laboratorio. (Rivas et al, 2009).

Algunas de las particularidades de las equinocandinas es que se han clasificado como un nuevomecanismo de acción antifúngico, la resistencia de las *Candida* es menos frecuente y ha aumentado su uso terapéutico gracias a su efectividad. (Rivas et al, 2009).

### **Caspofungina**

Su función es inhibir selectiva e irreversiblemente el catalizador 1,3- $\beta$ -D-glucano sintasa, interfiriendo en la síntesis del 1,3- $\beta$ -D-glucano que da estabilidad osmótica a la pared celular de las células fúngicas, como resultado se debilita la integridad de la pared celular llevando a una

pérdida de contenido celular y finalmente a la muerte. (Cortés & Russi, 2011).

Es importante señalar que la síntesis de la pared celular en los mamíferos difiere de la síntesis de la pared celular en los hongos, por este motivo se minimizan los efectos secundarios en los pacientes. (Morris & Villmann, 2006).

### **Anidulafungina**

Nuevo agente antifúngico que al igual que las equinocandinas impide específicamente la síntesis del 1,3-beta-D- glucano importante componente principal de la pared de la célula fúngica que no está presente en los mamíferos lo que evita problemas de toxicidad. Actúa como fungicida contra muchas *Candidas spp*, incluyendo la resistencia al fluconazol y actividad inhibidora contra otras levaduras y mohos como *Aspergillus spp*. Estudios clínicos han demostrado que anidulafungina no es inferior al fluconazol para tratamientos de infecciones por *Candida* invasiva y no invasivas. (Murdoch & Plosker 2004).

### **Micafungina.**

Al metabolizarse hepáticamente, aumenta el ABC de sirolimus, itraconazol y nifedipino, por lo que los pacientes deben ser vigilados por el riesgo de toxicidad. Además, tiene una farmacocinética lineal. (Cortes et al, 2011).

### **Nuevos Fármacos Antifúngicos**

De acuerdo con Quiles & García, (2021) se han establecido nuevas moléculas para el tratamiento de las infecciones fúngicas: 1. La Rezafungina, es la más reciente equinocandina, muestra una potencia mejorada, con valores de concentración mínima inhibitoria más bajos frente a diferentes especies de *Aspergillus* y alta actividad frente a *Candida auris*. Sin embargo, su mayor ventaja radica en su farmacocinética, con una vida media muy larga que permite su uso en intervalos de dosificación semanales. 2. El Ibrexafungerp, trabaja sobre la síntesis de 1,3-β-D-

glucano en la pared celular mediante bloqueo del glucano sintasa, aunque amplía su espectro a hongos resistentes a equinocandinas. 3. La Fosmanogepix, actúa sobre el crecimiento de las células fúngicas y tiene una interacción mínima por las proteínas humanas; impide la enzima Gwt1, responsable de la síntesis de glicosilfosfatidilinositol, que fija muchas manoproteínas a la pared celular. 4. Olorofim, pertenece a la familia de las orotomidas, que bloquean la síntesis de la dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima de la vía de síntesis de las pirimidinas, crucial para la síntesis de ADN y ARN.

### **Cándida Auris y su Tratamiento.**

*Candida auris* se ha convertido en una preocupación global, dado a que no se cuentan con las herramientas necesarias para su correcta identificación y por ende el resultado de un efectivo tratamiento, adicionalmente se ha establecido que es un agente emergente y se ha reportado su múltiple resistencia a antifúngicos. (Cernaková et al, 2021).

En general el tratamiento de las infecciones por el género *Candida* relacionadas con dispositivos se han convertido en un reto, dado a que es necesario retirar el dispositivo infectado para establecer la cura de las infecciones; esto por la presencia de biopelículas que se han visto implicadas con la contaminación de dispositivos médicos, incluidos los catéteres urinarios, los catéteres venosos centrales, los dispositivos implantados en el corazón, las dentaduras postizas y otras prótesis (Kojic & Darouiche 2004). Esto genera un impacto médico y económico importante para estas infecciones y hace necesario el correcto manejo de las fuentes de infección para el control y manejo de la enfermedad.

Aunque el tratamiento ideal para *Candida auris* no se ha establecido, el primer tratamiento propuesto ha sido con equinocandinas y luego del tratamiento realizar pruebas de sensibilidad que determinen si el tratamiento con las equinocandinas fue efectivo

recomienda la vigilancia continua de la evolución de la resistencia en pacientes infectados o colonizados por *Candida auris* dada la rápida progresión que esta ha mostrado en algunos estudios. (Bidaud et al, 2018).

Las recomendaciones de la CDC (2022) para el tratamiento de las infecciones por *Candida. Auris*. (Tabla 1).

**Tabla 1**

*Recomendaciones para el Tratamiento de C. auris por la CDC.*

<b>Paciente</b>	<b>Tratamiento de Primera Línea</b>	<b>Tratamiento alternativo</b>
Adultos	Anidulafungina: dosis de inducción 200mg vía intravenosa (VI). Dosis de mantenimiento 100mg/VI/día. Caspofungina: dosis de inducción 70mg/VI. Dosis de mantenimiento 50mg/VI/día. Micafungina: 100mg/VI/día	Anfotericina B liposomal 5mg/kg/VI/día.
Niños $\geq$ 2 meses	Caspofungina: dosis de inducción 70mg/m <sup>2</sup> /día/VI. Dosis de mantenimiento 50mg/m <sup>2</sup> /VI/día. (según el área de superficie del cuerpo). Micafungina: 2mg/kg/VI/día con opción de aumentar a: 4mg/kg/VI/día en niños de 40 kg.	Anfotericina B liposomal 5mg/kg/VI/día.
Niños $\leq$ 2 meses	Anfotericina B deoxicolato: 1mg/kg/día.	Anfotericina B liposomal 5mg/kg/VI/día.

*Nota.* Alternativas terapéuticas para el tratamiento de *Candida auris* según Centro para el Control y la Prevención de enfermedades CDC. (Cutuli 2022).

Se indica que los niños mayores de 2 meses y los adultos pueden comenzar la terapia con equinocandina con caspofungina o micafungina. La anidulafungina se puede usar en adultos, pero no está aprobada para su uso en niños y debe evitarse en este rango de edad.

Debe hacerse seguimiento de la mejoría clínica y repetir el hemocultivo para asegurarse de la eliminación de la fungemia y repetir las pruebas de susceptibilidad, ya que puede desarrollarse resistencia a las equinocandinas. En pacientes que no responden clínicamente, se puede considerar la anfotericina B liposomal. (CDC, 2022; Sikora et al, 2023).

### **Tratamiento con Combinaciones**

Se ha propuesto la acción sinérgica de fármacos antifúngicos para lograr mejores resultados en el tratamiento de la infección por *Candida auris*. (Tabla 2).

### **Tabla 2**

*Combinación de medicamentos con acción antifúngica sinérgica.*

Combinación de Medicamentos con Acción Antifúngica Sinérgica
Micafungina y anfotericina B
Sulfametoxazol, voriconazol e itraconazol
Lopinavir e itraconazol
Suloctidilo y voriconazol

*Nota.* Combinaciones de fármacos investigados para el tratamiento de infecciones por *Candida auris*, que presentan acciones antifúngicas sinérgicas. (Cutuli 2022).

*Candida auris* se ha vuelto una amenaza para la salud pública a nivel mundial debido a su capacidad para causar brotes nosocomiales de infecciones invasivas en los centros de atención de salud de todo el mundo. Esto se debe a que puede colonizar varias partes del cuerpo e implantes médicos, tal es el caso de los catéteres venosos centrales, donde el desarrollo de biopelículas es una de las complicaciones más importantes. Algunos aislamientos de *Candida auris* poco estudiados han demostrado su capacidad para formar agregados, lo que muestra su capacidad

para infectar el huésped y causarle un daño significativamente menor en comparación con sus contrapartes que no se agregan. De igual manera se realizaron estudios previos de susceptibilidad contra, *Candida auris*, donde la eficacia de las combinaciones *in vitro* demostró una alta variabilidad; Además, el grado de actividad es altamente específico de la tensión, o más bien del clado. Lo que notifica una mayor capacidad de formación de biopelículas en el caso de cepas no agregativas. (Nagy et al, 2021).

Estudios clínicos demostraron que los dispositivos permanentes fueron la fuente de un gran número de infecciones causadas por *Candida auris* al del torrente sanguíneo. No obstante, es claro que *Candida auris* tiene concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) increíblemente altas contra las tres clases principales de antifúngicos; por lo que, la posibilidad de formación de biopelículas complica aún más el tratamiento. Tal es el caso de las equinocandinas, incluida la caspofungina, que se suministran con frecuencia para la terapia contra las infecciones invasivas por, *Candida auris*. Sin embargo, no se espera que estos medicamentos sean efectivos en, *Candida auris* relacionadas con biopelículas. Las técnicas de tratamiento utilizadas con mezclas de caspofungina e isavuconazol son sin duda confiables como lo confirman los experimentos *in vivo* realizados a biopelículas de *Candida auris*. Sin embargo, existen algunas restricciones. (Nagy et al, 2021).

En conclusión, se puede decir que la unión de estos medicamentos se conecta con las concentraciones de fármaco seguras y clínicamente asequibles, como consecuencia de estos descubrimientos se recomienda la administración de la mezcla de caspofungina e isavuconazol para lograr ampliar las alternativas curativas contra, *Candida auris*.

El control sanitario que se viene manejando en algunos hospitales para la eliminación de *Candida auris* ha mostrado ser importante. El uso frecuente de desinfectantes y las practicas

actuales de higiene de manos en forma adecuada han sido eficaces para su control. Algunos de los productos reportados útiles en estudios, utilizados para la desinfección de objetos y pisos, cortinas y sábanas han sido el hipoclorito, peróxido de hidrógeno y para el cuerpo se ha utilizado la clorhexidina. (Biswal et al, 2017).

Es importante considerar que la colonización en pacientes de *Candida auris* puede durar meses aun después del tratamiento, por lo que se deben tener ciertas precauciones de higiene y de contacto durante su hospitalización, así como seguir los estándares de higiene de manos para controlar la propagación de *Candida auris* por parte de todo el personal hospitalario. (Sikora et al, 2023).

Con relación a las nuevas alternativas terapéuticas, sobre salen varios compuestos uno de ellos es el ibexafungin, bloqueador de la enzima glucano sintetasa cuyo objetivo es la pared celular, que se ha encontrado prometedor, entre ellos esta acción en aislados resistentes a equinocandinas; el manogepix que inhibe la proteína fúngica Gwt1 que origina una inactivación de las manoproteínas de tipo GPI, necesarias para la conservación de la integridad de la pared, con efectividad antifúngica en acumulaciones menores a la anidulafungina; y el tetrazol de nueva generación con el cual se espera una mayor selectividad para la inhibición de la 14-alfa lanosteroldesmetilasa fúngica. (Cutuli, 2022).

Entre las nuevas alternativas se encuentran los aceites esenciales que gracias a sus componentes naturales y a estudios realizados se pudo determinar que estos tienen la capacidad de inhibir el crecimiento planctónico de *Candida auris* y la formación de biopelículas.

Demostrando así el gran potencial que tienen como alternativa terapéutica (Fernández et al, 2022).

Otros derivados de productos naturales que incluyen los productos más activos son el

farnesol y el carvacol, entre ellos, los mezclados con fluconazol, anfotericina B, nistatina y caspofungina los cuales tienen un resultado antifúngico sinérgico y aditivo de entre el 28 y el 68% sobre, *Candida auris*. (Cutuli, 2022).

### **La Resistencia a los Antifúngicos**

Hoy por hoy, se ha comprobado a nivel mundial que *Candida auris* se ha convertido en un patógeno nosocomial multiresistente y se considera una gran amenaza para los entornos sanitarios. Es por esto por lo que, la permanencia prolongada en ciertos tipos de instalaciones de atención, como las unidades de cuidados intensivos (UCI), se consideran un factor de riesgo importante de infección por *Candida auris*. (Ademe & Girma, 2020).

Hace poco se conoció un informe realizado en EE. UU, donde evidenciaron tres casos de *Candida auris* panresistente con resistencia a las tres clases de medicamentos antimicóticos comúnmente recetados. Este mismo informe, menciona un incremento en pacientes con, *Candida auris* identificados, entre los cuales se destacaban tres de ellos, los cuales había desarrollado resistencia a todos los medicamentos antimicóticos, incluidas las equinocandinas. (Ostrowsky et al, 2020).

Aun cuando el número total de casos panresistente informados hasta ahora es bajo, es un índice alarmante de la enfermedad con posibilidades de tratamientos escasos, tasas de mortalidad elevadas y la capacidad del patógeno para reproducirse fácilmente en ambientes de asistencia médica. (Ademe & Girma, 2020).

La resistencia a los antifúngicos es una facultad de resaltar en *Candida auris* y se conjuga con otros factores con difícil diagnóstico, pocas opciones terapéuticas y fácil diseminación lo que hace que se considere como un problema importante de salud pública.

De acuerdo con lo mencionado por Cutuli de Simón (2022), “diversos autores informan

que las cepas de *Candida auris* presentan altos niveles de resistencia al fluconazol ( $\approx 90\%$ ), destacable grado de resistencia a la anfotericina B ( $\approx 30\%$ ) y menores valores a las equinocandinas ( $\approx 5\%$ )”, (p42) siendo con frecuencia multirresistente.

Varios factores han sido asociados con el potencial de *Candida auris* para generar resistencia. En primer lugar, las biopelículas resisten agrupamientos antifúngicos de hasta 1000 veces mayores a las de las células planctónicas. Por lo tanto, se podría contemplar que es factible que la formación de biopelículas también esté ligada con una mayor tolerancia antifúngica para *Candida auris*. En efecto, las biopelículas de *Candida auris* presentan una mayor resistencia a los antifúngicos de cada una de las clases de fármacos disponibles. (Horton & Nett, 2020).

La causa de la resistencia a las biopelículas es multifactorial y entre otros factores se puede asociar al secuestro de antimicóticos por los polisacáridos de la biopelícula, habiéndose demostrado su relación en la resistencia al fluconazol de las biopelículas de *Candida auris* pudiendo asociarse al proceso para otros antifúngicos. (Domínguez et al, 2019).

En relación con la resistencia de *Candida auris* a los azoles, se ha descrito la importancia de las bombas de flujo en general para las especies de *Candida*, que son proteínas que transportan componentes a través de la membrana celular y pueden bombear drogas fuera de la célula lo que disminuye su efecto y se han encontrado también en *Candida auris*. (Chaabane et al, 2019).

Otra causa de resistencia a los azoles se ha relacionado con el ergosterol. Este es un componente clave de la membrana de los hongos. La diana de los azoles es la enzima Lanosterol 14-alfa-desmetilasa (LD), cuya síntesis se asocia al gen *ERG11*, interviene en la síntesis del ergosterol y es inhibida por los azoles; que las mutaciones puntuales en *ERG11* reducen la sensibilidad a los azoles y se han asociado a *Candida auris*. (Healey et al, 2018).

De otro lado con relación a la anfotericina B se ha asociado la resistencia con mutaciones en los genes *ERG2*, *ERG3* y *ERG6* lo que conduce a bajas concentraciones de ergosterol a nivel de la membrana disminuyendo la efectividad del fármaco, dado que, el fármaco actúa sobre el ergosterol. (Frías et al, 2020).



donde se presentaron casos de *Candida auris* fueron:

Australia, Bangladesh, Brasil, Canadá, China, Colombia, Francia, Alemania, Guatemala, India, Israel, Japón, Kenia, Kuwait, Líbano, Malasia, Méjico, Países Bajos, Omán, Pakistán, Panamá, Perú, Qatar, Rusia, Arabia Saudita, Singapur, Sudáfrica, Corea del Sur, España, Sudán, Suiza, Reino Unido, Estados Unidos y Venezuela. (p. 35).

Un estudio realizado por Lee et al, (2011) reporta hallazgos previos en Corea del Sur que preliminarmente habían sido identificados como *Candida haemulonii* y *Rhodotorula glutinis* por los sistemas Vitek 2 y API 20C.

A lo largo de este tiempo diversos estudios han reportado a nivel mundial información que respalda su rápida diseminación como el reporte de casos en Suráfrica entre 2012-2013. (Magobo et al 2014).

Adicionalmente se encuentra el estudio publicado por Plachouras et al. (2020), sobre los casos presentados en la Unión Europea entre 2018 y 2019 en el que se reportan 394 casos adquiridos localmente.

Para el 2016 comienza un importante ciclo investigativo para las levaduras multirresistentes, dado a los raros casos de infecciones del torrente sanguíneo ocasionados por la, *Candida haemulonii*, que posteriormente y mediante estudios científicos fueron comprobados como *Candida auris*. La rápida propagación del patógeno causó que el INS, lanzara una alerta nacional para la vigilancia sobre el aumento de casos de *Candida auris* y solicitó a todos los laboratorios de salud pública de Colombia, que enviaran los casos de aislamientos sospechosos confirmados como *Candida auris* al laboratorio de referencia de micología del INS en Bogotá, para identificar la especie y la susceptibilidad fúngica. (AFST).(Escandón et al, 2022).

La información relacionada con estos aislamientos por infecciones del torrente sanguíneo

(BSI) van desde el año 2016 al 2020 donde se describieron 1720 casos por *Candida auris*, contando 393 casos de colonización, y 1327 casos clínicos. Gran parte de estos casos fueron identificados en 20 departamentos de Colombia. De los cuales 733, fueron ocasionados por BSI y 594 por otras causas. Para el 2018 se evidencio un mayor número de casos de colonización con un total de 251, a diferencia de los 87 casos presentados en el 2019 y los 25 en el 2020.

Demostrándose así los esfuerzos realizados por los especialistas para detener la colonización de *Candida auris*. (Escandón et al, 2022).

Con los últimos estudios realizados se han identificado un número cada vez mayor de aislamientos de *Candida auris* resistentes a múltiples fármacos sus altas tasas de mortalidad hacen que esté asociada con múltiples infecciones, lo cual requiere una mayor atención por parte del personal médico. Dado que, de los 476 casos informados, 226 fallecieron siendo las principales causas de muerte sepsis, shock séptico e insuficiencia orgánica. (Hu et al, 2021).

Un estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo, en siete hospitales de dos ciudades de Colombia, que tuvo como objetivo determinar la mortalidad de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por *Candida auris* en comparación con otras especies de *Candida*, determinó que la mortalidad por infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por *Candida auris* es menor en comparación con la candidemia CNA; no obstante la mortalidad bruta es aún alta (38,1%), coherente con los datos anunciados previamente en otros estudios. Lo cual determina que se deben seguir realizando esfuerzos en la prevención de infecciones, el diagnóstico microbiológico temprano y el inicio pertinente de un correcto tratamiento antimicótico. (Ortiz et al, 2023).

### **Factores Relacionados con la Infección**

Como lo establece Quindos, (2018), la candidiasis invasiva sigue siendo la micosis

sistémica más frecuente, con importancia económica y clínica, sin embargo, su etiología ha venido cambiando en relación con la especie partiendo de *Candida albicans* y encontrándose un incremento en la importancia de especies como, *Candida glabrata* entre otras, y recientemente resaltando, *Candida auris*.

El constante cambio de la etiología de candidiasis invasiva de *Candida albicans* a otras especies de *Candida*, se debe posiblemente al incremento en el uso de fármacos azólicos lo cual ha causado un aumento a la resistencia antifúngica, adicionalmente la candidiasis invasiva sigue siendo un problema relevante en pacientes vulnerables, ancianos o neonatos. (Quindos et al, 2018).

*Candida auris* muestra una gran resistencia a los antifúngicos de uso frecuente y tiene una gran capacidad de supervivencia y propagación siendo esto un gran problema para los pacientes inmunodeprimidos y con dispositivos médicos implantados. (Romera et al, 2019).

En relación con las condiciones del paciente que pueden favorecer el desarrollo de candidiasis sistémica por *Candida auris*, como lo establece de Sardi et al, (2018), no difieren con las de otras especies de *Candida* e incluyen:

diabetes mellitus, presencia de catéter venoso central, estado inmunosupresor, neutropenia, exposición a antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, transfusión de sangre, hemodiálisis, cirugía dentro de los 30 días, cuidados intensivos, antifúngicos previos dentro de los 30 días, bacteriemia concomitante con candidemia, sonda vesical permanente, enfermedad renal crónica y quimioterapia. (p. 117).

Al establecer las fuentes de infección, es importante destacar que, aunque, *Candida auris* no se considera parte de la flora normal del organismo, incluyendo las vías digestivas, en un entorno hospitalario puede colonizar a los pacientes con facilidad, especialmente en la piel, lo

que facilita la transmisión entre ellos; presenta adicionalmente alta capacidad de mantenerse en entornos hospitalarios por largos periodos de tiempo en superficies construidas, material para el mantenimiento de pacientes como sábanas y colchones entre otros, así como equipos y dispositivos médicos. (García et al., 2020).

Adicionalmente, es capaz de subsistir en superficies como plástico y acero que son no porosas por hasta 28 días. (Welsh et al, 2017).

El estudio realizado por Healey et al (2018), demostró que de 70 pacientes que fueron diagnosticados con *Candida auris* entre febrero del 2015 y agosto del 2016, 66 habían estado en la UCI antes de ser diagnosticados. Que habrían sido monitoreados continuamente con una sonda axilar por lo que se pudo establecer que los predictores de colonización o infección por este patógeno están asociados estadísticamente con el uso de termómetros axilares reutilizables. Igualmente se pudo establecer mediante pruebas de susceptibilidad su resistencia al fluconazol, voriconazol y posaconazol. También presento resistencia a la anfotericina en un 18 % de los casos estudiados.

Adicionalmente, la capacidad de este patógeno para formar biopelículas es un posible factor que aumenta la capacidad de perpetuarse en entornos hospitalarios en superficies y equipos durante meses, facilitándose la propagación y contaminación de pacientes, que se complica además con la baja eficacia de algunos desinfectantes constituyendo un gran desafío en la práctica clínica. La colonización de superficies y los pacientes sometidos a cualquier tipo de instrumentalización aumenta, por un lado, el riesgo de candidiasis invasiva y generación de nuevos brotes, y disminuye, por otro lado, la posibilidad de erradicar la colonización de pacientes. Se ha descrito un gran número de casos de IFI debido a *Candida auris* relacionados con dispositivos de salud, como infecciones del tracto urinario (ITU) en pacientes con catéteres

permanentes. El control de *Candida auris* requiere un mejor conocimiento del microorganismo, vigilancia activa, identificación rápida, tratamiento apropiado e implementación de medidas de control y programas educativos. (García et al., 2020).

Según lo indica Corzo et al. (2022), la formación de biopelículas resistentes a los medicamentos perjudica al paciente, dado que, influye en su recuperación.

*Candida auris* ha evidenciado un importante aumento en los casos de colonización e infección en las unidades de cuidados intensivos (UCI) durante la pandemia por COVID-19. Su gran resistencia antifúngica y su alta mortalidad la han convertido en un potencial de gran valor para las infecciones *por Candida auris* representando así un desafío para los médicos. (Briano et al, 2022).

La colonización multisitio es un factor de riesgo y la implementación de medidas adecuadas para el control de infecciones sigue siendo decisivo para la prevención y colonización con *Candida auris*. (Briano et al, 2022).

En conclusión, la aparición y crecimiento de especies multirresistentes como *Candida auris*, representa una amenaza latente que requiere una vigilancia global de las candidiasis invasivas. Es importante realizar estudios actualizados de la epidemiología de estas infecciones para asegurar un tratamiento clínico adecuado. (Quindós et al, (2018).

### **COVID-19 y C. auris**

La enfermedad de COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2 o virus del síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus 2. Este virus presenta síntomas similares a los de la influenza, con contagio por vía respiratoria. (Lamers et al, 2020).

La pandemia por COVID-19 produjo cifras considerables nunca evidenciadas de muertes a nivel mundial. Una relación importante de pacientes críticos con COVID-19 presentaron

síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que ocasionó la remisión de estos pacientes a una unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica, aumentando el riesgo de contraer infecciones nosocomiales debido a las infecciones bacterianas y fúngicas presentes en estos lugares. (Arastehfar et al, 2020).

Las infecciones invasivas por levaduras están siendo cada vez más reconocidas como una complicación del COVID -19. La incidencia de candidiasis en paciente COVID-19 se han incrementado, lo que resulta grave para aquellos que se encuentran hospitalizados. (Chen et al, 2020).

El COVID-19 se anunció por primera vez en China, en la ciudad de Wuhan en diciembre de 2019, luego se extendió causando miles de muertes a nivel mundial. Como herramienta para su detección se han utilizado las pruebas RT- PCR, las cuales han permitido detectar anticuerpos humanos y genes virales causantes de este virus. (Yuce et al, 2021).

La incidencia de las candidiasis relacionadas con el COVID-19 se han incrementado, resultando grave para aquellos pacientes que se encuentran hospitalizados y diagnosticados con COVID-19. Las circunstancias del crecimiento de infecciones por *Candida auris* son preocupantes, si se tiene en cuenta la gran resistencia que presenta este patógeno a los múltiples fármacos, y más aún en los pacientes con COVID-19, lo cual se ha visto reflejado en los resultados evidenciados a nivel global. (Tsai et al, 2023).

Los métodos terapéuticos empleados para la candidiasis asociada a COVID-19 y provocadas por otras especies de *Candida*, es parecida a la que se evidenciaba antes de la pandemia. El tratamiento para los pacientes que no presentan un estado crítico o bajo riesgo de resistencia a los azoles, es el fluconazol siendo este el más empleado de los fármacos para combatir la candidemia. Para los pacientes que su estado de salud es crítico, con antecedentes de

exposición actual a azoles o que presenten una alta resistencia al fluconazol el tratamiento que se recomienda de primera línea son las equinocandinas. Siendo estas las más eficaces para el tratamiento de, *Candida auris*. Se han estudiado políticas de prevención y control de infecciones que ayuden a prevenir la propagación d, *Candida auris*. Entre ellas está el separar a los pacientes portadores de *Candida auris* y la evaluación periódica que detecten los pacientes no contagiados y así prevenir el contagio de *Candida auris* en pacientes con COVID-19. (Tsai et al, 2023).

Se hicieron estudios donde se realizó una revisión sistémica a diez estudios elegibles, de los cuales 1492 fueron casos de pacientes hospitalizados con COVID-19 Y 129 casos fueron por *Candida auris*. Determino que, la causa más frecuente de mortalidad fueron las infecciones por *Candida auris* asociada al coronavirus (CACa). Y que la comorbilidad de mayor incidencia fue la hipertensión arterial, seguida de la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares permitiendo así llegar a la conclusión que la proporción de infecciones por *Candida auris* disminuyo durante la pandemia COVID -19 y su declive se trasladó de Asia hacia América.

Lamentablemente se han encontrado muchos estudios descriptivos con tema copiado en el campo de la epidemiología de las infecciones por *Candida auris* lo cual no permite establecer con precisión las relaciones de causa y efecto entre *Candida auris* y las infecciones por COVID-19. (Vaseghi et al, 2022).

## Conclusiones

*Candida auris* es una infección fúngica, farmacorresistente y asociada a una alta tasa de mortalidad. Debido a su reciente aparición, es necesario prestar más atención a la información sobre la creciente farmacorresistencia del patógeno, los difíciles criterios diagnósticos, las limitadas opciones terapéuticas y los factores de riesgo asociados. La diversidad morfológica es un factor de virulencia clave de *Candida spp.* y, por tanto, *Candida auris* difiere de otras especies de *Candida*.

Aparte de su resistencia al tratamiento, existe dificultad para identificar y distinguir este patógeno de otras *Candida spp.* debido a sus características moleculares, celulares y genéticas.

La aparición de este hongo representa una amenaza para la salud mundial y debe responderse con un llamamiento a la acción mundial. *Candida auris* es resistente a varios fármacos antifúngicos (azoles, polienos y equinocandinas), y se desconocen los regímenes terapéuticos óptimos actuales; por lo tanto, deben descubrirse otros métodos de tratamiento.

Debe encargarse una investigación multidisciplinar para investigar los posibles métodos de tratamiento junto con más métodos de detección, notificación y utilización de métodos eficaces de limpieza medioambiental. Se necesita una investigación más amplia sobre este tema para proporcionar información sobre la epidemiología mundial de la infección por, *Candida auris* multirresistente.

Además, deben identificarse cuidadosamente los factores de riesgo y los métodos de transmisión para orientar las medidas de prevención y control de la propagación del patógeno.

## Recomendaciones

Se recomienda realizar un diagnóstico acertado, utilizando los medios necesarios que permitan identificar el hongo y realizar el tratamiento correcto para evitar que se produzca una farmacorresistencia.

Analizar los factores de virulencia para entender más sobre el comportamiento de este microorganismo emergente con el hospedero.

Educar al paciente y su familia para alertar al equipo de salud frente a un nuevo contacto institucional y su correcto aislamiento.

Consultar con un especialista en enfermedades infecciosas cuando se atiende a pacientes con infección por, *Candida auris*.

Se recomienda un enfoque cauteloso para los aislados que muestran CIM elevadas en estos sistemas.

### Referencias Bibliográficas

- Ademe, M., & Girma, F. (2020). *Candida auris*: From Multidrug Resistance to Pan-Resistant Strains. *Infection and drug resistance*, 13, 1287–1294.  
<https://doi.org/10.2147/IDR.S249864>
- Ahmad, S., & Alfouzan, W. (2021). *Candida auris*: Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis, Antifungal Susceptibility, and Infection Control Measures to Combat the Spread of Infections in Healthcare Facilities. *Microorganisms*, 9(4), 807.  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9040807>
- Arastehfar, A., Carvalho, A., Nguyen, M. H., Hedayati, M. T., Netea, M. G., Perlin, D. S., & Hoenigl, M. (2020). COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions?. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 6(4), 211. <https://doi.org/10.3390/jof6040211>
- Barantsevich, N., & Barantsevich, E. (2022). Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(6), 718.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11060718>
- Ben-Ami, R., Berman, J., Novikov, A., Bash, E., Shachor-Meyouhas, Y., Zakin, S., Maor, Y., Tarabia, J., Schechner, V., Adler, A., & Finn, T. (2017). Multidrug-Resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerging infectious diseases*, 23(1), 195–203.  
<https://doi.org/10.3201/eid2302.161486>
- Bhattacharya, S., Sae-Tia, S., & Fries, B. C. (2020). *Candidiasis* and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(6), 312.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9060312>

- Bidaud, A. L., Chowdhary, A., & Dannaoui, E. (2018). *Candida auris*: An emerging drug resistant yeast - A mini-review. *Journal de mycologie medicale*, 28(3), 568–573. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.06.007>
- Biswal, M., Rudramurthy, S. M., Jain, N., Shamanth, A. S., Sharma, D., Jain, K., Yaddanapudi, L. N., & Chakrabarti, A. (2017). Controlling a possible outbreak of *Candida auris* infection: lessons learnt from multiple interventions. *The Journal of hospital infection*, 97(4), 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.09.009>
- Briano, F., Magnasco, L., Sepulcri, C., Dettori, S., Dentone, C., Mikulska, M., Ball, L., Vena, A., Robba, C., Patroniti, N., Brunetti, I., Gratarola, A., D'Angelo, R., Di Pilato, V., Coppo, E., Marchese, A., Pelosi, P., Giacobbe, D. R., & Bassetti, M. (2022). *Candida auris* Candidemia in Critically Ill, Colonized Patients: Cumulative Incidence and Risk Factors. *Infectious diseases and therapy*, 11(3), 1149–1160. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00625-9>
- Brown, G. D., Denning, D. W., Gow, N. A., Levitz, S. M., Netea, M. G., & White, T. C. (2012). Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine*, 4(165), 165rv13. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404>
- Černáková, L., Roudbary, M., Brás, S., Tafaj, S., & Rodrigues, C. F. (2021). *Candida auris*: A Quick Review on Identification, Current Treatments, and Challenges. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4470. <https://doi.org/10.3390/ijms22094470>
- Centre for Diseases Control and Prevention. CDC. (2022). Recomendaciones para el tratamiento de las infecciones por *C. auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/es/c-auris-treatment.html#:~:text=Los%20CDC%20no%20recomiendan%20el,no%20haya%20evidencia%20de%20infecci%C3%B3n>

- Chaabane, F., Graf, A., Jequier, L., & Coste, A. T. (2019). Review on Antifungal Resistance Mechanisms in the Emerging Pathogen *Candida auris*. *Frontiers in microbiology*, *10*, 2788. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02788>
- Chatterjee, S., Alampalli, S. V., Nageshan, R. K., Chettiar, S. T., Joshi, S., & Tatu, U. S. (2015). Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *BMC genomics*, *16*(1), 686. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1863-z>
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, *92*(4), 418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Cortés, J. A., & Russi, J. A. (2011). Equinocandinas. *Revista chilena de infectología*, *28*(6), 529-536. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000700004>
- Corzo-León, D.E., Mark, C., MacCallum, D.M., Munro, C.A. (2022). A Human Ex Vivo Skin Model to Study *Candida auris* Biofilms. In: Lorenz, A. (eds) *Candida auris. Methods in Molecular Biology*, vol 2517. Humana, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2417-3\\_21](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2417-3_21)
- Cutuli de Simón, M. T. (2022). *Candida auris*. Una levadura patógena de emergencia exponencial. *Anales de la Real Academia de Doctores de España*, *7*(1), 33-69. <https://www.radoctores.es/doc/V7N1-03 - CUTULI candida auris.pdf>
- de Jong, A. W., Dieleman, C., Carbia, M., Mohd Tap, R., & Hagen, F. (2021). Performance of Two Novel Chromogenic Media for the Identification of Multidrug-Resistant *Candida auris* Compared with Other Commercially Available Formulations. *Journal of clinical microbiology*, *59*(4), e03220-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.03220-20>

- De la Llama-Celis, N., Huarte-Lacunza, R., Gómez-Baraza, C., Cañamares-Orbis, I., Sebastián-Aldeanueva, M., & Arrieta-Navarro, R. (2012). Equinocandinas: buscando diferencias. El ejemplo de su uso en pacientes sometidos a técnicas continuas de reemplazamiento renal. *Revista Española de Quimioterapia* 25(4), 240. <http://www.seq.es/seq/0214-3429/25/4/llama.pdf>
- Dominguez, E. G., Zarnowski, R., Choy, H. L., Zhao, M., Sanchez, H., Nett, J. E., & Andes, D. R. (2019). Conserved Role for Biofilm Matrix Polysaccharides in *Candida auris* Drug Resistance. *ASM Journals* Vol 4 (1). <https://doi.org/10.1128/mSphereDirect.00680-18>
- Donlan R. M. (2001). Biofilms and device-associated infections. *Emerging infectious diseases*, 7(2), 277–281. <https://doi.org/10.3201/eid0702.010226>
- Donnelly, J. P., Chen, S. C., Kauffman, C. A., Steinbach, W. J., Baddley, J. W., Verweij, P. E., Clancy, C. J., Wingard, J. R., Lockhart, S. R., Groll, A. H., Sorrell, T. C., Bassetti, M., Akan, H., Alexander, B. D., Andes, D., Azoulay, E., Bialek, R., Bradsher, R. W., Bretagne, S., Calandra, T., ... Pappas, P. G. (2020). Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(6), 1367–1376. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>.
- Du, H., Bing, J., Hu, T., Ennis, C. L., Nobile, C. J., & Huang, G. (2020). *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS pathogens*, 16(10), e1008921. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008921>

- Escandón, P., Cáceres, D. H., Lizarazo, D., Lockhart, S. R., Lyman, M., & Duarte, C. (2022). Laboratory-based surveillance of *Candida auris* in Colombia, 2016-2020. *Mycoses*, 65(2), 222–225. <https://doi.org/10.1111/myc.13390>
- Eyre, D. W., Sheppard, A. E., Madder, H., Moir, I., Moroney, R., Quan, T. P., Griffiths, D., George, S., Butcher, L., Morgan, M., Newnham, R., Sunderland, M., Clarke, T., Foster, D., Hoffman, P., Borman, A. M., Johnson, E. M., Moore, G., Brown, C. S., Walker, A. S.,... Jeffery, K. J. M. (2018). A *Candida auris* Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *The New England journal of medicine*, 379(14), 1322–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714373>
- Fernandes, L., Ribeiro, R., Costa, R., Henriques, M., & Rodrigues, ME (2022). Los aceites esenciales como una buena arma contra la *Candida auris* resistente a los medicamentos. *Antibióticos (Basilea, Suiza)*, 11(7), 977. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070977>
- Forsberg, K., Woodworth, K., Maroya Walters, M., Berkow, E., Jackson, B., Chiller, T., Vallabhaneni, S. (2019). *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen, *Medical Mycology*, 57, (1), <https://doi.org/10.1093/mmy/myy054>
- François L. Mayer, Duncan Wilson & Bernhard H. (2013) *Candida albicans* pathogenicity mechanisms, *Virulence*, 4:2, 119-128, <https://doi.org/10.4161/viru.22913>
- Frías-De-León, M. G., Hernández-Castro, R., Vite-Garín, T., Arenas, R., Bonifaz, A., Castañón-Olivares, L., Acosta-Altamirano, G., & Martínez-Herrera, E. (2020). Antifungal Resistance in *Candida auris*: Molecular Determinants. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(9), 568. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090568>

- García, C. S., Palop, N. T., Bayona, J. V. M., García, M. M., Rodríguez, D. N., Álvarez, M. B., Serrano, M. D. R. G., & Cardona, C. G. (2020). *Candida auris*: descripción de un brote. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 38 Suppl 1, 39–44.  
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.007>
- García-Bustos, V., Cabanero-Navalon, M. D., Ruiz-Saurí, A., Ruiz-Gaitán, A. C., Salavert, M., Tormo, M. Á., & Pemán, J. (2021). What Do We Know about *Candida auris*? State of the Art, Knowledge Gaps, and Future Directions. *Microorganisms*, 9(10), 2177.  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9102177>
- Healey, K. R., Kordalewska, M., Jiménez Ortigosa, C., Singh, A., Berrío, I., Chowdhary, A., & Perlin, D. S. (2018). Limited *ERG11* Mutations Identified in Isolates of *Candida auris* Directly Contribute to Reduced Azole Susceptibility. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(10), e01427-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01427-18>
- Horton, M. V., Johnson, C. J., Kernien, J. F., Patel, T. D., Lam, B. C., Cheong, J., Meudt, J. J., Shanmuganayagam, D., Kalan, L. R., & Nett, J. E. (2020). *Candida auris* Forms High-Burden Biofilms in Skin Niche Conditions and on Porcine Skin. *mSphere*, 5(1), e00910-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00910-19>
- Horton, M.V & Nett, J.E. (2020). *Candida auris* Infection and Biofilm Formation: Going Beyond the Surface. *Curr Clin Micro Rpt* 7(3), 51–56.  
<https://doi.org/10.1007/s40588-020-00143-7>
- Hu, S., Zhu, F., Jiang, W., Wang, Y., Quan, Y., Zhang, G., Gu, F., & Yang, Y. (2021). Retrospective Analysis of the Clinical Characteristics of *Candida auris* Infection Worldwide From 2009 to 2020. *Frontiers in microbiology*, 12, 658329.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.658329>

Instituto Nacional de Salud de Colombia (2021). Boletín epidemiológico Semana

Epidemiológica 09 28 de febrero al 06 de marzo de 2021. *Minist Salud*. 9(1):67-67.

<https://www.ins.gov.co/buscador->

[eventos/BoletinEpidemiologico/2021\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_9.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_9.pdf)

Kahn, J. N., Garcia-Effron, G., Hsu, M. J., Park, S., Marr, K. A., & Perlin, D. S. (2007).

Acquired echinocandin resistance in a *Candida krusei* isolate due to modification of glucan synthase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(5), 1876–1878.

<https://doi.org/10.1128/AAC.00067-07>

Kojic, E. M., & Darouiche, R. O. (2004). Candida infections of medical devices. *Clinical*

*microbiology reviews*, 17(2), 255–267. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.2.255-267.2004>

Kordalewska, M., Zhao, Y., Lockhart, S. R., Chowdhary, A., Berrio, I., & Perlin, D. S. (2017).

Rapid and Accurate Molecular Identification of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogen *Candida auris*. *Journal of clinical microbiology*, 55(8), 2445–2452.

<https://doi.org/10.1128/JCM.00630-17>

Kristanc, L., Božič, B., Jokhadar, Š. Z., Dolenc, M. S., & Gomišček, G. (2019). The pore-

forming action of polyenes: From model membranes to living organisms. *Biochimica et biophysica acta. Biomembranes*, 1861(2), 418–430.

<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.11.006>

Kullberg, B. J & Arendrup, M. C. (2015). Invasive Candidiasis. *The New England Journal of*

*Medicine*, 373(15), 1445-1456. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399>

Lamers, M. M., Beumer, J., van der Vaart, J., Knoops, K., Puschhof, J., Breugem, T. I., Ravelli,

R. B. G., Paul van Schayck, J., Mykityn, A. Z., Duimel, H. Q., van Donselaar, E.,

Riesebosch, S., Kuijpers, H. J. H., Schipper, D., van de Wetering, W. J., de Graaf, M.,

- Koopmans, M., Cuppen, E., Peters, P. J., Haagmans, B. L., ... Clevers, H. (2020). SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 369(6499), 50–54.  
<https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
- Lee, W. G., Shin, J. H., Uh, Y., Kang, M. G., Kim, S. H., Park, K. H., & Jang, H. C. (2011). First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *Journal of clinical microbiology*, 49(9), 3139–3142. <https://doi.org/10.1128/JCM.00319-11>
- Magobo, R. E., Corcoran, C., Seetharam, S., & Govender, N. P. (2014). *Candida auris*-associated candidemia, South Africa. *Emerging infectious diseases*, 20(7), 1250–1251.  
<https://doi.org/10.3201/eid2007.131765>
- Martínez-Parada, I., Agudelo-Quintero, E., Prado-Molina, D. G., & Serna-Trejos, J. S. (2021). Situación actual de *Candida auris* en Colombia, 2021. *Anales de la Facultad de Medicina*, 82(3). <https://doi.org/10.15381/anales.v82i3.21089>
- Monday, L. M., Parraga Acosta, T., & Alangaden, G. (2021). T2Candida for the Diagnosis and Management of Invasive Candida Infections. *Journal of Fungi*, 7(3), 178.  
<https://doi.org/10.3390/jof7030178>
- Morales-López, S. E., Parra-Giraldo, C. M., Ceballos-Garzón, A., Martínez, H. P., Rodríguez, G. J., Álvarez-Moreno, C. A ...Rodríguez, J. Y. (2017). Invasive Infections with Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*, Colombia. *Emerging Infectious Diseases*, 23(1), 162-164.  
<https://doi.org/10.3201/eid2301.161497>
- Morris, M. I., & Villmann, M. (2006). Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 63(18), 1693–1703.  
<https://doi.org/10.2146/ajhp050464.p1>

Murdoch, D., & Plosker, G. L. (2004). Anidulafungin. *Drugs*, 64(19), 2249–2260.

<https://doi.org/10.2165/00003495-200464190-00011>

Nagy, F., Tóth, Z., Nyikos, F., Forgács, L., Jakab, Á., Borman, A. M., Majoros, L. & Kovács, R.

(2021). Interacción in vitro e in vivo de caspofungina con isavuconazol contra células planctónicas y biopelículas de *Candida auris*. *Micología médica*, 59(10), 1015–

1023. <https://doi.org/10.1093/mmy/myab032>

Nobile, C. J., & Johnson, A. D. (2015). *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annual review of microbiology*, 69, 71–92. [https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-](https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104330)

[104330](https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104330)

Ocara, M., Vieille, P., Carvajal, L., Cruz, R. (2018). Los Hongos en la salud y la enfermedad.

Parte I. *Bol.Micol*, 33(2), 01-09. <https://doi.org/10.22370/bolmicol.2018.33.2.1370>

Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. (2021).

*Actualización Epidemiológica: Brotes de Candida auris en servicios de atención a la salud en el contexto de la pandemia de COVID-19*. 6 de febrero de 2021, Washington,

D.C. OPS/OMS. [EpiUpdate-6February2021\\_spa.pdf \(paho.org\)](https://www.paho.org/es/epr/2021/02/06/epiupdate-6february2021-spa.pdf)

Ortiz-Roa, C., Valderrama-Rios, M. C., Sierra-Umaña, S. F., Rodríguez, J. Y., Muñetón-López,

G. A., Solórzano-Ramos, C. A., Escandón, P., Alvarez-Moreno, C. A., & Cortés, J. A.

(2023). Mortality Caused by *Candida auris* Bloodstream Infections in Comparison with

Other *Candida* Species, a Multicentre Retrospective Cohort. *Journal of fungi (Basel,*

*Switzerland)*, 9(7), 715. <https://doi.org/10.3390/jof9070715>

Ostrowsky, B., Greenko, J., Adams, E., Quinn, M., O'Brien, B., Chaturvedi, V., Berkow, E.,

Vallabhaneni, S., Forsberg, K., Chaturvedi, S., Lutterloh, E., & Blog, D. (2020).

*Candida auris* Isolates Resistant to Three Classes of Antifungal Medications. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(1), 6-9.

Plachouras, D., Lötsch, F., Kohlenberg, A., Monnet, D. L., & Candida auris survey collaborative group (2020). *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in the European Union and European Economic Area, January 2018 to May 2019. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(12), 2000240. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000240>

Quiles-Melero, I., García-Rodríguez, J. (2021). Antifúngicos de uso sistémico. *Revista Iberoamericana de Micología*, 38(2), 42-46 <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.004>

Quindós G. (2018). Epidemiología de las micosis invasoras: un paisaje en continuo cambio. *Revista Iberoamericana de Micologia*, 35(4), 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.002>

Quindós, G., Marcos-Arias, C., San-Millán, R., Mateo, E., & Eraso, E. (2018). The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. *International microbiology*, 21(3), 107–119. <https://doi.org/10.1007/s10123-018-0014-1>

Ramage, G., Martínez, J. P., & López-Ribot, J. L. (2006). *Candida* biofilms on implanted biomaterials: a clinically significant problem. *FEMS yeast research*, 6(7), 979–986. <https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2006.00117.x>

Rani, N., Sharma, A., & Singh, R. (2013). Imidazoles as promising scaffolds for antibacterial activity: a review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 13(12), 1812–1835. <https://doi.org/10.2174/13895575113136660091>

Rivas, A. M., & Cardona-Castro, N. (2009). Antimicóticos de uso sistémico: ¿Con que opciones terapéuticas contamos?. *CES Medicina*, 23(1), 61-76.

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=261121006007>

Romera, D., Aguilera-Correa, J. J., Gadea, I., Viñuela-Sandoval, L., García-Rodríguez, J., & Esteban, J. (2019). *Candida auris*: a comparison between planktonic and biofilm susceptibility to antifungal drugs. *Journal of medical microbiology*, 68(9), 1353–1358.

<https://doi.org/10.1099/jmm.0.001036>

Ruiz-Camps, I., & Cuenca-Estrella, M. (2009). Antifúngicos para uso sistémico. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(6), 353–362. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-antifungicos-uso-sistemico-S0213005X09002924>

Ryan, K. J., & Ray, C. G. (Ed.). (2017). *Sherris. Microbiología médica, 6e*. McGraw

Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2169&sectionid=162985092>

Sánchez, M., González, T., Ayora, T., Evangelista, Z., & Pacheco, N. (2017). ¿Qué son los microbios?. *Ciencia*, 68(2), 10-17.

[http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68\\_2/PDF/QueSonMicrobios.pdf](http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_2/PDF/QueSonMicrobios.pdf)

Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Abbasi, A. F., Prakash, S., Mangat, J., Hosein, Z., Haider, N., & Chan, J. (2022). *Candida auris*: An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection. *Infection & chemotherapy*, 54(2), 236–246.

<https://doi.org/10.3947/ic.2022.0008>

- Sardi, J.C.O., Silva, D. R., Mendes-Giannini, M. J., & Rosalen, P. L. (2018). *Candida auris*: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. *Microbial pathogenesis*, 125, 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.09.014>
- Sikora A, Hashmi MF, Zahra F. (2023). *Candida auris*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563297/>
- Spivak, E. S., & Hanson, K. E. (2018). *Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen. *Journal of clinical microbiology*, 56(2), e01588-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01588-17>
- Tsai, C. S., Lee, S. S., Chen, W. C., Tseng, C. H., Lee, N. Y., Chen, P. L., Li, M. C., Syue, L. S., Lo, C. L., Ko, W. C., & Hung, Y. P. (2023). COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of *Candida auris* infections. *Journal of microbiology, immunology, and infection*, 56(4), 672-679. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.12.002>
- Vaseghi, N., Sharifisooraki, J., Khodadadi, H., Nami, S., Safari, F., Ahangarkani, F., Meis, J. F., Badali, H., & Morovati, H. (2022). Global prevalence and subgroup analyses of coronavirus disease (COVID-19) associated *Candida auris* infections (CACa): A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*, 65(7), 683–703. <https://doi.org/10.1111/myc.13471>
- Vila, T., Sultan, A. S., Montelongo-Jauregui, D., & Jabra-Rizk, M. A. (2020). *Candida auris*: a fungus with identity crisis. *Pathogens and disease*, 78(4), ftaa034. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftaa034>
- Welsh, R. M., Bentz, M. L., Shams, A., Houston, H., Lyons, A., Rose, L. J., & Litvintseva, A. P. (2017). Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. *Journal of clinical microbiology*, 55(10), 2996–3005. <https://doi.org/10.1128/JCM.00921-17>

Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021). COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosensors & bioelectronics*, *172*, 112752.

<https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>