





# Candida auris:

## diagnóstico y resistencia

### *Candida auris: diagnosis and resistance*

 Irvin Ricardo Tubon Usca, PhD.<sup>1,2</sup>,  Aida Miranda Barros, MsC.<sup>3</sup>,  Ana Gabriela Pacha Jara, MsC.<sup>4</sup>,  Gabriela Liseth Vaca Altamirano, PhD.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Docente a tiempo completo. Universidad Técnica de Ambato, Dirección de Investigación y Desarrollo (DIDE). Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Docente a medio tiempo. Universidad Regional Autónoma de los Andes, Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Enfermería. Ambato, Ecuador.

<sup>3</sup>Docente a tiempo completo. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba, Ecuador.

<sup>4</sup>Docente a tiempo completo. Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico. Ambato, Ecuador.

<sup>5</sup>Docente a tiempo completo, Universidad Autónoma de los Andes, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Odontología. Ambato, Ecuador

Autor para correspondencia: Irvin Tubon, [irvintubon@gmail.com](mailto:irvintubon@gmail.com)

Received/Recibido: 12/28/2020 Accepted/Aceptado: 01/15/2021 Published/Publicado: 02/10/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4660368>

### Resumen

Las infecciones causadas por levaduras pertenecientes al género *Cándida*, se clasifican como candidiasis. Existen 150 especies, algunas forman parte del microbiota normal del ser humano y el 10% son responsables de infecciones en humanos. Una de las especies que genera mayor preocupación actualmente a nivel sanitario es la *Candida auris*, la cual a partir de su primer aislamiento en el año 2009 se ha ido difundiendo rápidamente por todo el mundo. Debido a su creciente multiresistencia a antifúngicos usados tradicionalmente se están estudiando combinaciones farmacológicas *in vitro* con el objetivo de encontrar nuevas herramientas terapéuticas. Sin embargo, sin una correcta identificación resulta inútil la búsqueda de opciones terapéuticas, por ende, se han desarrollado varios mecanismos de identificación que van desde el uso de mecanismos bioquímicos, medios de cultivo, espectroscopia de masas y técnicas moleculares.

Se espera que la presente revisión bibliográfica sirva como una base para el conocimiento, diagnóstico y prevención de este patógeno emergente sobre todo en el contexto actual de la pandemia.

**Palabras clave:** *Candida auris*, candidiasis, resistencia fúngica.

### Abstract

Infections caused by yeast belonging to the genus *Candida* are classified as candidiasis. There are 150 species, some are part of the normal human microbiota and 10% are responsible for infections in humans. One of the species that currently generates the greatest health concern is *Candida auris*, which since its first isolation in 2009 has been spreading rapidly throughout the world. Due to its increasing multi-resistance to traditionally used antifungals, drug combinations *in vitro* are being studied with the aim of finding new therapeutic tools. However, without correct identification, the search for therapeutic options is useless, therefore, several identification mechanisms have been developed, ranging from the use of biochemical techniques, culture media, mass spectroscopy and molecular techniques.

This review expect that be used as a base for the knowledge, diagnosis and prevention of this emerging pathogen, especially in the current context of the pandemic.

**keywords:** *Candida auris*, candidiasis, fungal resistance.

### Introducción

Las especies de *Cándida* son el hongo patógeno más común, que infecta a los seres humanos<sup>2</sup>. El agente etiológico más frecuente es *C. albicans*, sin embargo, en la actualidad la identificación de especies de *Cándida* no *albicans*, se han asociado con una mayor mortalidad y una mayor resistencia a los fármacos antifúngicos<sup>1</sup>.

Las especies de *Cándida* son la cuarta causa principal de infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo. Las infec-

ciones micóticas pueden ser superficiales no graves, hasta sistémicas y potencialmente mortales<sup>2</sup>, así como, las micosis invasivas que cobran la vida de más de 1,5 millones de pacientes en todo el mundo. Las infecciones invasivas afectan principalmente a individuos inmunodeprimidos, con VIH, pacientes trasplantados, pacientes hematológicos, oncológicos y los pacientes que requieren terapias invasivas<sup>3,4</sup>. La candidiasis invasiva se atribuye principalmente a cinco especies, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C.*

*Krusei*. Sin embargo, *C. auris* es un patógeno emergente que causa un grave problema de salud pública mundial, debido a su perfil de resistencia único a múltiples fármacos antimicóticos, a las altas tasas de mortalidad asociadas y a la falta de diagnósticos rápidos<sup>3,5</sup>.

En el año 2009, por primera vez se aisló *C. auris*, del conducto auditivo externo de un paciente hospitalizado en un hospital japonés<sup>1,6</sup> y desde entonces, se ha identificado en varias de partes del cuerpo<sup>7</sup>. En el año 2011, en Corea del Sur, se notificaron los tres primeros casos de infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo, causadas por el hongo<sup>8</sup>. Hoy en día, esta especie se asocia con el medio hospitalario, encontrándose en diferentes superficies hospitalarias, donde puede sobrevivir durante largos períodos<sup>9,10</sup>. Los diferentes estudios han demostrado su participación en candidemia y otras infecciones invasivas, relacionadas con una elevada tasa de mortalidad (66%) y comorbilidades asociadas<sup>6,11,12</sup>.

La *C. auris* es una levadura multirresistente, que se caracteriza, por su rápida aparición, alta transmisión dentro y entre hospitales, y sobre todo por su dificultad de ser tratada la cual se evidencia en la resistencia intrínseca que presentan a al menos un fármaco antifúngico como azoles (más del 90% de resistencia a fluconazol)<sup>13</sup>, polieno, flucitosina y las equinocandinas<sup>1,14-17</sup>. También presentan tolerancia a los antisépticos y desinfectantes<sup>12</sup>.

Se ha identificado *C. auris* en seis continentes diferentes y en 41 países como: Japón con (1 caso), Estados Unidos (771 casos), Canadá (19 casos), España (41 casos), Reino Unido (120 casos), Alemania (7 casos), Venezuela (18 casos), Colombia (40 casos), Panamá (9 casos), Kenia (45 casos), Sudáfrica (1249 casos), Omán (7 casos), Israel (6 casos), Kuwait (17 casos), Paquistán (18 casos), India (86 casos) y Corea del Sur (3 casos)<sup>12,18-20</sup>. La secuenciación del genoma completo de cepas de *C. auris*, aisladas en diferentes partes del mundo, ha determinado una profunda divergencia dentro de esta especie, demostrando que la propagación del hongo no comenzó en un solo lugar. Las cepas aisladas de *C. auris* han sido agrupadas en cuatro poblaciones principales, según su ubicación geográfica<sup>8,20</sup>. Los cuatro clados geográficos que se han identificado son: Asia meridional (clado I), Asia oriental (clado II), Sudáfrica (clado III) y Sudamérica (clado IV)<sup>20</sup>.

Se ha demostrado que la detección temprana de infecciones por *C. auris* es necesaria, sin embargo, los perfiles bioquímicos de *C. auris* difieren según la procedencia de la muestra y su identificación bioquímica convencional no es confiable, por su estrecha relación con *Candida lusitanae*, *Candida pseudohaemulonii*, *Candida duobushaemulonii* y *Candida haemulonii*<sup>8,19,21,22</sup>. Actualmente los nuevos métodos como MALDI - TOF MS y PCR facilitan su diagnóstico y permiten obtener resultados fiables. Sus tiempos de respuesta son más rápidos y se disminuye la probabilidad de confusión con otra especie similar, sin embargo, el costo y la habilidad involucrados en la adquisición y operación, respectivamente, siguen siendo un obstáculo para la mayoría de los laboratorios de microbiología de escasos recursos<sup>19</sup>.

## Métodos

Se realizó una investigación de tipo bibliográfica, documental, exploratoria y no experimental, cualitativa mediante una búsqueda de artículos científicos en bases de datos como: Pubmed, Scielo, Science Direct, Google Scholar y Scopus.

La estrategia de búsqueda se basó en utilizar términos como “*candida auris*”, “etiología cándida”, “tratamiento *candida auris*” y “*candida auris* en Latinoamérica” en un límite temporal de enero 2000 a junio de 2020.

Para los criterios de inclusión y exclusión se tomó en cuenta toda la literatura gris, es decir aquellos artículos que no tenían información científica relevante y que no se encuentre dentro del periodo de tiempo establecido.

En la búsqueda realizada se localizaron 120 artículos, de los cuales solo 69 fueron usados para esta investigación.

## Resultados

### Resistencia y opciones terapéuticas

*C. auris* es un organismo multirresistente a los fármacos antimicóticos más comunes como son los polienos (anfotericina B), equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina), y azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol)<sup>23,24</sup>. La resistencia a equinocandinas y azoles están asociadas con mutaciones específicas en los genes FKS1 y ERG11, los cuales son esenciales en la formación de la pared celular ya que son encargados de la producción de 1,3 beta-glucano sintasa y lanosterol 14  $\alpha$ -desmetilasa respectivamente. Se sugiere que una sobreexpresión genética sería la causa de resistencia a estos medicamentos. En el caso de la anfotericina B, por el momento no se tiene claro el mecanismo molecular de resistencia, sin embargo, un estudio reciente muestra una sobreexpresión en los genes ERG1, ERG2, ERG6 y ERG13 la cual podría explicar en parte este mecanismo<sup>1,9,25</sup>.

Preocupantemente, el aumento de la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC), frente a los antimicóticos, se ha presentado en varias regiones del mundo, aunque su resistencia se ha mostrado variable<sup>26</sup>. La India es el país que más casos de *C. auris* ha publicado entre abril y agosto de 2019<sup>1</sup>, en el sur se aislaron 11 cepas, de las cuales el 90% fueron resistentes a fluconazol y el 100% fue susceptible a la anfotericina B y la caspofungina<sup>27</sup>. De la misma manera, en el norte se realizaron 44 aislamientos, los mismos que, eran resistentes al fluconazol (90%), a las equinocandinas (2%) y a la anfotericina B (8%)<sup>28</sup>.

La Unión Europea también ha reportado resistencia frente a *C. auris*, y al igual que la India presenta altos índices de MIC frente al fluconazol. En España se realizaron 73 aislamientos y todos fueron resistentes al fluconazol (>64 mg/L)<sup>29</sup>. En Londres los aislamientos de *C. auris* mostraron un alto nivel de resistencia al fluconazol (MIC $\geq$ 256 mg/L), baja resistencia a las equinocandinas (MIC 0.06–0.25 mg/L), y susceptibilidad

variable a la anfotericina B (MIC 0.5–2 mg/L)<sup>23</sup>. Asimismo, el primer caso de *C. auris* reportado en Suiza, mostró una elevada resistencia frente al fluconazol (MIC 256 µg/mL), y baja susceptibilidad frente a voriconazol (MIC 4 µg/mL), anfotericina B (MIC 1 µg/mL), caspofungina (MIC 0.06 µg/mL), anidulafungina (MIC 0.12 µg/mL) y micafungina (MIC 0.06 µg/mL)<sup>30</sup>.

La llegada de *C. auris* a América Latina también ha evidenciado resistencia frente a medicamentos, y de la misma manera que los países ya mencionados anteriormente con altos MIC frente a fluconazol. En Venezuela los aislamientos encontrados fueron resistentes a los azoles, pero susceptibles a la anidulafungina y el 50% de las cepas exhibieron valores de MIC > 1 µg/mL a la anfotericina B<sup>31</sup>. Un caso reportado en Chile también mostró valores elevados de MIC > 64 µg/mL frente a fluconazol, para voriconazol e itraconazol de MIC 0,5 µg/mL, para anfotericina B de MIC 1 µg/mL y para caspofungina de MIC 0,5 µg/mL<sup>32</sup>. Por el contrario, en Panamá y Colombia se encontró tasas ligeramente más bajas de resistencia al fluconazol en comparación con la anfotericina B<sup>33</sup>. Por ahora las equinocandinas y la anfotericina B parece ser la mejor opción como tratamiento inicial, debido a sus bajos reportes de resistencia (7-9%)<sup>34,35</sup>, sin embargo, es recomendable realizar pruebas de susceptibilidad farmacológica antes de iniciar cualquier tratamiento. Por otro lado, existe evidencias que las terapias combinadas tienen buen efecto en contrarrestar la *C. auris*. Un estudio demostró que la interacción entre micafungina y voriconazol presentan una actividad sinérgica contra cepas de *C. auris* resistentes a múltiples fármacos<sup>36</sup>. Asimismo, se confirmó que la colistina en combinación con caspofungina presentan una fuerte sinergia, además, de no presentar antagonismo cuando se combina la colistina con micafungina<sup>37</sup>. Otro estudio evaluó que la combinación de sulfametoxazol-voriconazol mejoró la supervivencia de los nematodos infectados con *C. auris* en casi un 70%<sup>38</sup>. De igual manera la combinación de flucitosina con anfotericina B formó un sinergismo reduciendo los valores de MIC en 0.06-0.5 µg/mL<sup>39</sup>. Esta multiresistencia que presenta la *C. auris* genera altas tasas de mortalidad convirtiéndola en una amenaza a la salud pública, considerando la experiencia actual frente al brote de COVID-19 que ha puesto en evidencia la falta de infraestructura y personal sanitario que ha provocado pérdidas humanas y económicas, por lo que la investigación en terapias farmacológicas alternativas se convierte en una necesidad urgente.

### Contaminación hospitalaria

La contaminación a nivel hospitalario es bastante común, debido a que puede permanecer viable durante 28 días en las superficies de acero y plásticos, además, pueden sobrevivir como biopelículas<sup>40,41</sup>, por lo que es necesario realizar una limpieza y desinfección profunda de las habitaciones de los pacientes y el equipo móvil para reducir el riesgo de transmisión. Se ha visto que *C. auris* puede tolerar concentraciones apreciables de hipoclorito de sodio y ácido peracético<sup>42</sup> por lo que métodos alternativos de desinfección se vuelven necesarios. El uso de vaporización de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ha resultado efectivo para la desinfección, pero genera grandes gastos de tiempo y dinero. El gluconato de clorhexidina ha mostrado cierta efi-

cazia en estudios *in vitro*<sup>43</sup>. Así mismo, un estudio inicial *in vitro* muestra la destrucción de *C. auris* a las 6 horas de exposición al diclorhidrato de octenidina (TOC) (0,0005%) y a los 15 min a luz ultravioleta-C (UVC)<sup>40</sup>. Estos resultados podrían ayudar en la elección de un método de desinfección hospitalaria, sin embargo, es necesario mayor evidencia científica. En cuanto a las recomendaciones para el personal sanitario es esencial, para tener una protección máxima, después de un lavado de manos con agua y jabón, usar un desinfectante a base de alcohol<sup>21</sup>.

### Diagnóstico

La rápida, precisa y correcta identificación de *C. auris* son puntos claves en la atención médica de un paciente infectado, dado que antes del 2009 las muestras eran caracterizadas completamente de forma equivocada<sup>1</sup>. Dentro de los métodos utilizados en laboratorios convencionales se encuentran las tipificaciones bioquímicas, sin embargo, pueden dar resultados confusos en dependencia de la prueba utilizada<sup>44</sup>, principalmente esto se debe a que en su base de datos no se encuentra la los organismos que se buscan<sup>18</sup>, por ejemplo, *C. auris* puede ser reconocida como *C. sake*, *Rhodotorula glutinis* o *Saccharomyces cerevisiae* por API 20C AUX<sup>45</sup>, como *C. haemulonii* por BD Phoenix<sup>24</sup>, como *C. haemulonii* o *C. famata* por Vitek-2<sup>46,47</sup>, o como *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. guillermondii* o *C. parapsilosis* por MicroScan<sup>26,45,48</sup>.

La apariencia y el color de las colonias de *C. auris* en un medio de cultivo únicamente corrobora su identificación, pero no es un medio confiable. Las cepas forman colonias alargadas ovaladas, a veces forman agregados, de color blanco a crema en agar Sabouraud-dextrosa, mientras que en medios comerciales cromogénicos como CHROMagar Candida o Agar Cándida ID2 aparecen como beige, rosa, rosa pálido o púrpura pálido<sup>49</sup>. Crecen bien de 37 a 42 °C, puede asimilar N-acetilglucosamina, succinato y gluconato como fuentes de carbono, tiene la capacidad de fermentar glucosa y sacarosa, además, utiliza como fuentes de nitrógeno sulfato de amonio, cadaverina y L-lisina. Para ayudar a su diferenciación con otro tipo de levadura se puede inhibir su crecimiento con cicloheximida (0.1% –0.01%)<sup>50</sup>, asimismo, varios investigadores han establecido la incapacidad de *C. auris* para producir pseudohifas, tubo germinal, clamidoconidios y clamidosporas en agar de harina de maíz<sup>16,24</sup>.

Las colonias observadas en los medios de cultivo deben ser caracterizadas por métodos confiables, uno de los más usados es la espectrometría de masas (MALDI-TOF MS)<sup>51</sup>, que ha sido considerado recientemente como una tecnología conveniente en diferenciar *C. auris* de otras especies<sup>52-54</sup>. No obstante, las desventajas de su uso es que requiere de crecimiento aislado y depende de una base de datos de referencia para dar resultados precisos<sup>55</sup>. La FDA recientemente ha aprobado bases de datos que se pueden utilizar para identificar *C. auris* de forma óptima BRUKER MALDI Biotyper CA<sup>56,57</sup> y VITEK<sup>®</sup> MS<sup>47,58-60</sup>.

Los métodos moleculares utilizados para la identificación correcta y confiable de *C. auris*, se basan en la secuenciación de la región D1-D2 del ADNr 28s o la Región Transcrita

Interna (ITS) del ADNr. Hasta la actualidad, se han hecho varios estudios en los que ha resultado efectivo la utilización de PCR como método de identificación<sup>61-63</sup>. Asimismo, se han desarrollado ensayos de PCR multiplex dirigidos al gen ADNr para identificar *C. auris*, sin embargo, la extracción del ADN se realiza manualmente, lo que implica gastos de tiempo y mano de obra<sup>64</sup>. Otra técnica que se emplea para la identificación y diferenciación de *C. auris* es la PCR tetraplex de punto final, que al igual que el anterior método no es automatizado<sup>64</sup>. Leach y colaboradores desarrollaron y validaron un ensayo de PCR en tiempo real para la detección rápida y precisa de *C. auris*, esta técnica tiene ventajas en comparación con la PCR multiplex y PCR de punto final, por su automatización y por la obtención rápida de resultados (4 h después del procesamiento de la muestra)<sup>65</sup>. Asimismo, otro ensayo que resultó ser rápido y de alto rendimiento en comparación con otras técnicas, es cuando a la PCR en tiempo real se le acopló un instrumento (Roche MagNA Pure 96) para la extracción rápida de ADN<sup>48</sup>. Por otro lado, Sexton y colaboradores evaluaron un ensayo de resonancia magnética T2 para identificar *C. auris*, este ensayo resultó ser simple de operar y proporciona resultados rápidos (4-8 horas), además, no requiere pasos de extracción de ADN requerida por la PCR en tiempo real. Sin embargo, este método solo puede procesar 7 muestras simultáneamente, en contraste con PCR en tiempo real que puede dar resultados de alto rendimiento<sup>55,66</sup>. Para la elección de una técnica adecuada de PCR se recomienda tomar en consideración ciertos aspectos como la capacidad del equipo, su sensibilidad, especificidad, tipo de muestra, etc<sup>67</sup>. El panel GenMark ePlex Blood Culture Identification Fungal Pathogen (BCID-FP) es la primera prueba molecular aprobada por la FDA para la identificación de *C. auris*. Este es un ensayo basado en PCR, es rápido, preciso y fácil de usar, debido a que, trabaja totalmente de forma automatizada<sup>58,68,69</sup>.

Yamamoto y colaboradores emplearon una técnica de caracterización<sup>24</sup>, que se fundamentó en la amplificación isotérmica mediada por bucle específico para *C. auris* (LAMP). Mediante este método se puede diferenciar *C. auris* con otras especies similares con una especificidad del 100%. Sin embargo, hay que tener precauciones al momento de manipular el equipo de amplificación LAMP, porque, en el tubo de reacción se puede producir una contaminación considerable<sup>44,55</sup>. Es importante que los laboratorios clínicos de microbiología y salud pública tengan un diagnóstico óptimo para ayudar a prevenir brotes asociados a este organismo, y mejorar la supervivencia de la persona afectada, buscando terapias alternativas de manera temprana.

A continuación, en la Tabla 1 se resumen los métodos de diagnóstico que se emplean para identificar *C. auris*.

**Tabla 1. Métodos de diagnóstico para identificar *C. auris***

| MÉTODO                    | PRUEBA  |
|---------------------------|---|
| Identificación bioquímica | API 20C AUX                                       |
|                           | BD Phoenix  |
|                           | Vitek-2   |
|                           | MicroScan   |
| Medios de Cultivos        | Sabouraud-dextrosa                                |
|                           | CHROMagar Candida                                 |
|                           | Agar Cándida ID2                                  |
| Espectroscopia de masas   | MALDI-TOF MS                                      |
| Molecular                 | PCR en tiempo real                                |
|                           | PCR multiplex                                     |
|                           | T2 resonancia magnética                           |
|                           | Amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) |
|                           | Paneles ePlex BCID-FP                             |

## Discusión

Uno de los patógenos fúngicos que más comúnmente infectan a los seres humanos, debido a su capacidad de crecimiento en ambientes húmedos, es la *C. albicans*, sin embargo, actualmente existen registros de mortalidad y resistencia por especies no *Albicans*, lo que implican mayores gastos a nivel sanitario<sup>1</sup>.

Como se ha visto en la época actual la posibilidad de contagio por microorganismos es mucho más probable debido al creciente flujo migratorio. Si bien la *C. auris* no ha tenido una propagación tan preocupante como otros microorganismos, entre ellos el SARS-COV 2, resulta ser una amenaza para cualquier institución sanitaria ya que desde su aparición en el 2009 ya se tienen registros de contagios en 41 países entre ellos 2 países sudamericanos<sup>12,18,20</sup>. Su múltiple resistencia a antifúngicos comúnmente usados e incluso a desinfectantes a nivel hospitalario, provoca una alerta a ser tomada en consideración para evitar futuras consecuencias como las que se han vivido durante la actual situación de salud<sup>23,40</sup>. Además, por ser un microorganismo relativamente nuevo su identificación en el laboratorio representa un desafío para cualquier institución de salud y mucho más para aquellas en donde los recursos económicos son limitados. La identificación mediante técnicas comúnmente usadas en microbiología, como medios de cultivo selectivos, resultan ser insuficientes, por ende, se recomienda la utilización de metodologías más sofisticadas como el uso de RT-PCR siendo ideal que todo el proceso, incluso la obtención del ADN, sea realizado de forma automática<sup>52,66,68</sup>.

## Conclusión

El presente artículo buscó poner en evidencia las grandes implicaciones al sistema de salud pública que presenta un patógeno relativamente nuevo como es la *C. auris* sobre todo por su difícil identificación. Al momento, al saber de los autores, no existe un caso confirmado en literatura de este patógeno a nivel de nuestro país, por lo que el presente ar-

tículo espera servir como herramienta para el conocimiento, diagnóstico y prevención teniendo en consideración las debilidades que se han evidenciado en el sistema sanitario durante toda la pandemia.

## Referencias

1. Kordalewska M, Perlin DS. Identification of drug resistant candida auris. *Front Microbiol*. 2019;10(AUG).
2. Pineda-Murillo J, Cortés-Figueroa A Ángel, Uribarren-Berrueta T del NJ, Castañón-Olivares LR. Candidosis vaginal: Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos. *Rev Médica Risaralda* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 25];23(1):38–44. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0122-06672017000100009&script=sci\\_abstract&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0122-06672017000100009&script=sci_abstract&lng=es)
3. Eldesouky HE, Salama EA, Hazbun TR, Mayhoub AS, Seleem MN. Ospamifene displays broad-spectrum synergistic interactions with itraconazole through potent interference with fungal efflux activities. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2020 Oct 25];10(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62976-y>
4. Mohsin J, Weerakoon S, Ahmed S, Puts Y, Al Balushi Z, Meis JF, et al. A cluster of Candida Auris blood stream infections in a tertiary care hospital in Oman from 2016 to 2019. *Antibiotics* [Internet]. 2020 Sep 24 [cited 2020 Oct 25];9(10):1–11. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/10/638>
5. Lazo V, Hernández G, Méndez R. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Horiz Médico* [Internet]. 2018 Dec 31 [cited 2020 Oct 25];18(1):75–85. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2018000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
6. Vuichard-Gysin D, Sommerstein R, Martischang R, Harbarth S, Kuster SP, Senn L, et al. Candida auris - Recommendations on infection prevention and control measures in Switzerland. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2020 Sep 25 [cited 2020 Oct 25];150(39). Available from: <http://emh.ch/en/services/permissions.html>.
7. Mulet Bayona J V., Palop NT, García CS, Rodríguez PH, de Medrano VAL, Gómez CF, et al. Characteristics and management of candidaemia episodes in an established candida auris outbreak. *Antibiotics* [Internet]. 2020 Aug 30 [cited 2020 Oct 25];9(9):1–10. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/9/558>
8. Barantsevich NE, Vetokhina A V., Ayushinova NI, Orlova OE, Barantsevich EP. Candida auris Bloodstream Infections in Russia. *Antibiotics* [Internet]. 2020 Aug 30 [cited 2020 Oct 25];9(9):557. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/9/557>
9. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by Candida auris. *J Intensive Care*. 2018;6(1):1–13.
10. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by Candida auris. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Oct 25];49(9):3139–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511128/>
11. Sabino R, Veríssimo C, Pereira AA, Antunes F. Candida auris, an agent of hospital-associated outbreaks: Which challenging issues do we need to have in mind? [Internet]. Vol. 8, *Microorganisms*. MDPI AG; 2020 [cited 2020 Oct 25]. p. 181. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/2/181>
12. Kean R, Ramage G. Combined Antifungal Resistance and Biofilm Tolerance: the Global Threat of Candida auris. *mSphere* [Internet]. 2019 Jul 31 [cited 2020 Oct 25];4(4). Available from: <https://doi.org/10.1128/mSphere>
13. Chow NA, Muñoz JF, Gade L, Berkow EL, Li X, Welsh RM, et al. Tracing the evolutionary history and global expansion of candida auris using population genomic analyses. *MBio* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2020 Oct 25];11(2). Available from: <https://mbio.asm.org/content/11/2/e03364-19>
14. Chybowska AD, Childers DS, Farrer RA. Nine Things Genomics Can Tell Us About Candida auris [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Genetics*. Frontiers Media S.A.; 2020 [cited 2020 Oct 25]. p. 351. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
15. Tsay S, Welsh RM, Adams EH, Chow NA, Gade L, Berkow EL, et al. Notes from the Field: Ongoing Transmission of Candida auris in Health Care Facilities — United States, June 2016–May 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017 May 19 [cited 2020 Oct 25];66(19):514–5. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6619a7.htm>
16. Osei Sekyere J. Candida auris: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen*. 2018;7(4):1–29.
17. Shaban S, Patel M, Ahmad A. Improved efficacy of antifungal drugs in combination with monoterpene phenols against Candida auris. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2020 Oct 25];10(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58203-3>
18. Lockhart SR, Berkow EL, Chow N, Welsh RM. Candida auris for the Clinical Microbiology Laboratory: Not Your Grandfather's Candida Species. *Clin Microbiol Newsl*. 2017;39(13):99–103.
19. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Candida auris: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. Hogan DA, editor. *PLOS Pathog* [Internet]. 2017 May 18 [cited 2020 Oct 25];13(5):e1006290. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1006290>
20. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Candida auris: A fungus with identity crisis. *Pathog Dis* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Oct 25];78(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32643757/>
21. Kwon YJ, Shin JH, Byun SA, Choi MJ, Won EJ, Lee D, et al. Candida auris clinical isolates from South Korea: Identification, antifungal susceptibility, and genotyping. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Oct 25];57(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444790/>
22. Cendejas-Bueno E, Kolecka A, Alastruey-Izquierdo A, Theelen B, Groenewald M, Kostrzewa M, et al. Reclassification of the Candida haemulonii complex as Candida haemulonii (C. haemulonii group I), C. duobushaemulonii sp. nov. (C. haemulonii group II), and C. haemulonii var. vulnera var. nov.: Three multiresistant human pathogenic yeasts. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Oct 25];50(11):3641–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22844443/>
23. Sarma S, Upadhyay S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in Candida auris. *Infect Drug Resist*. 2017;10:155–65.
24. Iguchi S, Itakura Y, Yoshida A, Kamada K, Mizushima R, Arai Y, et al. Candida auris: A pathogen difficult to identify, treat, and eradicate and its characteristics in Japanese strains. *J Infect Chemother*. 2019;25(10):743–9.
25. Muñoz JF, Gade L, Chow NA, Loparev VN, Juieng P, Berkow EL, et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in Candida auris and related emerging species. *Nat Commun*. 2018;9(1):1–13.

26. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al. *Candida auris*: A review of the literature. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(1):1–18.
27. Ninan MM, Sahni RD, Chacko B, Balaji V, Michael JS. *Candida auris*: clinical profile, diagnostic challenge, and susceptibility pattern- an experience from a tertiary care centre in South India. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;
28. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: Role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(4):891–9.
29. Ruiz-Gaitán AC, Cantón E, Fernández-Rivero ME, Ramírez P, Pemán J. Outbreak of *Candida auris* in Spain: A comparison of antifungal activity by three methods with published data. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(5):541–6.
30. Riat A, Neofytos D, Coste A, Harbarth S, Bizzini A, Grandbastien B, et al. First case of *Candida auris* in Switzerland: discussion about preventive strategies. *Swiss Med Wkly.* 2018;148(April):w14622.
31. Calvo B, Melo ASA, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect.* 2016;73(4):369–74.
32. Moreno MV, Simian ME, Villarroel J, Fuenzalida LM, Yarad MF, Soto A, et al. Primer aislamiento de. 2018;767–73.
33. Araúz AB, Caceres DH, Santiago E, Armstrong P, Arosemena S, Ramos C, et al. Isolation of *Candida auris* from 9 patients in Central America: Importance of accurate diagnosis and susceptibility testing. *Mycoses.* 2018;61(1):44–7.
34. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? *J Hosp Infect.* 2016;94(3):209–12.
35. Dudiuk C, Berrio I, Leonardelli F, Morales-Lopez S, Theill L, Macedo D, et al. Antifungal activity and killing kinetics of anidulafungin, caspofungin and amphotericin B against *Candida auris*. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(8):2295–302.
36. *Candida R. crossm In Vitro Interactions of Echinocandins with Triazoles against Multidrug-.* 2017;61(11):1–5.
37. Bidaud AL, Djenontin E, Botterel F, Chowdhary A, Dannaoui E. Colistin interacts synergistically with echinocandins against *Candida auris*. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105901.
38. Eldesouky HE, Li X, Abutaleb NS, Mohammad H, Seleem MN. Synergistic interactions of sulfamethoxazole and azole antifungal drugs against emerging multidrug-resistant *Candida auris*. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(6):754–61.
39. Bidaud AL, Botterel F, Chowdhary A, Dannaoui E. In Vitro Antifungal Combination of Flucytosine with Amphotericin B, Voriconazole, or Micafungin against *Candida auris* Shows No Antagonism. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12).
40. Ponnachan P, Vinod V, Pullanhi U, Varma P, Singh S, Biswas R, et al. Antifungal activity of octenidine dihydrochloride and ultraviolet-C light against multidrug-resistant *Candida auris*. *J Hosp Infect.* 2019;102(1):120–4.
41. Short B, Brown J, Delaney C, Sherry L, Williams C, Ramage G, et al. *Candida auris* exhibits resilient biofilm characteristics in vitro: implications for environmental persistence. *J Hosp Infect.* 2019;103(1):92–6.
42. Kean R, Sherry L, Townsend E, McKloud E, Short B, Akinbobola A, et al. Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an in-vitro study. *J Hosp Infect.* 2018;98(4):433–6.
43. de Cássia Orlandi Sardi J, Silva DR, Soares Mendes-Giannini MJ, Rosalen PL. *Candida auris*: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. *Microb Pathog.* 2018;125:116–21.
44. Yamamoto M, Alshahni MM, Tamura T, Satoh K, Iguchi S, Kikuchi K, et al. Rapid detection of *Candida auris* based on loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):1–5.
45. Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, Durante M, Perkins R, et al. Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably identified in clinical microbiology laboratories? *J Clin Microbiol.* 2017;55(2):638–40.
46. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by vitek 2, CL. *J Clin Microbiol.* 2015;53(6):1823–30.
47. Morales-López SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez-Moreno CA, et al. Invasive infections with multidrug-resistant yeast *Candida auris*, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(1):162–4.
48. Ahmad A, Spencer JE, Lockhart SR, Singleton S, Petway DJ, Bagarozzi DA, et al. A high-throughput and rapid method for accurate identification of emerging multidrug-resistant *Candida auris*. *Mycoses.* 2019;62(6):513–8.
49. Ong CW, Chen SCA, Clark JE, Halliday CL, Kidd SE, Marriott DJ, et al. Diagnosis, management and prevention of *Candida auris* in hospitals: position statement of the Australasian Society for Infectious Diseases. *Intern Med J.* 2019;49(10):1229–43.
50. Mahmoudi S, Agha Kuchak Afshari S, Aghaei Gharehbolagh S, Mirhendi H, Makimura K. Methods for identification of *Candida auris*, the yeast of global public health concern: A review. *J Mycol Med.* 2019;29(2):174–9.
51. Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. *Clin Chem.* 2015;61(1):100–11.
52. Mass F, Ms SM, Library D. crossm Rapid , Accurate Identification of *Candida auris* by Using a. 2018;56(4):9–11.
53. Wattal C, Oberoi JK, Goel N, Raveendran R, Khanna S. Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for rapid identification of micro-organisms in the routine clinical microbiology laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(5):807–12.
54. Vatanshenassan M, Boekhout T, Meis JF, Berman J, Chowdhary A, Ben-Ami R, et al. *Candida auris* identification and rapid antifungal susceptibility testing against echinocandins by MALDI-TOF MS. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9(February):1–9.
55. Kordalewska M, Perlin DS. Molecular diagnostics in the times of surveillance for *Candida auris*. *J Fungi.* 2019;5(3):9–13.
56. Taufiq Rohman, S.Pd.I MP. □□No Title No Title. *Psikol Perkemb.* 2019;1–224.
57. Flaherty L. Department of health and human services. *J Emerg Nurs.* 2000;26(3):242–6.
58. Il N. Uwe Scherf -S for. 2014;10903.
59. Applicant E. 510 (k) Substantial equivalence determination decision

summary assay only template B . Purpose for Submission: C . Measurand: D . Type of Test : F. Proprietary and Established Names: xTAG™ Respiratory Viral Panel G. Regulatory Information: H. In. 510(83):1–8.

60. President V, Medical S. Vitek® Ms. 2013;
61. Kordalewska M, Zhao Y, Lockhart SR, Chowdhary A, Berrio I, Perlin DS. Rapid and accurate molecular identification of the emerging multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *J Clin Microbiol*. 2017;55(8):2445–52.
62. Ruiz-Gaitán AC, Fernández-Pereira J, Valentin E, Tormo-Mas MA, Eraso E, Pemán J, et al. Molecular identification of *Candida auris* by PCR amplification of species-specific GPI protein-encoding genes. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(7):812–8.
63. Theill L, Dudiuk C, Morales-Lopez S, Berrio I, Rodríguez JY, Marin A, et al. Single-tube classical PCR for *Candida auris* and *Candida haemulonii* identification. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(2):110–2.
64. Arastehfar A, Fang W, Badali H, Vaezi A, Jiang W, Liao W, et al. Low-cost tetraplex PCR for the global spreading multi-drug resistant fungus, *Candida auris* and its phylogenetic relatives. *Front Microbiol*. 2018;9(MAY):1–8.
65. Leach L, Zhu Y, Chaturvedi S. Development and Validation of a Real-Time PCR Assay for Rapid Detection of *Candida auris* from Surveillance Samples. *J Clin Microbiol*. 2018;56(2):1–7.
66. Sexton DJ, Bentz ML, Welsh RM, Litvintseva AP. Evaluation of a new T2 Magnetic Resonance assay for rapid detection of emergent fungal pathogen *Candida auris* on clinical skin swab samples. *Mycoses*. 2018;61(10):786–90.
67. Kidd SE, Chen SCA, Meyer W, Halliday CL. A New Age in Molecular Diagnostics for Invasive Fungal Disease: Are We Ready? *Front Microbiol*. 2020;10(January):1–20.
68. Zhang SX, Carroll KC, Lewis S, Totten M, Mead P, Samuel L, et al. Multi-center Evaluation of a PCR-based Digital Microfluidics and Electrochemical Detection System for the Rapid Identification of 15 Fungal Pathogens Directly from Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol*. 2020;58(5):1–9.
69. Huang TD, Melnik E, Bogaerts P, Evrard S, Glupczynski Y. Evaluation of the EpLex blood culture identification panels for detection of pathogens in bloodstream infections. *J Clin Microbiol*. 2019;57(2):1–11.



[www.revhipertension.com](http://www.revhipertension.com)  
[www.revdiabetes.com](http://www.revdiabetes.com)  
[www.revsindrome.com](http://www.revsindrome.com)  
[www.revistaavft.com](http://www.revistaavft.com)

#### Indices y Bases de Datos:

ZENODO, OPENAIRE, OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST