



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Emergencia mundial por la aparición de un
patógeno multirresistente: *C. auris***

Autor: Ángela Illera Bartolomé.

Fecha: Julio 2020.

Tutor: Rebeca María del Mar Alonso Monge.

ÍNDICE

*Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.*

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	2
OBJETIVOS.....	2
MATERIAL Y MÉTODOS	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.	3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
1. Epidemiología	5
1.1. Secuenciación del genoma completo (WGS) como herramienta epidemiológica ..	7
2. Identificación de <i>C. auris</i>	8
2.1. Cultivo y características fenotípicas.....	9
2.2 Métodos bioquímicos.	10
2.3. Métodos proteómicos: MALDI-TOF MS	10
2.4. Métodos moleculares.....	11
3. Resistencia antifúngica por <i>C. auris</i> y opciones terapéuticas.	12
3.1. Recomendaciones para el tratamiento de infecciones por <i>C. auris</i>	14
4. Prevención y control de la infección por <i>C. auris</i>	15
4.1. Principales medidas para la prevención de la transmisión de <i>C. auris</i> en el entorno sanitario.	16
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

RESUMEN

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

En poco más de una década desde su descubrimiento, la levadura multirresistente *C. auris* ha emergido a nivel global, suponiendo una seria amenaza en el entorno sanitario. Desde los primeros informes en 2009, se han reportado casos individuales o brotes en más de 20 países de los cinco continentes. El control de *C. auris* supone un gran desafío por varios motivos: ha sido identificado de manera errónea por los métodos de identificación de laboratorio convencionales, es resistente a distintas clases de antifúngicos, y debido a su capacidad de colonizar pacientes indefinidamente y a su persistencia en el entorno sanitario, puede propagarse fácilmente entre pacientes. Estas características que presenta *C. auris* la distinguen de la mayoría de las otras especies de *Candida*.

La epidemiología genómica ha identificado secuencias genéticas de aislamientos de *C. auris* agrupados en cuatro clados con transmisión clonal, separados geográficamente. Estos clados son genéticamente diferentes y están asociados con una resistencia diferencial a los fármacos antimicóticos.

Tanto las medidas de prevención como la notificación inmediata de los aislamientos de *C. auris* a los centros de control de infecciones y a las autoridades sanitarias, son esenciales para el control de la infección.

ABSTRACT

In just over a decade since its discovery, the multi-resistant yeast *C. auris* has emerged globally, supposing a serious threat to the healthcare environment. Since the first reports in 2009, individual cases or outbreaks have been reported in more than 20 countries on five continents. Control of *C. auris* is challenging for several reasons: it is often misidentified by conventional laboratory identification methods, it is resistant to multiple classes of antifungals, and due to its ability to colonize patients indefinitely and its persistence in the healthcare environment can easily spread between patients. These characteristics presented by *C. auris* distinguish it from most other *Candida* species.

Genomic epidemiology has identified genetic sequences of *C. auris* isolates grouped into four clonally transmitted clades, geographically separated. These clades are genetically different and are associated with differential resistance to antifungal drugs. Both preventive measures and immediate notification of *C. auris* isolates to infection control centers and health authorities are essential for infection control.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo de fin de grado fue realizar una revisión bibliográfica con el fin de proporcionar un informe actualizado y completo de la propagación global de *C. auris*, centrándolo en la epidemiología, los métodos de identificación, la resistencia antifúngica, las opciones terapéuticas y las medidas de prevención y control de la infección.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del presente trabajo se han consultado numerosos artículos y ensayos en inglés en las principales bases de datos de ámbito científico como PubMed, Google Académico, Medline, ScieLo y ScienceDirect. Se utilizaron palabras clave como: “Candida auris”, “Candidemia”, “Healthcare-associated”, “invasive fungal infection”, “Outbreak”, “epidemiology”, “Multidrug-resistance”, e “Infection control”.

También se consultaron páginas web de organizaciones sanitarias como WHO (World Health Organization) y CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

Las IAAS, también denominadas infecciones «nosocomiales» u «hospitalarias», son infecciones contraídas por un paciente durante su tratamiento en un hospital u otro centro sanitario y que dicho paciente no tenía ni estaba incubando en el momento de su ingreso (1).

Se pueden adquirir en cualquier tipo de entorno en el que el paciente reciba atención sanitaria, pudiendo manifestarse mientras está internado o después de que el paciente reciba el alta. Las infecciones nosocomiales representan una grave amenaza para preservar y garantizar la asistencia sanitaria básica a nivel mundial.

Las IAAS suponen la prolongación de las estancias hospitalarias, discapacidad a largo plazo, una mayor resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos, enormes costos adicionales para los sistemas de salud, y muertes innecesarias (1). Cada año, el tratamiento y la atención de cientos de millones de pacientes en todo el mundo se complica a causa de infecciones contraídas durante la asistencia médica.

Según la estimación notificada por la OMS, en todo momento, más de 1,4 millones de personas en el mundo contraen infecciones en el hospital. Se calcula que entre un 5% y un 10% de los pacientes hospitalizados en hospitales del mundo desarrollado contrae una o más infecciones nosocomiales. En los países en desarrollo, en cambio, el riesgo de infección relacionada con la atención sanitaria es de 2 a 20 veces mayor que en los países desarrollados (2).

Las infecciones causadas por *Candida spp* o candidiasis, que incluyen desde infecciones superficiales como la candidiasis oral y la vaginitis, hasta infecciones sistémicas y potencialmente mortales, conocidas como candidemias, es la causa más común de infección por hongos en todo el mundo (3).

Las candidiasis han aumentado paralelamente, y de forma progresiva en las últimas décadas, con el aumento de patologías tales como sida, trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos, internaciones prolongadas en unidades de cuidados intensivos, cirugías abdominales, tratamientos con antibióticos, corticoides, quimioterapia u otras drogas, etc. Son además una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes en estado crítico (4).

En los últimos años, la incidencia de la candidiasis nosocomial ha aumentado en todo el mundo, desde centros de atención terciaria, extendiéndose a hospitales comunitarios.

El progreso en medicina, con el avance de las tecnologías y la introducción de nuevas terapias, que ha permitido la supervivencia de más y más pacientes que sufren

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

enfermedades graves, ha traído un aumento del número de pacientes hospitalizados e inmunocomprometidos. Estos individuos son altamente susceptibles a las infecciones fúngicas nosocomiales causados por microorganismos como hongos que anteriormente se consideraban de baja virulencia o “no patógenos”. Las infecciones fúngicas en estos pacientes son a menudo graves, rápidamente progresivas y difíciles de diagnosticar o tratar (5).

En las últimas décadas se ha observado un incremento de las infecciones fúngicas invasoras ocasionadas por levaduras. Al año, a nivel mundial, se estiman unos 400.000 casos de candidemias, la mayoría de los casos se reportan en el mundo desarrollado (3). El número real de casos de infecciones hematológicas producidas por *Candida spp* se desconoce ante la falta de datos en todo el mundo. Además, el hecho de que las micosis invasoras no sean consideradas enfermedades de declaración obligatoria impide conocer las cifras reales de morbilidad causadas por estas infecciones en cada país y dificulta el esclarecimiento de muchos de los factores y variables que influyen en su prevalencia (6).

Las infecciones por *Candida* en el torrente sanguíneo son un problema de salud pública importante, al presentar una alta mortalidad, especialmente porque se asocia a un estado inmunitario deficiente de los pacientes que las padecen (5). Estas infecciones sistémicas se asocian comúnmente con una respuesta inmunitaria inadecuada, a veces con una producción anormal de IgA. Esto permite la invasión de las barreras de defensa del organismo, en proporción a la magnitud de colonización (7).

El género *Candida* comprende una serie de levaduras fenotípicamente similares pero genéticamente divergentes (8).

Candida albicans, que causa aproximadamente la mitad de los cuadros clínicos de infecciones en el torrente sanguíneo, sigue siendo la especie de *Candida* más frecuentemente aislada en el entorno clínico. *C. albicans* ha sido históricamente considerada la especie más patógena del género *Candida*. Se ha observado una tendencia preocupante en cuanto a la resistencia de esta especie al fluconazol (FLU), el fármaco antifúngico estándar de elección en muchos países, ya que es comúnmente susceptible a éste. Además, se observa un cambio en cuanto al número de especies de *Candida* que han aumentado la resistencia a azoles como el fluconazol, y a los antifúngicos de reciente introducción conocidos como equinocandinas. Varias especies de *Candida no albicans*, como *C. Tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parasilopsis*, han ido ganando importancia epidemiológica, tanto por su aumento en frecuencia como por la mayor resistencia que han ido desarrollando ante los fármacos antifúngicos. Son además patógenos bien reconocidos en diferentes ubicaciones geográficas por provocar cuadros de candidemia (3).

La aparición de un mayor número de aislamientos resistentes a diversos antifúngicos hace imprescindible una identificación rápida de estos microorganismos para dar el tratamiento antimicótico adecuado.

En 2009, una nueva especie resistente al fluconazol y con susceptibilidad marcadamente variable a otros azoles, anfotericina B y equinocandinas, *Candida auris*, fue identificada en Asia oriental y ya ha sido aislada en los cinco continentes.

Se trata de una levadura multirresistente emergente, de aparición reciente, que ha surgido como un patógeno nosocomial a nivel global.

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

C. auris difiere notablemente de las especies de *Cándida* patógenas comunes. En entornos sanitarios, *C. auris* se comporta más como un microorganismo multirresistente (MDRO), como *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina* (MRSA) o *Enterobacteria resistente a los carbapenémicos* (CRE), que como otras especies de *Candida*. Además, a diferencia de otras infecciones por *Candida*, que generalmente se cree que son el resultado de la autoinfección de la microbiota del huésped, *C. auris* puede transmitirse directamente entre pacientes. Por tanto, desde la perspectiva de control de infecciones, se comporta más como una “super bacteria” que como cualquier otro hongo de su género. Esto supone la implementación de medidas específicas de control de la infección muy parecidas a las utilizadas para el control de MRSA Y CRE, que difieren de las precauciones que se deben tomar para la mayoría de especies de *Candida* que no requieren precauciones basadas en la transmisión (8).

Los brotes independientes y simultáneos de *C. auris* se están convirtiendo en una preocupación importante para la comunidad científica y sanitaria. Además, la identificación errónea de laboratorio y los perfiles resistentes a múltiples fármacos, raramente observados para otras especies de *Candida no albicans*, resultan en una erradicación difícil y en fallas terapéuticas frecuentes. *C. auris* constituye actualmente una amenaza emergente para la salud mundial y plantea desafíos para el diagnóstico de laboratorio, el tratamiento y la prevención de infecciones (14).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Epidemiología

Candida auris fue descrita por primera vez en 2009 a partir de un exudado de oído de un paciente hospitalizado en un hospital geriátrico de Tokio (Japón), con secuenciación de ADN ribosomal (ADNr) y análisis bioquímicos que indican la identificación de una nueva especie de *Candida* (9). Fue colocado taxonómicamente como un pariente cercano al complejo *Candida haemulonii*. El nombre que se le dio a la levadura hace referencia a la palabra latina «auris» (oído, oreja) (10).

Posteriormente se aisló de 15 pacientes de 5 hospitales en Corea los cuales presentaban otitis media. Dos años después, en 2011, un informe de Corea del Sur describió 3 infecciones del torrente sanguíneo causadas por *C. auris*, estableciendo que esta nueva especie era capaz de causar infecciones invasivas, resaltando la persistencia de candidemia a pesar de que los pacientes recibían tratamiento con fluconazol y anfotericina B (9,10). Desde entonces, se han notificado casos de infecciones por *C. auris* en varios países de todo el mundo, entre ellos la India, Sudáfrica, Kuwait, Malasia, el Reino Unido, Pakistán, Kenya, Noruega, Alemania, Omán, España, Israel, Venezuela, Colombia, Panamá, Brasil, los Estados Unidos y Canadá (9). La mayoría de los casos fueron infecciones sistémicas y asociadas con el ámbito sanitario.

C. auris ha causado una "pandemia sigilosa", que emerge en todo el mundo (Figura 1) y ahora se registra en todos los continentes excepto en la Antártida. Sin embargo,

se cree que *C. auris* fue identificado erróneamente como *C. haemulonii* en varias ocasiones, lo que sugiere que *C. auris* probablemente ha estado circulando como un patógeno humano antes de 2009 (11).

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.

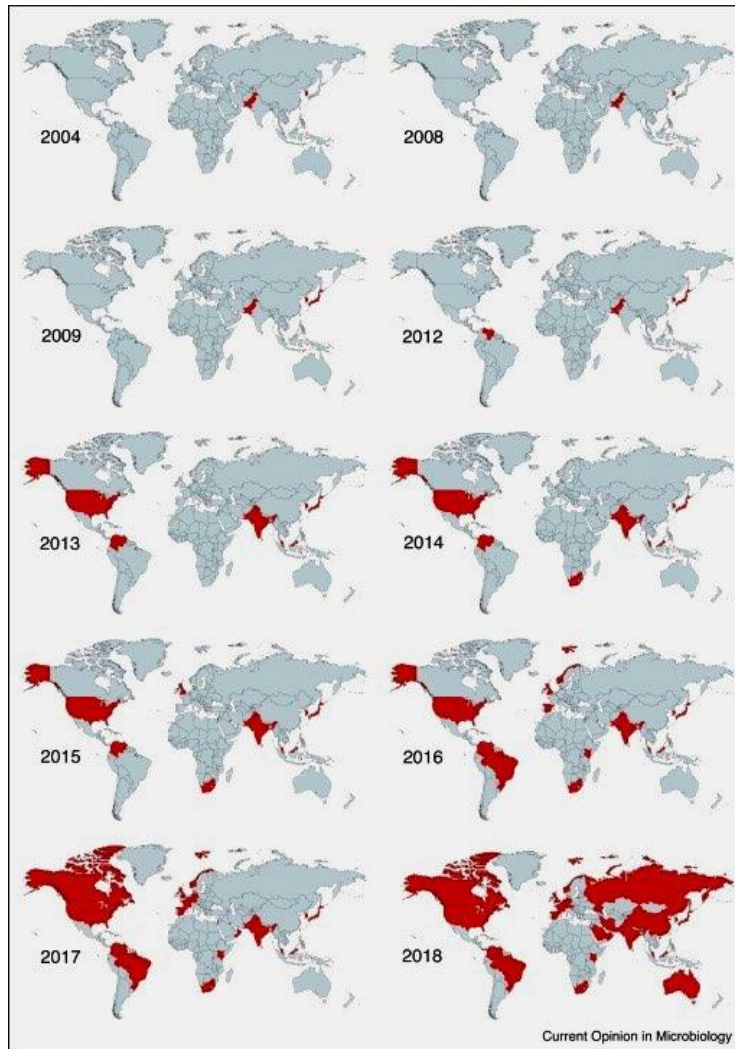


Figura 1: Cronología que muestra la creciente detección mundial de *C. auris* (11).

Los centros para el control y la prevención de enfermedades de los Estados Unidos continúan mapeando nuevos informes de casos y transmisión a nivel mundial. Con el propósito de investigar si *C. auris* surgió en los últimos tiempos o había sido identificado erróneamente en el pasado, se llevó a cabo una revisión de >15.000 aislamientos de *Candida spp* depositados en el repositorio internacional SENTRY (11). El Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY es uno de los programas de vigilancia antimicrobiana más longevo, que monitorea patógenos en todo el mundo y los cambios en los patrones de resistencia a lo largo del tiempo. El diseño del estudio actual recoge aislamientos clínicos bajo los siguientes objetivos: torrente sanguíneo, piel y tejidos blandos, respiratorio, tracto urinario, patógenos de pacientes hospitalizados con neumonía, infecciones fúngicas intraabdominales e invasivas (12). SENTRY comenzó a catalogar los aislamientos de *Candida* en 2004, pero sólo 4 cultivos de *C. auris* previamente identificados erróneamente fueron encontrados en la búsqueda, lo que implica que este patógeno ha surgido recientemente (11).

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

Los aislamientos clínicos de *C. auris* se han obtenido de una variedad de tipos de muestras, incluyendo fluidos corporales normalmente estériles, secciones respiratorias, orina, bilis, tejidos, heridas e hisopos mucocutáneos. La infección del torrente sanguíneo es la infección invasiva más comúnmente observada, con tasas de mortalidad en el hospital reportadas del 30 al 60%. Los casos han implicado principalmente pacientes con patologías subyacentes y una exposición significativa a la atención médica, con una infección que suele ocurrir semanas después del ingreso hospitalario (9).

A partir de 2016, los CDC, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) y la Salud Pública de Inglaterra, entre otros, publicaron una serie de alertas para informar a médicos, laboratorios, profesionales de la prevención de infecciones y funcionarios de salud pública sobre la amenaza sanitaria emergente que representaba *C. auris* y para solicitar que todos los casos se notificaran a los departamentos de salud locales, estatales o nacionales (11).

El desconcertante y creciente ritmo de los informes de *C. auris* de regiones geográficas globales separadas plantea preguntas sobre cómo *C. auris* surgió tan rápidamente en todo el mundo. ¿Surgió el organismo en un lugar y se extendió al resto del mundo? ¿Surgió independientemente en estas diferentes regiones? Para responder a estas preguntas, los micólogos recurrieron a la secuenciación del genoma completo (WGS) (8).

1.1. Secuenciación del genoma completo (WGS) como herramienta epidemiológica

WGS de aislamientos de todo el mundo reveló algunos resultados notables e impactantes. Las secuencias genéticas de aislamientos de *C. auris* permite agruparlos en cuatro clados (I-IV) con transmisión clonal, separados geográficamente: Asia meridional (clado I), Sudáfrica (clado III), Sudamérica (clado IV) y Asia oriental (clado II) (Figura 2) (11). El clado de Asia oriental parece infectar el oído solamente, mientras que los otros clados son conocidos por causar infecciones invasivas, transmisión nosocomial y brotes de atención médica.

Parece haber mutaciones específicas de resistencia a los fármacos en el gen *ERG11* (objetivo de los fármacos antifúngicos azoles) en los siguientes clados geográficos: F126T en Sudáfrica, Y132F en América del Sur, y Y132F o K143R en Asia Meridional. Recientemente se ha demostrado que la aparición de las mutaciones Y132F y K143R aumenta la resistencia al fluconazol en *C. auris*. No parece haber ninguna mutación de resistencia antifúngica en *ERG11* asociada con el clado de Asia Oriental, que coincide con la mayor tasa de susceptibilidad observada en los aislamientos de este clado (11).

Los clados difieren en decenas de miles de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), mientras que los aislamientos dentro de un clado están altamente relacionados y difieren solo en unos pocos cientos de SNP o menos. El genoma de *C. auris* consta de aproximadamente 12,5 millones de pares de bases, por lo tanto, una diferencia de unos pocos cientos de SNPs dentro de un clado indica que los aislamientos son casi clonales. Hasta la fecha, estos cuatro clados han permanecido discretos, y todos los

aislamientos secuenciados después de la evaluación inicial se han agrupado en uno de los cuatro clados. Este hallazgo inusual sugiere que *C. auris* surgió de forma independiente y casi simultánea en al menos cuatro ubicaciones geográficas (8).

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.

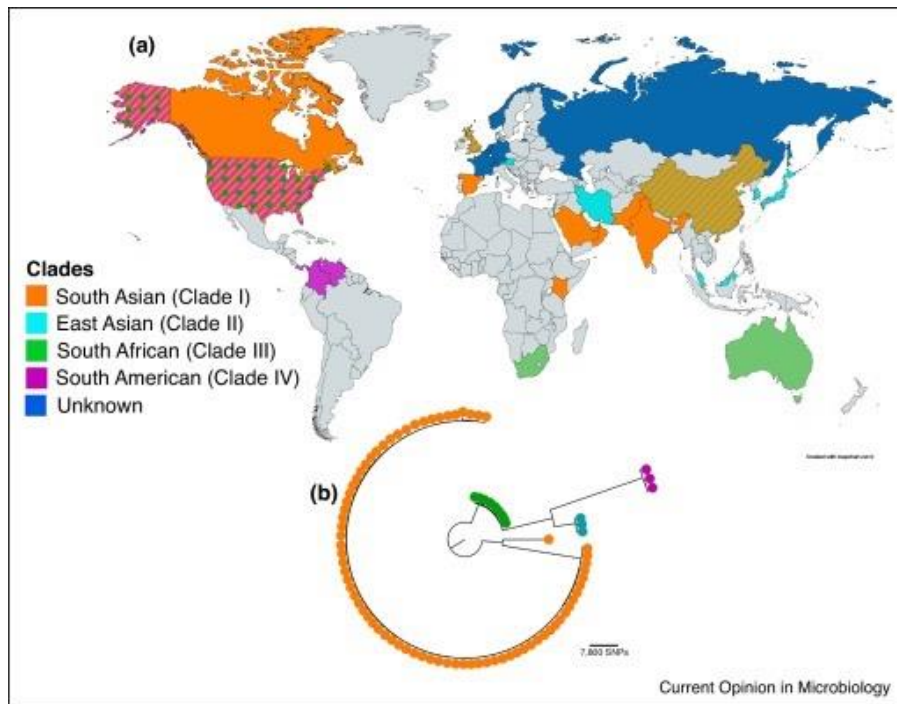


Figura 2: a) Distribución global de clados de *C. auris* (hasta el 28 de febrero de 2019). b) Filogenia que muestra la relación entre clados de *C. auris* (11).

Las razones de esta aparición simultánea no se conocen. Las hipótesis han incluido tasas crecientes de uso de antimicóticos a nivel mundial, reservorios animales y cambios ambientales. La caracterización epidemiológica inicial de los casos de *C. auris* encontró que muchos pacientes con infección por *C. auris* habían estado recibiendo medicamentos antimicóticos en el momento en que se aisló *C. auris*, lo que sugiere que la presión del medicamento podría haber resultado en la aparición de este organismo resistente, al menos dentro de la atención médica (8).

Aún no se ha identificado un reservorio animal o ambiental para *C. auris*. Sin embargo, se han aislado especies de *Candida* estrechamente relacionadas de varias fuentes animales, alimentarias y ambientales, incluidos peces, raíces de yuca y agua de mar (8).

La prevalencia real y la epidemiología de *C. auris* siguen siendo inciertas. Una de las causas puede ser la subestimación de su aislamiento debido a la falta de herramientas precisas de diagnóstico para la identificación de esta especie (8).

2. Identificación de *C. auris*.

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades encontró que más de una cuarta parte de los países de la Unión Europea/Espacio Económico

Europeo no tenían las capacidades de laboratorio necesarias para identificar *C. auris* (8).

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

2.1. Cultivo y características fenotípicas.

Las características macroscópicas de *C. auris* pueden ayudar en la identificación, pero no proporcionarán información suficiente para la diferenciación definitiva de *C. auris* de otras especies de *Candida* (13)

En los medios de cultivo fúngicos estándar, como el agar dextrosa Saboraud, *C. auris* aparece como colonias de color blanco a crema, con un borde liso (14) (Figura 3) (13). El crecimiento de *C. auris* puede ocurrir a 30°C; sin embargo, se observa un desarrollo óptimo entre 37° y 40°. Microscópicamente, *C. auris* tiene 2 características morfológicas celulares; algunas cepas forman agregados de células, mientras que otras tienen células individuales. Al igual que *Candida glabrata*, *C. auris* generalmente no forma pseudohifas en agar de harina de maíz, aunque se han informado de la formación de pseudohifas rudimentarias e hifas verdaderas bajo ciertas condiciones de crecimiento (14). En el medio de cultivo cromogénico CHROMagar Candida (Figura 4 y Figura 5) (13), *Candida* forma colonias blancas, rosadas, rojas o moradas (13).

Aunque la morfología celular se usa tradicionalmente para la identificación de muchas especies de levaduras, *C. auris* no puede identificarse solo por la morfología, y debe desalentarse la diferenciación basada solo en características fenotípicas (14).



Figura 3: Cultivo de *C. auris* en medio de cultivo agar dextrosa Saboraud (13).



Figura 4: Cultivo de *C. auris* en CHROMagar Candida el en que se muestra que la variación del color de la colonia puede estar presente en un solo clon puro (13).



Figura 5: Cultivo mixto de *Candida glabrata* (púrpura), *Candida tropicalis* (azul marino) y *Candida auris* (blanco, en un círculo rojo) en CHROMagar Candida (13).

2.2 Métodos bioquímicos.

Es evidente, a partir de varios estudios publicados recientemente, que *C. auris* en los laboratorios de microbiología de rutina sigue siendo un patógeno inadvertido, ya que el 90% de los aislamientos caracterizados por sistemas comerciales de identificación bioquímica están mal identificados principalmente debido a la falta de la levadura en sus bases de datos (3). Son numerosos los sistemas bioquímicos en los laboratorios de microbiología, enumerados en la Tabla 1(15), que pueden identificar de manera errónea *C. auris* (13).

Método de identificación	Organismo mal identificado
VITEK 2 YST	<i>Candida haemulonii</i> <i>Candida duobushaemulonii</i>
API 20C	<i>Rhodotorula glutinis</i> (color rojo característico no presente) <i>Candida sake</i>
BD Phoenix yeast ID panel	<i>Candida haemulonii</i> <i>Candida catenulata</i>
Microscan	<i>Candida famata</i> <i>Candida guilliermondii</i> * <i>Candida lusitaniae</i>
RapID YEAST PLUS	<i>Candida parapsilosis</i> *

Tabla 1: Identificaciones erróneas comunes basadas en el método de identificación utilizado (15)

Esta tabla se basa en el conocimiento actual sobre la identificación errónea de *C. auris*, por tanto, puede cambiar a medida que se investiga más sobre la identificación errónea de esta levadura (13).

* *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* y *C. parapsilosis* generalmente producen pseudohifas en agar de harina de maíz. Si las hifas o pseudohifas no están presentes en el agar de harina de maíz, esto debería generar sospechas de *C. auris* ya que *C. auris* generalmente no produce hifas o pseudohifas. Sin embargo, algunos aislamientos de *C. auris* han formado hifas o pseudohifas. Por lo tanto, sería prudente considerar cualquier aislado de *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* y *C. parapsilosis* identificado en MicroScan o cualquier aislado de *C. parapsilosis* identificado en RapID Yeast Plus como posible aislado de *C. auris* y reenviarlos para su posterior identificación (13).

Los usuarios de métodos bioquímicos para identificar levaduras deben estar al tanto de las actualizaciones en las bases de datos del sistema que pueden permitir una identificación más precisa de *C. auris* (14).

2.3. Métodos proteómicos: MALDI-TOF MS

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

Los métodos proteómicos como MALDI-TOF MS (Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry), pueden identificar *C. auris* de forma rápida y precisa con un rendimiento sustancialmente mejor que los sistemas fenotípicos. Las 2 plataformas MALDI-TOF más utilizadas en los laboratorios de microbiología clínica son Bruker BioTyper (Bruker Daltonics, Billerica, Massachusetts) y Vitek MS (bioMérieux). Para MALDI-TOF MS, la proteína se extrae primero de un aislado de interés en cultivo puro y se aplica a una placa o portaobjetos objetivo. Luego, MALDI-TOF MS genera un perfil espectral de la proteína y compara el perfil con una base de datos de referencia, identificando el aislado al nivel de género y especie (14).

El método utilizado para extraer proteínas del organismo, junto con la base de datos de identificación utilizada, afecta la calidad de la identificación. Al igual que con los métodos bioquímicos, la calidad de la base de datos de referencia afecta directamente la precisión de identificación de MALDI-TOF MS. En general, tanto los sistemas Bruker como Vitek MS tienen la capacidad de identificar con precisión *C. auris* utilizando las bases de datos espectrales de uso exclusivo de investigación suministradas con cada instrumento (14).

En este momento, solo el sistema Bruker contiene *C. auris* en la base de datos espectrales aprobada por la FDA (Food and Drug Administration). Por lo tanto, si un laboratorio quiere usar Vitek MS para identificar los aislamientos de *C. auris*, se debe usar una base de datos de uso exclusivo de investigación que incluya espectros de referencia para *C. auris* (9). También es posible que un laboratorio, utilizando los protocolos de un fabricante, cree su propia base de datos personalizada (16).

Además de estas opciones de base de datos, los CDC, en colaboración con Bruker, ofrecen una herramienta en línea, MicrobeNet, para proporcionar una clasificación precisa de *C. auris* al nivel de especie (17).

Es una base de datos en línea que contiene información sobre más de 2,400 microbios que causan enfermedades raras, como bacterias y hongos. MicrobeNet permite que de forma gratuita los laboratorios clínicos y de salud pública en cualquier parte del mundo comparen los resultados de sus pruebas de diagnóstico con la colección única de patógenos de los CDC, y en consecuencia puedan tomar la decisión correcta más rápido (18).

2.4. Métodos moleculares

Las técnicas moleculares han mejorado considerablemente el diagnóstico de agentes causales de enfermedades infecciosas, especialmente cuando el agente causal es difícil de cultivar e identificar (19).

C. auris se pudo identificar correctamente mediante la secuenciación de espaciadores transcritos internos completos (ITS) o la gran región subunidad-D1-D2 del ADN ribosómico (ADNr). Sin embargo, como la secuenciación del ADN es un método costoso, lleva mucho tiempo, y no está disponible en todos los laboratorios de diagnóstico, su aplicabilidad puede ser limitada (20).

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

Para llenar este vacío, muchos grupos de investigación han desarrollado diversos métodos de base molecular, con diferentes formatos y aplicaciones, para la identificación de *C. auris*, independientes de secuenciación (19,20).

Si se validan adecuadamente, pueden entregar el resultado del diagnóstico en varias horas, ya que el ADN puede aislarse directamente de la muestra del paciente sin la necesidad de obtener una colonia. Además, se pueden introducir en lugares donde MALDI-TOF MS o el equipo de secuenciación no es asequible debido a restricciones financieras (19).

Seleccionar el método más apropiado puede ser difícil. Un factor importante a este respecto son los requisitos instrumentales y el costo de cada prueba (20).

Entre estos métodos destacan la reacción en cadena de la polimerasa, conocida como PCR por sus siglas en inglés (polymerase chain reaction) y la PCR en tiempo real, qPCR. Con estos métodos es posible generar de miles a millones de copias de una sección particular de ADN a partir de una cantidad muy pequeña de ADN (21).

La principal diferencia entre la PCR y la qPCR es que la PCR es una técnica cualitativa, mientras que la qPCR es una técnica cuantitativa. La PCR permite leer el resultado como "presencia o ausencia". En cambio, en qPCR se cuantifica la cantidad de ADN amplificado en cada ciclo. Además, la PCR convencional lleva más tiempo ya que utiliza electroforesis en gel para analizar los productos de PCR amplificados. En contraste, la qPCR consume menos tiempo ya que puede detectar amplificaciones durante las primeras fases de la reacción (22). La qPCR sin embargo, a pesar de ser altamente sensible y estar validada con éxito para la detección directa de *C. auris* en muestras clínicas y ambientales, sus mayores costos y necesidades de dispositivos más sofisticados en comparación con la PCR convencional están limitando su aplicabilidad en países con recursos limitados (20).

3. Resistencia antifúngica por *C. auris* y opciones terapéuticas.

Una de las características más preocupantes de *C. auris* es su susceptibilidad reducida a los azoles, polienos y, en algunos casos, a las equinocandinas. Esta característica limita severamente las opciones de tratamiento antimicótico para pacientes infectados (14).

Los triazoles, incluido el fluconazol, son una terapia importante para las infecciones por *Candida*. Los primeros informes de susceptibilidad para *C. auris* sugirieron que el organismo podría ser intrínsecamente resistente al fluconazol, ya que casi todos los aislamientos tempranos evaluados mostraron MIC elevadas de fluconazol (14).

Un estudio de 350 aislamientos indios mostró 315 (90%) con MIC de fluconazol mayores de 16 µg/ml (23). Sin embargo, un estudio posterior de *C. auris* mostró que los aislamientos de otras ubicaciones geográficas tenían MIC de fluconazol de 2 a 8 µg/ml, similares a los de *C. glabrata*, lo que sugiere que la resistencia a los azoles en *C. auris* se adquiere y no es intrínseca (17).

Los azoles interrumpen el crecimiento de las células de *Candida* al inhibir la vía de la síntesis de los esteroides de la célula, específicamente mediante la interacción con la enzima desmetilasa 14- α , que se necesita para convertir los precursores de ergosterol

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

como el lanosterol en ergosterol. Esta enzima está codificada por el gen *ERG11*. El ergosterol es un componente esencial de la membrana celular fúngica, y la inhibición de la biosíntesis de ergosterol conduce a la acumulación de esteroides metilados tóxicos, deteniendo el crecimiento celular (14).

Se han descrito mutaciones específicas en el gen *ERG11*, objetivo de los antifúngicos azoles para *C. auris*, lo que conduce a una estructura proteica alterada, afinidad de unión a azol reducida y aumento de las MIC de azol (14). Las mutaciones específicas de *ERG11* observadas hasta la fecha en *C. auris* están asociadas con clados geográficos como se mencionó anteriormente en el apartado 1.1 “secuenciación del genoma completo (WGS) como herramienta epidemiológica”.

C. auris puede exhibir una susceptibilidad reducida a otros triazoles antifúngicos, incluidos voriconazol, posaconazol, itraconazol e isavuconazol, pero la mayoría de los aislamientos tienen valores de MIC relativamente bajos (14).

La susceptibilidad variable es exhibida por los aislamientos de *C. auris* al polieno anfotericina B. Nuevamente, la susceptibilidad a este agente antifúngico se define geográficamente y puede verse afectada cuando los casos se importan de múltiples ubicaciones geográficas (24). La mayoría de los aislamientos de la India tienen MIC de menos de 2 µg / mL, pero hasta el 64% de los aislamientos en un estudio colombiano tenían MICs de anfotericina B mayores de 1 µg/ ml (14). Los mecanismos que definen la resistencia a la anfotericina B en *C. auris* aún no están definidos y están mal definidos para otras especies de *Candida* (14).

Las equinocandinas se usan como terapia de primera línea para *C. auris*, a la espera de los resultados de la prueba de susceptibilidad antifúngica, a menos que el paciente sea un bebé menor de 2 meses de edad, en cuyo caso se recomienda la anfotericina B desoxicolato.

Se ha documentado el desarrollo de resistencia a las equinocandinas (MIC >1 µg/ml para la caspofungina) en aislamientos de *C. auris* recuperados de pacientes en múltiples áreas geográficas que fueron tratados inicialmente con una equinocandina. Las equinocandinas actúan dirigiéndose a la β-glucano sintasa específica de hongos, que sintetiza un polímero importante de la pared celular. La mutación de las subunidades Fks de la glucano sintasa disminuye la susceptibilidad de los hongos a las equinocandinas.

Los aislamientos de *C. auris* con MIC de equinocandina elevada albergan la mutación S639F en la posición equivalente a la bien caracterizada región S645 de *FKS1* (14).

Todos los aislamientos de *C. auris* deben someterse a pruebas de susceptibilidad antimicótica de acuerdo con las pautas de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Actualmente no hay valores de corte establecidos para la susceptibilidad de *C. auris* a los antifúngicos. Sin embargo, se han establecido valores de corte tentativos. Los valores de corte no son un punto de corte clínico, y los aislamientos con MIC por debajo del valor de corte no deben informarse como susceptibles, ni los aislamientos con MIC por encima del valor de corte deben considerarse resistentes (14).

La información a continuación (tabla 2) debe considerarse como una guía general y no como puntos de corte definitivos para la resistencia.

Se debe tener en cuenta que el hallazgo de MIC elevada para un medicamento antimicótico no necesariamente debe impedir su uso, especialmente si el uso de otros medicamentos antimicóticos para el paciente ha sido ineficaz.

Agente antifúngico	Valores de corte de MIC tentativos µg /mL	Observaciones
Fluconazol	≥32	Los aislamientos con MICs > 32 µg /ml presentan mutaciones de resistencia en el gen <i>ERG11</i>
Voriconazol y otros triazoles de 2ª generación	NA	CDC sugiere el uso de fluconazol como sustituto de los azoles de segunda generación
Anfotericina B	≥2	
Anidulafungina	≥ 4	
Caspofungina	≥ 2	
Micafungina	≥ 4	

Tabla 2: Valores de corte tentativos para *C. auris* (25).

Abreviaciones: CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; MIC, concentración mínima inhibitoria; NA, no aplicable.

3.1. Recomendaciones para el tratamiento de infecciones por *C. auris*

Adultos y niños ≥ 2 meses de edad.

Según los datos limitados disponibles hasta la fecha, se recomienda un tratamiento inicial con un medicamento de equinocandina a la dosis que se detalla a continuación para el tratamiento de las infecciones por *C. auris* (24).

Equinocandina	Dosis en adultos	Dosis pediátrica
Anidulafungina	dosis de carga 200 mg IV, luego 100 mg IV al día	No aprobada para su uso en niños
Caspofungina	dosis de carga 70 mg IV, luego 50 mg IV al día	dosis de carga 70 mg / m ² /día IV, luego 50 mg / m ² /día IV (basado en el área de superficie corporal)
Micafungina	100 mg IV al día	2 mg / kg / día IV con opción de aumentar a 4 mg / kg / día IV en niños de 40 kg

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de infecciones por *C. auris* en adultos y niños \geq 2 meses de edad.

El cambio a una anfotericina B liposomal (5mg / kg/ día) podría considerarse si el paciente no responde clínicamente al tratamiento con equinocandina o tiene fungemia persistente durante > 5 días (24).

Recién nacidos y lactantes <2 meses de edad

El tratamiento inicial de elección para este grupo de edad es la anfotericina B desoxicolato, 1 mg / kg/ día. Si no responde al desoxicolato de anfotericina B, se puede considerar la anfotericina B liposomal, 5 mg / kg / día (24).

En circunstancias excepcionales, donde la afectación del sistema nervioso central se ha descartado definitivamente, puede considerarse el uso de equinocandinas con precaución en las siguientes dosis (24):

Equinocandina	Dosis neonatal
Caspofungina	25 mg /m ² / día IV (basado en el área de superficie corporal)
Micafungina	10mg / kg / día IV

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento de infecciones por *C. auris* en recién nacidos y lactantes <2 meses de edad.

Cabe señalar que para los casos de *C. auris*, el tratamiento está indicado solo si hay enfermedad clínica o si el organismo está aislado de un sitio estéril. No se recomienda el tratamiento cuando *C. auris* se identifica en una infección no invasiva o si el paciente no presenta signos clínicos de infección.

4. Prevención y control de la infección por *C. auris*

Las especies del género *Candida* no han sido previamente consideradas microorganismos para los cuales fueran necesarias precauciones de contacto. Sin embargo, existe una gran evidencia de que *C. auris* se pueda transmitir de persona a persona en las instalaciones sanitarias. Por lo tanto, es imprescindible que sea

identificado con precisión por el laboratorio para que los procedimientos de control de infecciones puedan implementarse (26).

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

4.1. Principales medidas para la prevención de la transmisión de *C. auris* en el entorno sanitario.

1. Higiene de manos:

La higiene de manos se considera la principal medida para prevenir infecciones nosocomiales y evitar la diseminación de microorganismos multirresistentes.

Al atender a pacientes con *C. auris*, el personal sanitario debe seguir las prácticas estándar de higiene de manos. El desinfectante de manos a base de alcohol es eficaz contra *C. auris* y es el método de elección para limpiar las manos cuando no están visiblemente sucias. Si las manos están visiblemente sucias se deben lavar con agua y jabón. El uso de guantes no sustituye la higiene de las manos (26,27).

2. Limpieza y desinfección del entorno de atención al paciente (limpieza diaria y terminal):

En entornos de atención médica *C. auris* se ha recuperado de colchones, camas, sillas, mesas, suelos, paredes, alféizares, monitores de equipos y teclados y encimeras. *C. auris* también se ha identificado en equipos móviles que se comparten entre pacientes, como sondas de temperatura, manguitos de presión arterial, máquinas de ultrasonido y carros. Varios informes han demostrado que *C. auris* puede persistir de 7 a 14 días en superficies como el acero, la cerámica y el plástico. Existe cierta evidencia de que *C. auris* puede entrar en un estado viable y no cultivable de hasta 4 semanas en algunas superficies (26).

Los compuestos que utilizan únicamente amonio cuaternario, que son los desinfectantes más comunes utilizados en entornos de atención médica, podrían no lograr la reducción logarítmica deseada contra *C. auris* y, por lo tanto, no se recomienda su uso. Muchos desinfectantes a base de cloro y peróxígeno parecen ser efectivos contra *C. auris* y han mostrado reducciones importantes en las superficies. Otros productos desinfectantes que han demostrado lograr reducciones sustanciales en *C. auris* son los compuestos de amonio cuaternario con alcohol. Los dispositivos móviles de luz ultravioleta, de longitud de onda corta, también son efectivos para reducir la carga biológica de *C. auris* fundamentalmente. Además, los tiempos de exposición son menores que los requeridos para Clostridioides como *Clostridium difficile* (26).

3. Medidas de aislamiento:

Las medidas de prevención basadas en la transmisión para *C. auris* son similares a las de microorganismos multirresistentes (MDRO). En la mayoría de los casos, las instalaciones que tratan a pacientes con otros MDRO también pueden atender a pacientes con *C. auris*.

Los pacientes deben ser ubicados en una sola habitación siempre que sea posible. Cuando las habitaciones individuales no están disponibles, los pacientes con los mismos MDRO pueden estar alojados juntos en la misma habitación. Sin embargo,

dado que los pacientes son a menudo colonizados por diferentes patógenos resistentes, la asignación de habitaciones por MDRO puede no ser factible (26,27).

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

En circunstancias en las que los pacientes colonizados con *C. auris* u otros MDROs deban compartir habitación, las instalaciones deben implementar estrategias para ayudar a minimizar la transmisión entre compañeros de habitación. Estas estrategias incluyen (26):

- Mantener una separación espacial de al menos un metro entre compañeros de habitación.
- Uso de cortinas para limitar el contacto directo entre pacientes.
- Limpieza y desinfección de cualquier equipo reutilizable compartido.
- Limpieza y desinfección de superficies ambientales con mayor frecuencia.
- Cambio de los EPI (equipos de protección individual) y realización de la higiene de manos cada vez que se atiende a un paciente diferente.

Si hay varios pacientes con *C. auris* en el mismo centro hospitalario, se debe considerar la posibilidad de agruparlos en una unidad (incluso si están en habitaciones individuales) para disminuir el movimiento directo del personal sanitario y del equipo de los infectados con *C. auris* de los que no. Las instalaciones también podrían considerar la agrupación del personal sanitario que proporciona la atención más regular a estos pacientes durante un turno (26).

4. Comunicación entre centros de atención sanitaria sobre el estado de colonización o infección por *C. auris* del paciente cuando es transferido a otro centro de salud:

Al transferir un paciente con colonización o infección por *C. auris* a otro centro de salud, hay que asegurarse de notificar al centro receptor el estado de colonización o infección por *C. auris* del paciente, así como las medidas recomendadas para la prevención de la infección (26, 28).

5. Notificación a salud pública:

Los profesionales de la salud deben contactar con las autoridades sanitarias si sospechan de un caso de *C. auris*. Así mismo, se debe comunicar cuando el microorganismo ha sido identificado en el país (26,28).

6. Métodos de cribado para la detección de nuevos casos:

Los centros de salud deben tener en cuenta una serie de factores a la hora de decidir qué pacientes han estado expuestos a *C. auris*. Los pacientes que tienen prioridad para el cribado son los compañeros de habitación del paciente con infección por *C. auris*. Se deben también examinar a los compañeros de habitación incluso si fueron dados de alta. También se deben de realizar pruebas de diagnóstico a personal sanitario que haya estado en contacto directo con pacientes infectados (26).

Los pacientes con infección o colonización por *C. auris* recién identificados podrían haber sido colonizados durante meses antes de la detección del microorganismo. Por tanto, también es importante tener en cuenta las exposiciones y contactos previos del paciente al diseñar una estrategia de cribado (26).

CONCLUSIONES

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

1. *C. auris* ha provocado un cambio de paradigma en la forma en que pensamos sobre el género *Candida*. La facilidad de transmisión directa entre pacientes, la capacidad para persistir en el ambiente y las altas tasas de resistencia a múltiples fármacos son diferentes a las de otras especies de *Candida* patógenas.
2. Su aparición es un recordatorio de que el género *Candida* incluye especies con características muy diferentes. Saber que una infección invasiva es causada por el género *Candida* ya no es suficiente; el nombre de la especie es importante debido a los diferentes patrones de susceptibilidad a los fármacos antimicóticos.
3. La detección de aislamientos clonales de *C. auris* en múltiples continentes simultáneamente, con distintos mecanismos geográficos de resistencia antifúngica, plantea cuatro eventos de emergencia independientes y la posible necesidad de identificación de *C. auris* no solo a nivel de especie, sino también de la identificación específica del clado, si las características de resistencia antifúngica de los clados continúan divergiendo.
4. El surgimiento de *C. auris* ha dejado claro la necesidad de un antifúngico más amplio dada la resistencia observada en las tres clases principales de antifúngicos sistémicos.
5. El desarrollo de herramientas de identificación rápidas y económicas es fundamental para controlar, prevenir y establecer un diagnóstico temprano de este patógeno.

BIBLIOGRAFÍA

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

1. World Health Organization. The burden of health care-associated infection worldwide. Available from: https://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/es/
2. Pittet D, Donaldson L. Clean Care is Safer Care: a worldwide priority. *Lancet*. 2005;366(9493):1246-7.
3. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog*. 2017; 13:5.
4. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by. *J Intensive Care*. 2018; 6:69.
5. Low CY, Rotstein C. Emerging fungal infections in immunocompromised patients. *F1000 Med Rep*. 2011; 3:14.
6. Quindós G. [Epidemiology of invasive mycoses: A landscape in continuous change]. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(4):171-8.
7. Mathur S, Koistinen J, Kyong CU, Horger EO, Virella G, Fudenberg HH. Antibodies to *Candida albicans* in IgA-deficient humans. *J Infect Dis*. 1977;136(3):436-8.
8. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow EL, Jackson B, Chiller T, et al. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol*. 2019;57(1):1-12.
9. Spivak ES, Hanson KE. *Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen. *J Clin Microbiol*. 2018;56(2).
10. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):134-40.
11. Rhodes J, Fisher MC. Global epidemiology of emerging *Candida auris*. *Curr Opin Microbiol*. 2019; 52:84-9.
12. SENTRY. Antimicrobial Surveillance Program. Available from: <https://www.jmilabs.com/sentry-surveillance-program/>
13. Centers for Disease Control and Prevention. Identification of *C. auris*. Page last reviewed: October 16, 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/recommendations.html>
14. Hata DJ, Humphries R, Lockhart SR, Committee CoAPM: An Emerging Yeast Pathogen Posing Distinct Challenges for Laboratory Diagnostics, Treatment, and Infection Prevention. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(1):107-14.
15. Marie H. Wilson, BSN, BS, RN, CIC, and Cheryl Hammer, BSN, RN, CIC, LSSYB. *Candida auris*: Nurses' response to an emerging threat. *American Nurse Today*. 2019;14(1)
16. Bao JR, Master RN, Azad KN, Schwab DA, Clark RB, Jones RS, et al. Rapid, Accurate Identification of *Candida auris* by Using a Novel Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) Database (Library). *J Clin Microbiol*. 2018;56(4).
17. Lockhart SR, Berkow EL, Chow N, Welsh RM. for the clinical microbiology laboratory: Not your grandfather's *Candida* species. *Clin Microbiol Newsl*. 2017;39(13):99-103.
18. Centers for Disease Control and Prevention. MicrobeNet. Page last reviewed: December 20, 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/microbenet/index.html>

Este
trab
ajo
tiene
una
final
idad
doce
nte.
La
Fac
ulta
d de
Far
maci
a y
el/la
Tuto
r/a
no
se
hace
n
resp
onsa
bles
de la
infor
maci
ón
cont
enid
a en
el
mis
mo.

19. Kordalewska M, Perlin DS. Identification of Drug Resistant. *Front Microbiol.* 2019; 10:1918.
20. 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.
21. yourgenome. Last updated on 25 January 2016. Available from: <https://www.yourgenome.org/facts/what-is-pcr-polymerase-chain-reaction>
22. Enzo. What are the differences between PCR, RT-PCR, qPCR, and RT-qPCR? March 2017. Available from: <https://www.enzolifesciences.com/science-center/technotes/2017/march/what-are-the-differences-between-pcr-rt-pcr-qpcr-and-rt-qpcr?/>
23. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1794-801.
24. Chow NA, Gade L, Tsay SV, Forsberg K, Greenko JA, Southwick KL, et al. Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant *Candida auris* in the USA: a molecular epidemiological survey. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(12):1377-84.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Antifungal Susceptibility Testing and Interpretation. Page last reviewed: January 2, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>
26. Centers for Disease Control and Prevention. Infection Prevention and Control for *Candida auris*. Page last reviewed: January 28, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html#transmission>
27. GOV. UK. *Candida auris*: infection control in community care settings. Public Health England. Published 10 August 2017. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/candida-auris-infection-control-in-community-care-settings>.
28. European centre for disease prevention and control. *Candida auris* in health care settings-Europe. Published 19 december 2016. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Candida-in-healthcare-settings_19-Dec-2016.pdf