

***Candida auris*. Una levadura patógena de emergencia exponencial**

***Candida auris*. An exponential emerging yeast pathogen**

M^a Teresa Cutuli de Simón

Académica Correspondiente de la Sección de Veterinaria de la Real Academia de Doctores de España
mtcutuli@vet.ucm.es>

RESUMEN

Candida auris (*C. auris*), es un patógeno emergente a nivel mundial que está provocando desconcertantes y exponenciales episodios de graves infecciones en humanos. Esta especie fúngica se caracteriza por su elevada virulencia, alta capacidad de expansión, gran potencial de resistencia a los tratamientos y considerable facultad para persistir en el ambiente. Sin duda estas significativas propiedades, unidas a la posibilidad de una identificación errónea mediante métodos de laboratorio convencionales, han dificultado su manejo clínico, con el resultado de altas tasas de mortalidad. Es evidente que, una respuesta científico-clínica sólida, que implique diagnósticos rápidos y fiables, desarrollo de nuevos medicamentos antifúngicos, protocolización de intervenciones rápidas e implementación de sistemas de prevención y control, resulta primordial para reducir la propagación de infecciones por esta especie fúngica. En este artículo se intenta destacar algunos de los aspectos importantes de esta notable especie, que se comporta como un patógeno emergente mundial.

PALABRAS CLAVE: *Candida auris*, identificación, factores de patogenicidad, resistencia antifúngica, tratamiento, control y prevención.

ABSTRACT

Candida auris is a global emerging pathogen that is causing puzzlingly and simultaneously exponential human infection episodes. This fungal species exhibits features like high virulence, raise spread, elevated resistance to treatment and considerable environmental persistence capacity. Undoubtedly these significant proprieties and misidentification by conventional laboratory identification systems has complicated clinical management, resulting in elevated mortality rates. It is clear that a scientific-clinic robust response, involving the establishment of rapid and reliable diagnostics, the development of new antifungal medicines, the protocolization of rapid interventions and the implementation of prevention and control systems, are paramount to reducing the infections spread by this fungal species. In this article we present a brief overview that tries to high light some of the important aspects of this remarkable species, which behaves like a global emerging pathogen.

KEYWORDS: *Candida auris*, identification, pathogeny factors, antifungal resistance, treatment, control and prevention.

INTRODUCCIÓN

Los patógenos fúngicos son a menudo subestimados a pesar de que representan una importante amenaza para la salud^{1,2,3}. De entre ellos, destaca el género *Candida* sp. que es la causa más común de enfermedad fúngica en humanos y encuadra aproximadamente 200 especies diferentes, varias de ellas forman parte del microbioma normal de la piel y de diferentes mucosas (cavidad oral, tracto gastrointestinal o vagina); sin embargo, en ciertas condiciones predisponentes pueden invadir órganos y tejidos del hospedador, ocasionando patologías que van desde mínimamente sintomáticas a sepsis fulminantes^{4,5,6}. Aproximadamente el 80% de las candidiasis son producidas por la especie *C. albicans*, aunque también presentan significación médica otras especies de *Candida* tales como *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, y *C. dubliniensis*^{7,8,9,10}.

Ahora bien, en el paradigma de las candidiasis se ha producido un importante cambio debido a la aparición de la especie *Candida auris* como patógeno emergente a nivel mundial. Dicha especie se caracteriza, por ser un patógeno altamente virulento que causa infecciones con altas tasas de mortalidad, por su gran potencial de transmisión entre individuos y entornos contaminados, por su facultad para evadir las opciones terapéuticas actuales, por ser propenso a la identificación errónea por los métodos convencionales y por su considerable capacidad de supervivencia en el medio ambiente (figura 1)^{11,12,13,14,15,16,17}.

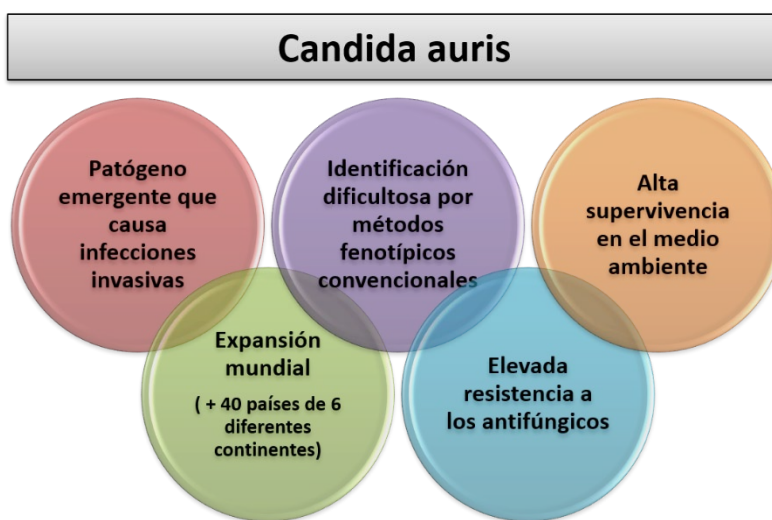


Fig. 1.- *Candida auris*: principales características que le hacen ser patógeno emergente.

Candida auris (*auris*, del latín oído u oreja) fue aislada e identificada por primera vez en Japón en el año 2009, a partir de una muestra recogida de la secreción de una paciente de 70 años con infección del conducto auricular externo¹⁸. Pasaron tres años hasta que en 2011 se describieran, concretamente en diferentes hospitales de Corea del Sur, los tres primeros

casos de fungemia a partir de los hemocultivos correspondientes a un varón de 74 años y a dos pacientes pediátricos¹⁹. Desde entonces se ha aislado e identificado en seis continentes como un agente que ocasiona infecciones nosocomiales graves. Según el último informe (Febrero 2021) de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades en Estados Unidos (CDC, USA), se han comunicado casos de *C. auris* a nivel mundial en más de 40 países (Figura 2): Australia, Bangladesh, Brasil, Canadá, China, Colombia, Francia, Alemania, Guatemala, India, Israel, Japón, Kenia, Kuwait, Líbano, Malasia, Méjico, Países Bajos, Omán, Pakistán, Panamá, Perú, Qatar, Rusia, Arabia Saudita, Singapur, Sudáfrica, Corea del Sur, España, Sudán, Suiza, Reino Unido, Estados Unidos y Venezuela, destacando que, en algunos de ellos se han documentado casos de *C. auris* en más de un hospital²⁰.



Fig. 2.-Mapa epidemiológico global de países donde se ha notificado *Candida auris*, 15 febrero de 2021. Fuente del contenido: USA Centre for Diseases Control and Prevention CDC. Fungal diseases: *Candida auris*: Tracking *C. auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html>. Última entrada 15 de diciembre de 2021. Material disponible en el sitio web de la agencia sin cargo alguno.

Con respecto al continente europeo, el primer brote de *C. auris* se informó en 2016 con 72 casos acaecidos en el Royal Brompton Hospital, un hospital cardiorráquico de Londres^{21,22}. En España se describieron por primera vez en 2017, en el hospital La Fe de Valencia, cuatro casos de fungemia en pacientes adultos de la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos, identificados tras el análisis de un total de 8 muestras (dos por paciente) obtenidas a partir de hemocultivos y de punta de catéter²³. Más actualmente, el grupo colaborativo para *C. auris* del Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) ha publicado en

2020 que, entre enero de 2018 y mayo de 2019 se notificaron 349 casos de *Candida auris* en la Unión Europea/Espacio Económico Europeo* (* En el momento de escribir la publicación, el Reino Unido formaba parte de la Unión Europea), de los cuales, 324 (92,8%) fueron adquiridos localmente, 19 (5,4%) se consideraron importados por tener antecedentes de hospitalización en un país con casos notificados, y 6 (1,7%) de lugar de adquisición desconocido²⁴.

Los primeros análisis genéticos realizados en diferentes cepas aisladas en el mundo, revelaron una profunda divergencia filogenética dentro de la especie *C. auris*, e identificaron cuatro poblaciones genéticas (clados) correspondientes a zonas geográficas distintas: clado I (Asia meridional), clado II (Asia oriental), clado III (Sudáfrica) y clado IV (Sudamérica)^{25,26,27}. No obstante, la secuenciación genómica de un aislado de *C. auris* recuperado de un paciente en Irán indicó un quinto clado genéticamente distinto de los cuatro clados existentes (clado V), por lo que actualmente se considera la existencia de cinco clados^{28,29}. Por otro lado, las secuencias genéticas han demostrado que los clados difieren grandemente en relación a la presencia de miles de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), mientras que dentro de un mismo clado, los aislados están altamente relacionados, lo que indica que dentro de cada clado las cepas son casi clonales. Todos estos inusuales hallazgos, sugieren que *C. auris* surgió de forma independiente y simultánea en al menos cuatro ubicaciones geográficas; así mismo, se ha evidenciado la estrecha relación genética de los casos vinculados epidemiológicamente y demostrado la adquisición de infecciones durante los viajes, a menudo asociadas con estancias hospitalarias en otros países^{30,31,32,33,34}.

1.- IDENTIFICACIÓN EN LABORATORIOS CLÍNICOS

Mientras que el aislamiento de *C. auris* no es difícil ya que se desarrolla bien en los medios usuales para el cultivo de hongos (ejemplo, agar dextrosa Sabouraud), sí continúa siendo un reto su identificación en muchos laboratorios. La utilización de métodos fenotípicos, como el test para la formación de pseudohifas en el agar harina de maíz o en el agar arroz-Tween 80, y/o el uso de medios cromogénicos estándar (CHROMagar[®]), no logra identificar la especie en cuestión, ya que da lugar a resultados semejantes a los obtenidos con otras candidas, como *C. grabata* o *C. parapsilopsis*, aunque como característica fenotípica debemos destacar que *C. auris* es capaz de desarrollarse a 42°C en medio de cultivo con alta concentración de sal (NaCl 10%)^{35,36}. Así mismo, la utilización de técnicas comerciales genéricas para la identificación de levaduras basadas en pruebas bioquímicas (API-20C AUX[®], API ID-32C[®], VITEK-2 YST[®], BD-Phoenix[®], RapIDYeast Plus[®], MicroScan[®]), conduce a una identificación errónea^{37,38,39,40} (TABLA1).

MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	IDENTIFICACIÓN ERRÓNEA
API-20C-AUX [®]	<i>Rhodotorula glutinis</i> <i>Candida sake</i>
API ID32C [®]	<i>Candida intermedia</i> <i>Candida sake</i> <i>Saccharomyces klyuveri</i>
Vitek 2 YST [®]	<i>Candida haemulonii</i> <i>Candida duobushaemolonii</i>
RapID Yeast Plus [®]	<i>Candida parapsilosis</i>
BD-Phoenix [®] Yeast identification system	<i>Candida haemulonii</i> <i>Candida catenulata</i>
MicroScan [®]	<i>Candida albicans</i> <i>Candida famata</i> <i>Candida guilliermondii</i> <i>Candida lusitanae</i> <i>Candida parapsilopsis</i> <i>Candida tropicalis</i>

Tabla 1.- Resumen de las identificaciones erróneas según el método de identificación utilizado.

Para mejorar los métodos fenotípicos de identificación de *C. auris*, se han realizado diversos estudios logrando progresos importantes, como las propuestas realizadas para el desarrollo de medios de cultivo y enriquecimiento, p. ej. el medio CHROM agar Candida[®] con suplemento de Pal, la nueva formulación CHROM agar TM Candida Plus[®], o un nuevo medio de agar extracto de levadura peptona dextrosa (YPD[®]) con adición de 12.5% ClNa y 9 mM de sulfato férrico (Selective Auris Medium, SAM)^{41,42,43}, los trabajos sobre la utilización de nuevas versiones comerciales de las técnicas de identificación mediante pruebas bioquímicas, como es el método VITEK-2 Yeast Identification (YST)[®], versión 8.01^{44,45}. Recientemente, Du y col. ⁴⁶ investigando las propiedades fisiológicas y bioquímicas de cuatro cepas de *C. auris* pertenecientes a tres clados distintos, sugieren que el sistema comercial API ID-32C[®] puede utilizarse en la identificación como una herramienta útil de cribado, ya que *C. auris* puede diferenciarse por su capacidad para asimilar rafinosa y la incapacidad para utilizar D-xilosa.

En la actualidad, el método más fiable para la confirmación de *C. auris* es la técnica proteómica de espectrometría de masas MALDI-TOF MS, que ofrece identificaciones altamente precisas con un rendimiento mucho mayor del ofrecen los sistemas fenotípicos^{47,48}. Ahora bien, se debe tener en cuenta que tanto el método empleado para extraer proteínas de microorganismo, como la base de datos de identificación utilizada, afectan considerablemente la calidad de la identificación^{49,50,51}. De esta forma, los dos sistemas aconsejados por la ECDC y la CDC^{52,53}, y adoptados en los laboratorios clínicos, son: el sistema BrukerBioTyper[®](BrukerDaltonics, Billerica, Massachusetts) con las bases de

datos MALDI Biotyper CA System (versión Claim 4) o RUO (bibliotecas “solo uso investigación”, Versiones 2014 [5627] y más recientes), y el sistema VITEK (MALDI-TOF) MS[®](BioMérieux, Francia) RUO (con la base de datos Saramis Ver 4.14 y la actualización Saccharomycetaceae).

Teniendo en cuenta la importancia del establecimiento de técnicas de laboratorio estándar que logren una identificación rápida de *C. auris*, permitiendo así tratar eficazmente a los pacientes y prevenir brotes, no resulta sorprendente que sean muchos los grupos de investigación capaces de diseñar técnicas de identificación molecular^{54,55}. En 2017 Kosdalewska y cols.⁵⁶, desarrollaron dos métodos de PCR en tiempo real rápidos, precisos y fáciles de realizar, capaces de identificar *C. auris* a partir de colonias en cultivo puro, siendo concretamente el segundo método capaz de discriminar *C. auris* de otras especies relacionadas como *C. duobushaemulonii*, *C. haemulonii* y *C. lusitaniae*, utilizando cebadores ITS-2 que contienen una terminación específica 3' de *C. auris*. A partir del trabajo anteriormente comentado, el planteamiento de las diferentes técnicas PCR publicadas aborda la identificación a partir de cultivo o directamente a partir de muestras clínicas. Así, encontramos para cultivo puro el desarrollo de modelos de PCR clásica⁵⁷, PCR amplificando genes que codifican proteínas GPI únicas para esta especie^{58,59}, PCR seguida por la digestión con enzimas de restricción (RFLP)⁶⁰, y PCR cuantitativas comerciales como el test MONODOSE dtec-qPCR⁶¹, el método de sondas TaqManBD Max System[®] para incrementar la especificidad de la RT-PCR⁶², o los kits comerciales de RT-PCR AurisID[®] y Fungiplex Candida Auris RUO RT-time PCR para incrementar la rapidez de diagnóstico⁶³. Por otro lado, son muchos los trabajos que han diseñado métodos de PCR para su aplicación directa en muestras clínicas de hisopos, en suero, sangre, orina, etc.,^{64,65,66,67,68}.

2.- FACTORES DETERMINANTES DE PATOGENICIDAD

Sin *C. auris* posee diversos factores de patogenicidad que le caracterizan como agente altamente virulento: adherencia, producción de enzimas líticos, respuesta al estrés ambiental del hospedador, evasión de la respuesta inmune (¿fallo en la defensa inmunitaria?) y formación de agregados y/o biopelículas (biofilms) (Fig. 3).

La adherencia a las células del hospedador es esencial para la colonización, permanencia y virulencia^{69,70}, y diferentes investigaciones sobre el genoma de *C. auris* señalan que codifica varios ortólogos de adhesinas de *C. albicans*, entre las que destacan la familia de ALS adhesinas, específicamente sintetizadas por los genes *ALS1*, *ALS3* y *ALS5*, que promueven la unión física con células y superficies, y median la formación de agregados o biopelículas (*biofilms*)^{71,72,73}.

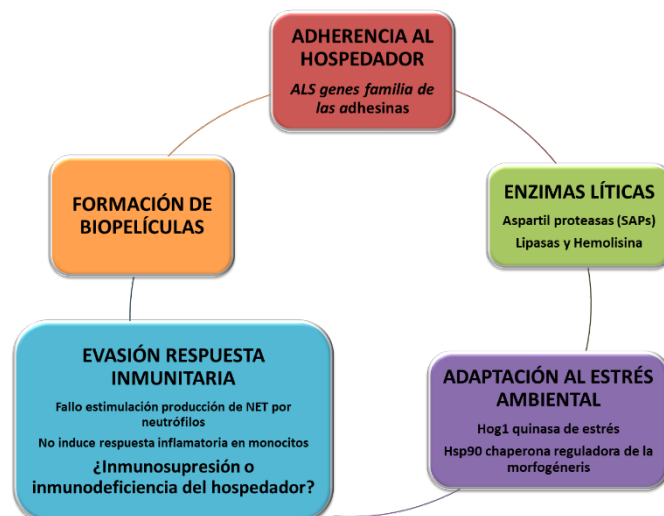


Fig 3.- Factores determinantes de patogenicidad en *Candida auris*.

La producción de enzimas líticas extracelulares se reconoce como una característica importante que contribuye a la patogenicidad de las especies de *Candida sp*⁷⁴. Las enzimas más destacables son las aspartil proteinasas y las lipasas, que no solo degradan los tejidos del hospedador, sino que también se han asociado con el mantenimiento de la pared celular, la formación de biopelículas, la adhesión a las barreras protectoras externas del huésped, y la evasión de las respuestas inmunitarias^{75,76}. Además, otras moléculas como las hemolisinas desempeñan un papel decisivo ya que promueven la supervivencia del patógeno al permitir la asimilación del hierro del grupo hemo de la hemoglobina⁷⁷. En este sentido diversos estudios han demostrado la capacidad de secreción de estas enzimas líticas en *C. auris*^{78,79,80}.

Un factor crucial para la invasión de un agente patógeno es su capacidad de adaptación a las condiciones de estrés del ambiente del hospedador, y aunque los estudios para comprender estas características en *C. auris* son todavía pocos, sí se conocen propiedades muy significativas. Es importante la alta capacidad termoestable de *C. auris*, manteniendo su viabilidad a 42^o C y su tolerancia a ambientes hipersalinos que inducen la formación de pseudohifas^{81,82,83}. Hay que añadir que en las investigaciones realizadas por Day y cols. y por Shivarathri y cols.^{84,85}, se indica que *C. auris* tiene un perfil único de resistencia al estrés, e identifican el papel del regulador de respuesta Ssk1 y de la proteína quinasa activada por el estrés Hog1 (SAPK) en la promoción de la morfogénesis, la adhesión, la resistencia al estrés, la resistencia a los antifúngicos y la virulencia en esta especie.

Desde hace tiempo se sabe que la plasticidad morfológica de las especies patógenas fúngicas juega un papel crítico en la adaptación al ambiente del hospedador promoviendo la evolución de la patogenicidad^{86,87}. En el caso de *C. albicans* se cree que es su capacidad de producir hifas lo que condiciona la virulencia, dando al hongo la capacidad de invadir las

capas celulares epiteliales ejerciendo fuerza mecánica, rompiendo y dañando las células endoteliales, y causando lisis de macrófagos y neutrófilos en la fagocitosis⁸⁸. Los primeros estudios morfológicos en *C. auris* sugirieron que era incapaz de formar tubos germinativos, pseudohifas o hifas. Sin embargo, son ya muchas las investigaciones que demuestran que esta capacidad se produce bajo determinadas condiciones^{89,90,91}, así como que la presencia en *C. auris* de la chaperona Hsp90, proteína que favorece el plegamiento de otras proteínas y las estabiliza en situaciones de estrés térmico, es esencial para su morfogénesis e interviene en la resistencia a los azoles⁹².

Otro factor importante que contribuye a la patogenicidad y virulencia de un agente es su capacidad para evadir las respuestas inmunitarias del hospedador, característica que varios autores han puesto de manifiesto en la especie *C. auris*. Así, en el modelo de investigación *in vivo* de pez zebra y sobre líneas celulares de neutrófilos, se demostró que la presencia de *C. auris* reclutaba un pequeño número de neutrófilos, que estos neutrófilos carecían de actividad fagocitaria efectiva y que no liberaban al espacio extracelular las trampas extracelulares de neutrófilos NETs (estructuras extracelulares compuestas de ADN y proteínas antimicrobianas)⁹³. En la investigación realizada por Navarro-Arias y cols. se encontró que, *C. auris* no inducía una respuesta inflamatoria en las células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC), aunque sí las células fúngicas eran reconocidas y fagocitadas por macrófagos derivados de monocitos humanos⁹⁴, de lo que se desprende que el sistema inmunológico del hospedador reconoce a *C. auris*, pero no logra generar una respuesta defensiva eficaz. Por otro lado, se ha demostrado la estrategia de *C. auris* para adherirse y persistir en diversas superficies mediante la agregación celular en racimos grandes difíciles de dispersar, siendo varios los autores que sugieren que dicha agregación puede ser un modo de evasión de la respuesta inmunológica, de su persistencia en los tejidos y de resistencia a los tratamientos^{81,95,96}.

En contraposición a lo expuesto con anterioridad, varios autores sugieren que *C. auris* es un agente invasor solo en condiciones de inmunodeficiencia o inmunosupresión del hospedador^{97,98,99}, como es en el caso de animales de experimentación neutropénicos, o deficientes en la elaboración de la elastasa neutrofílica (ratones *KnockoutNE^{-/-}*), o deficientes en la fracción C5 del sistema del complemento (ratón C5deficiente A/J). Interesantes trabajos demuestran que *C. auris* presenta en su pared celular una composición de manano-proteínas, distinta a otras especies de *Candida* sp., ya que es rica en enlaces β -1,2 los cuales son importantes para su interacción con IgG-Anti*C. auris* de sangre y glándulas sudoríparas^{100,101}. Otros autores observan, que un importante grupo de aislados clínicos de *C. auris*, incluidas las cepas resistentes al fluconazol, resultaron ser altamente sensibles a la histatina 5, péptidosalivario¹⁰², y que la proteína antiinflamatoria anexina A1 regula la respuesta de los neutrófilos en la infección por este agente patógeno¹⁰³. Por último, Bruno y cols. comprueban que *C. auris* induce un transcriptoma específico en las células mononucleares humanas, resultando ser un fuerte inductor de la defensa innata del hospedador¹⁰⁴. Sin duda, se debe

continuar explorando los efectos de varias cepas de *C. auris* en diferentes subconjuntos del sistema inmunitario innato y adaptativo, tanto *in vitro* como *in vivo*, con el objetivo de dilucidar los casos de evasión inmune o de falta o fallo de vigilancia inmunitaria.

La gran mayoría de las infecciones causadas por *Candida sp.* implican la proliferación de una biopelícula (*biofilm*) en una superficie biótica o abiótica. Las biopelículas son comunidades microbianas estructuradas incrustadas en una matriz extracelular, que presentan características distintas de las células planctónicas libres, incluyendo la capacidad de tolerar altas concentraciones antifúngicas y de evadir la detección inmunológica del hospedador. En un entorno clínico, una biopelícula formada en tejido humano (piel, mucosa, endotelio, etc.) o en un dispositivo médico implantado (por ejemplo, un catéter venoso central) puede servir como una fuente de infección que puede propagarse a otras partes del cuerpo^{105,106,107}. Al igual que otras especies de *Candida*, *C. auris* exhibe la capacidad de formar biopelículas, aunque es una característica fuertemente asociada al tipo y fenotipo de los clados y de los aislados^{108,109,110,11,112}. Las imágenes obtenidas mediante microscopia electrónica de barrido han demostrado que las biopelículas producidas por *C. auris* comprenden grupos densos de células redondas u ovaladas, sin la presencia de hifas o pseudohifas y con una delgada matriz extracelular (Fig.4) compuesta principalmente por polímeros de mananos y glucanos, que presentan capacidad para secuestrar antifúngicos de la familia de los azoles^{113,114,115}. Además, mediante la secuenciación de ARN, durante el desarrollo de biopelículas en *C. auris*, se pudieron identificar genes que codifican adhesinas, sistemas de bombeo de expulsión activa de antifúngicos al exterior celular (bombas de eflujo), y factores de virulencia¹¹⁶.

Ciertamente las biopelículas de *C. auris* contribuyen a su virulencia, su resistencia antifúngica y su capacidad de supervivencia en el ambiente y en el hospedador^{117,118,119}, por lo que actualmente se están desarrollando enfoques terapéuticos frente a las biopelículas, en pacientes y en medio ambiente^{120,121,122,123,124}

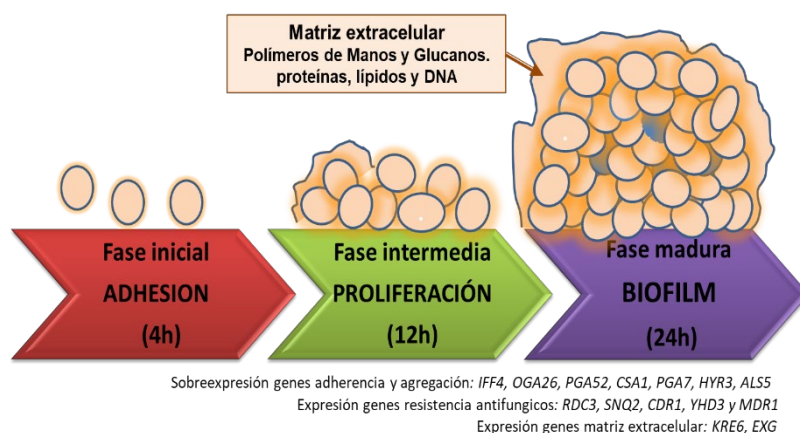


Fig. 4.- Esquema representativo de la formación y desarrollo de biofilm en *Candida auris*.

3.- RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS

El hecho de que los hongos sean seres eucariotas con una estrecha relación evolutiva con los hospedadores humanos y animales hace que los grupos de antifúngicos utilizados para combatir las infecciones fúngicas sean limitados. No obstante, el conocimiento detallado sobre la estructura, composición y bioquímica de las células fúngicas, y de varias facetas de las infecciones que provocan, ha contribuido a conocer las dianas y el mecanismo de acción de muchos de estos agentes^{125,126}. En el tratamiento de candidiasis se utilizan los polienos, los azoles, las fluoropirimidinas y las equinocandinas^{127,128}. Estos antifúngicos actúan a nivel de membrana plasmática interfiriendo en el metabolismo del ergosterol, y/o inhibiendo la ruta metabólica de respuesta al estrés, como es el caso de polienos y azoles, o bien inhibiendo la síntesis de ADN, diana de las fluoropirimidinas, o inhibiendo la síntesis de la pared celular fúngica, acción de las equinocandinas (Figura 5).

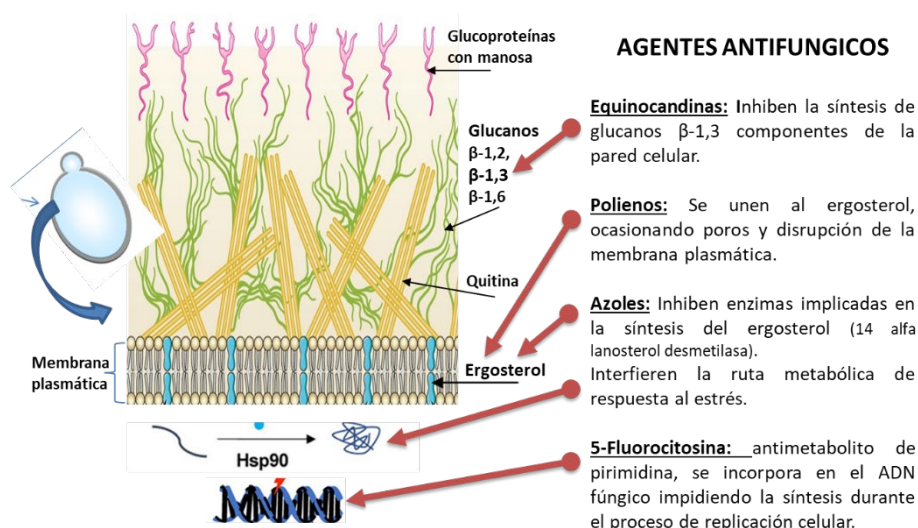


Fig. 5.- Mecanismos de acción de los principales agentes antifúngicos utilizados frente a especies de *Candida* sp.

Ahora bien, una de las principales razones de la alarma ocasionada por la presencia de *C. auris* es su alto nivel de resistencia a la acción de los principales grupos de antifúngicos, ya comentados, que condiciona gravemente las opciones terapéuticas^{129,130,131,132}. En la actualidad no están establecidos los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) que permiten determinar, en el laboratorio, las cepas resistentes. En este sentido, la CDC¹³³ ha sugerido una tentativa para seis de los antifúngicos más usados (Tabla 2), basándose en los datos aportados en estudios en los que se toma como modelo experimental ratones neutropénicos¹³⁴. Fundamentándose en esta guía para el establecimiento de resistencias, diversos autores informan que las cepas de *C. auris* presentan altos niveles de resistencia al fluconazol ($\approx 90\%$), destacable grado resistencia a la anfotericina B ($\approx 30\%$) y menores valores a las equinocandinas ($\approx 5\%$); igualmente

advierten que frecuentemente se han detectado cepas multirresistentes ($\approx 40\%$) y panresistentes ($\approx 3-4\%$). Sin embargo, a pesar de estas pesimistas estimaciones globales, se ha demostrado que existen variaciones de los perfiles sensibilidad/resistencia claramente región y clado específicas, y se sugiere que la alta resistencia observada es más probable que sea un rasgo adquirido recientemente en lugar de una propiedad intrínseca^{117,135,136,137,138}.

Clase de antifúngico	Antifúngico	Tentativa punto de corte MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Comentario
TRIAZOLES	Fluconazol	≥ 32	La concentración mínima inhibitoria modal (MIC) a fluconazol en ≥ 256 los aislados analizados en los CDC; Se demostró que los aislados con MICs ≥ 32 tenían una mutación de resistencia en el gen Erg11, lo que los hacía poco probables que respondieran al fluconazol.
	Otros triazoles	N/A	Considerar el uso de la susceptibilidad fluconazol como sustituto para la evaluación de susceptibilidad triazol de segunda generación. Sin embargo, los aislados que son resistentes al fluconazol pueden responder a otros triazoles ocasionalmente. La decisión de tratar con otro triazol tendrá que tomarse caso por caso.
POLIENOS	Anfotericina B	≥ 2	El reciente análisis farmacocinético/farmacodinámico de <i>C. auris</i> en un modelo de infección del ratón indica que, bajo la dosificación estándar, el punto de interrupción de la anfotericina B debe ser 1 o 1.5, similar a lo que se ha determinado para otras especies de <i>Candida</i> . Por lo tanto, los aislados con un MIC de ≥ 2 ahora deben considerarse resistentes. Si se determina el uso de Etest para la anfotericina B y un MIC de 1,5, ese valor debe redondearse hasta 2.
EQUINOCANDINAS	Anidulafungina	≥ 4	Los puntos de corte tentativos se basan en la distribución modal de MIC de esta equinocandina de aproximadamente 100 aislados de diversos lugares geográficos.
	Caspofungina	≥ 2	
	Micafungina	≥ 4	

Tabla 2.- Tentativa de puntos de corte de concentración mínima inhibitoria para *C. auris* por la CDC. Fuente del contenido: USA Centre for Diseases Control and Prevention CDC. Fungal diseases: *Candida auris*: Laboratorians and Health professionals. Antifungal susceptibility testing. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>. Ultima entrada 15 de diciembre de 2021. Material disponible en la web de la agencia sin cargo alguno.

Son muchas las investigaciones encaminadas a determinar y comprender los mecanismos por los que *C. auris* presenta tan elevada resistencia a los antifúngicos. En este sentido, se han determinado diversos mecanismos que incluyen: 1) mutación de la diana a la que se dirigen los antifúngicos, 2) sobreexpresión de la diana, y 3) sobreexpresión de sistemas de bombeo de expulsión activa del fármaco al exterior celular, sin olvidar los mecanismos de activación del metabolismo de respuesta al estrés (chaperona Hsp90) y la formación de biopelículas, ambos comentados anteriormente^{29,139,140,141}.

Los estudios sobre la resistencia de *C. auris* a los azoles^{142,143,144,145,146,147,148}, han demostrado varios mecanismos relacionados con los genes *ERG11*, *CDR1*, *MDR1* y *TAC1B*. El gen *ERG11* codifica la enzima 14-alfa lanosteroldesmetilasa necesaria para la síntesis de ergosterol, elemento básico de la membrana celular fúngica. Las mutaciones en este gen provocan alteración de sitios catalíticos de la enzima (mutaciones de sustitución: Y132F, K143R and F126L), que impiden que los azoles ejerzan su acción. Así mismo se ha comprobado que la exposición a fluconazol induce el incremento de la expresión de *ERG11* (≈ 7 veces más) usualmente mediada por un aumento del número de copias del gen, provocando una sobreproducción de la enzima. Además de estos mecanismos, en cepas de *C. auris* azol-resistentes se ha verificado que se expresan altos niveles de los transportadores de membrana celular ABC y MFS. Entre los transportadores ABC expresados en *C. auris*, *CDR1* es la bomba de eflujo dominante, y cuando actúa en coordinación con la bomba *MDR1*, la resistencia puede aumentar más de 64 veces. En este sentido, en 2020, se ha demostrado que mutaciones en el factor de transcripción *TAC1B* contribuye muy significativamente a la resistencia clínica al fluconazol, mediante la sobre expresión de sistemas de bombeo de membrana.

Las echinocandinas comprometen la integridad de la pared celular fúngica ya que inhiben la enzima β -1,3-D-glucano sintetasa, necesaria para la síntesis β -1,3-D-glucano componente esencial de dicha pared. Esta enzima está codificada por los genes *FKS1* y *FKS2*, y se ha comprobado que dos regiones conservadas en estos genes conocidas como HS1 y HS2, son puntos críticos cuya mutación induce una disminución de la afinidad de la enzima a la acción de la equinocandinas y por lo tanto el fármaco resulta ineficaz^{140,141,142,143,149,150}.

Los conocimientos sobre la resistencia de *C. auris* a los polienos son menores. Estos antifúngicos (ejemplo, anfotericina B) actúan uniéndose al ergosterol provocando la formación de poros en la membrana celular. En cepas resistentes a la anfotericina B, se han encontrado cambios genéticos que afectan a diversos genes: inicialmente se observaron mutaciones en el gen *FLO8*, que interviene en la formación de hifas y pseudohifas y en la tasa de muerte celular programada. Posteriormente se hallaron mutaciones en los genes *ERG1*, *ERG2*, *ERG6* y *ERG13*, que inducen cambios en la síntesis y composición del ergosterol. Así mismo se ha observado la sobre expresión de sistemas de bombeo al exterior concretamente *CDR6* y de los sistemas transmembranales de transporte de glutatión *OPT1*

y OPT3. Más actualmente, tras la exposición a la acción a la anfotericina B, se han encontrado mutaciones en el gen *MEC3* que provocan alteraciones en la respuesta del reconocimiento de daños en el ADN previniendo la apoptosis^{26,141,145,151}.

Sin duda es fundamental continuar con investigaciones que permitan conocer todos y cada uno de los mecanismos de resistencia de esta especie a los antifúngicos, ya que es la estrategia más adecuada para su posible control y como base en el diseño de nuevos compuestos con mayor potencialidad y seguridad. En la tabla 3 se resumen los mecanismos de resistencia encontrados hasta la fecha en *C. auris* (Tabla 3).

Antifúngico	Gen/es asociado/s con la resistencia	Efecto en <i>C. auris</i>
Azoles	<i>ERG11</i>	Mutaciones que alteran la afinidad de la enzima 14- α -lanosteroldesmetilasa con el azol. Sobre expresión del gen y/o aumento del número de copias en el cromosoma que contiene el gen, provocando un gran aumento en la cantidad de la enzima.
	<i>CDR1</i> y <i>MDR1</i>	Sobre expresión de los sistemas de bombeo ABC y MFS a nivel de membrana celular, originando la expulsión activa del fármaco al exterior celular.
	<i>TAC1B</i>	Mutaciones asociadas con la sobreexpresión del gen <i>CDR1</i> , confiriendo resistencia mediante sistemas de bombeo.
Equinocandinas	<i>FKS1</i> y <i>FKS2</i>	Mutaciones que provocan cambios en la enzima β -1,3-D-glucano sintetasa, reduciendo la capacidad de su afinidad a las equinocandinas
Polienos	<i>FLO8</i>	Mutaciones que estimulan la producción de pseudohifas e inducen una disminución de la tasa de muerte celular programada.
	<i>ERG1</i> , <i>ERG2</i> , <i>ERG6</i> y <i>ERG13</i>	Mutaciones que promueven cambios en la síntesis y composición del ergosterol componente de la membrana celular
	<i>CDR6</i> , <i>OPT1</i> , <i>OPT2</i>	Sobre expresión de sistemas de bombeo en membrana celular, ocasionando la eliminación activa del compuesto al exterior celular
	<i>MEC3</i>	Mutaciones que afectan el reconocimiento de daños en el ADN y disminuyen apoptosis

Tabla 3.- Mecanismos de resistencia a los antifúngicos presentes en *C. auris*

4.- TRATAMIENTOS Y NUEVAS ESTRATEGIAS

Evidentemente las infecciones invasivas por *C. auris* representan un desafío terapéutico, no existiendo un consenso para un óptimo tratamiento. Ahora bien, de acuerdo con los perfiles más frecuentes de resistencia, la CDC recomienda como primera línea de tratamiento en adultos y niños mayores de 2 meses la utilización de equinocandinas, mientras que en el tratamiento inicial para neonatos y bebés menores de 2 meses de edad aconseja la utilización de anfotericina B desoxicolato, La tabla 4 incluye las indicaciones concretas de tratamiento¹⁵². Hay que añadir que la CDC no recomienda que se trate los casos de *C. auris* en los que se haya aislado de sitios no invasivos o estériles si no hay evidencia de infección. Por otro lado, sí hay consenso en indicar la necesidad de monitorizar a los pacientes que estén recibiendo tratamiento antimicótico para comprobar si tienen mejoría clínica, mediante la realización de cultivos de seguimiento y repetidas pruebas de susceptibilidad^{153,154,155}.

Paciente	Tratamiento de primera línea	Tratamiento alternativo
ADULTOS	Anidulafungina: Dosis de inducción 200mg vía intravenosa (VI). Dosis de mantenimiento 100mg/VI/día. Caspofungina: Dosis de inducción 70mg/VI. Dosis de mantenimiento 50mg/VI/día. Micafungina: 100mg/VI/día.	Anfotericina B liposomal 5mg/kg/VI/día
NIÑOS ≥2 meses	Caspofungina: Dosis de inducción de 70mg/m ² /día/VI. Dosis de mantenimiento 50mg/m ² /VI/día (según el área de superficie en el cuerpo) Micafungina: 2mg/kg/VI/día con opción de aumentar a 4mg/kg/VI/día en niños de 40 kg,	Anfotericina B liposomal 5mg/kg/VI/día
NEONATOS y BEBÉS ≤2 meses	Anfotericina B deoxicolato: 1mg/kg/día	Anfotericina B liposomal 5mg/kg/VI/día

Tabla 4.- Recomendaciones para el tratamiento de *C. auris* por la CDC. Fuente del contenido: USA Centre for Diseases Control and Prevention CDC. Fungal diseases: *Candida auris*: Laboratorians and Health professionals. Recommendations for treatment of *Candida auris* infections. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html>. Última entrada 15 de diciembre de 2021. Material disponible en la web de la agencia sin cargo alguno.

Con el objetivo de lograr combatir las infecciones por *C. auris* con éxito, se están probando nuevas estrategias complementarias que pueden resumirse en los siguientes puntos: I) reutilización de fármacos empleados en otras patologías; II) descubrimiento y desarrollo de

nuevos candidatos a antifúngicos; III) evaluación de medicamentos combinados; IV) medicinas tradicionales y productos naturales.

La reutilización de fármacos resulta ser un recurso muy interesante ya que implica el uso de compuestos sin riesgo. Entre una gran cantidad de compuestos estudiados, cabe destacar el yodoquinol, antiparasitario intestinal y la miltefosina antineoplásico y antiparasitario: ambos poseen destacable capacidad inhibitoria para *C. auris* tanto en su forma planctónica como en biopelículas. Las investigaciones para el descubrimiento y desarrollo de nuevos compuestos sintetizados con enfoque antifúngico hacia *C. auris*, es una de las estrategias que más se ha impulsado. Son varios los compuestos que en este sentido sobresalen: el ibexafungerp (SCY-078) inhibidor de la enzima glucano sintetasa siendo su diana la pared celular, se comporta de forma muy prometedora incluyendo esta acción en aislados resistentes a equinocandinas; el manogepix (APX001) que inhibe la proteína fúngica Gwt1 provocando una inactivación de las manoproteínas de tipo GPI (glicosilfosfatidilinositol) imprescindibles en el mantenimiento de la integridad de la pared fúngica, presenta una eficiente actividad antifúngica en concentraciones menores a la anidulafungina; y el VT-1598 tetrazol de nueva generación con el que se intenta lograr una mayor selectividad en la inhibición de la 14-alfa lanosteroldesmetilasa fúngica. Otro de los enfoques prometedores es la combinación de fármacos con acción sinérgica y, de acuerdo con los datos publicados, son varias las posibilidades que permiten buenas estrategias alternativas, varias de las cuales se reflejan en la tabla 5. Por último, hay que abordar estudios orientados a la utilización de medicina tradicional y compuestos naturales, tales como aceites esenciales y péptidos naturales. Entre los primeros, los productos más activos son el farnesol y el carvacol, los cuales, combinados con fluconazol, anfotericina B, nistatina y caspofungina presentaron un efecto antifúngico sinérgico y aditivo de entre el 28 y el 68%. Con relación a los péptidos naturales, destaca la crotamina, toxina obtenida del veneno de la serpiente de cascabel, que ha mostrado un efecto fungicida *in vitro* a concentraciones de 40-80µM, por lo cual se considera que su estructura química puede servir como modelo para generar nuevos antifúngicos^{155,156,157,158,159}.

COMBINACIÓN DE MEDICAMENTOS CON ACCIÓN ANTIFÚNGICA SINÉRGICA
Micafungina y anfotericina B
Sulfametoxazol, voriconazol e itraconazol
Lopinavir e itraconazol
Suloctidilo y voriconazol

Tabla 5.- Combinaciones de fármacos investigados para el tratamiento de infecciones por *C. auris*, que presentan acciones antifúngicas sinérgicas.

5.- MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

C. auris es altamente transmisible entre pacientes, debido a su tendencia a persistir en la colonización de la piel, oídos, nariz, boca, axilas, ingles y recto. Así mismo se ha podido recuperar del ambiente del paciente como camas, almohadas, sábanas, asideros y grifos del lavabo, teléfonos y móviles, manillas de las puertas, equipamiento médico y equipos desechables/reutilizables como manguitos de esfigomanómetros, termómetros, bombas de perfusión de medicamentos, poste intravenoso, etc.^{160,161,162}.

La detección de *C. auris* en un entorno hospitalario debe acarrear el estudio pormenorizado del caso, realizar el cribado de los contactos directos del paciente, asumir que el ambiente alrededor está contaminado, crear un equipo que evalúe la situación y establezca las medidas estrictas de vigilancia y control, y notificar el brote a las autoridades sanitarias autonómicas y nacionales para su registro oficial. Todo ello resulta esencial para evitar la propagación del brote y para prevenir o limitar el riesgo grave que la infección representa para pacientes críticos e inmunodeprimidos¹⁶³.

La CDC¹⁶⁴, la ECDC⁵⁹ y en España el Grupo de Estudio de Micología Médica e Infección Fúngica de la SEIMC (GEMICOMED) y el Grupo de Estudio de la Infección relacionada con la Asistencia Médica Sanitaria de la SEIMC (GEIRAS-GEIH)¹⁶⁵, han elaborado una guía de recomendaciones específicas para el control y la prevención de los brotes y colonizaciones de *C. auris*, que se resumen en tabla 6.

Para evitar una mayor transmisión de un brote, resulta imprescindible la descontaminación del ambiente de la sala hospitalaria, particularmente las áreas de alto contacto, y del equipo médico utilizado en los diversos procedimientos en pacientes con *C. auris*. No existe protocolo establecido, y son varios los estudios^{163,166,167,168} que han demostrado que, aunque los compuestos de amonio cuaternario son los desinfectantes más utilizados en entornos sanitarios, tienen una actividad limitada contra *C. auris*. Igualmente, se ha verificado que la utilización de hipoclorito de sodio a ≥ 1000 partes por millón (ppm), es eficaz para erradicar *C. auris* durante la descontaminación ambiental después del alta del paciente, sin embargo, se debe tener en cuenta que a concentraciones altas (5000 ppm) puede ser altamente tóxico para el personal. Así mismo, resultan efectivos el ácido peracético, el peróxido de hidrógeno, el vapor de peróxido de hidrógeno y la luz ultravioleta. En la tabla 7 se presentan datos sobre la actividad de desinfectantes hospitalarios utilizados frente a *C. auris*¹⁶⁹.

NIVEL DE INTERVENCIÓN	ACCIONES RECOMENDADAS
Identificación “caso” <i>C. auris</i>	<ul style="list-style-type: none"> Identificación a nivel de especie de todos los aislados de <i>Candida</i> a partir de muestras estériles del paciente. Identificación de las especies de <i>Candida</i> aisladas de sitios no estériles cuando esté clínicamente indicado, cuando el paciente resida en la instalación o unidad donde se haya identificado un caso de <i>C. auris</i>, o cuando el paciente provenga de un lugar internacional con alta exposición. Confirmación de la especie <i>C. auris</i> mediante MALDI_TOF MS o PCR-secuenciador de rDNA
Cribado de pacientes	<ul style="list-style-type: none"> De todos los pacientes en contacto con casos de <i>C. auris</i> que entren en la misma sala de hospitalización, especialmente en la UCI.
Precauciones para evitar contactos	<ul style="list-style-type: none"> Asilamiento de los pacientes afectados en habitaciones individuales o agrupar los afectados en el mismo recinto, separados físicamente de pacientes libres de colonización (cohorte). La puerta de la habitación siempre cerrada. Mejorar el cumplimiento de las medias de precaución estándar por el personal sanitario (especialmente higiene de manos). Uso de equipos de protección individuales por el personal sanitario, preferentemente desechables (guantes, bata, mascarilla, etc.). Utilización para el paciente de material individual no compartido (esfigmomanómetro, fonendoscopio, termómetro, contenedor de material punzante, etc.) Añadir precauciones frente a la transmisión por salpicaduras y aerosoles. Limpieza y desinfección del material ocasional (electrocardiógrafo, pulsioxímetros, ecógrafos a “pie de cama”, etc.) antes de salir de la habitación. Reducir los desplazamientos intra e interhospitalarios al mínimo imprescindible por necesidades clínicas o de manejo.
Limpieza del ambiente	<ul style="list-style-type: none"> Intensificación de la limpieza de la habitación hasta dos o tres veces/día. Utilización de productos de limpieza y desinfección establecidos para uso frente a <i>C. auris</i>. Realización de muestreos ambientales.

Tabla 6.- Resumen de las medidas recomendadas para la prevención y control de brotes de *Candida auris*.

ACTIVIDAD	AGENTE	CONCENTRACIÓN
ALTA	Hipoclorito sódico (Clorox®, Chlor-Clean, Haz-Tab)	≥ 1.000ppm, 0,39-0,65%, 10%
	Peróxido de hidrógeno vaporizado (Bloquell UK Ltd)	8 g peróxido/m ³
	Peróxido de hidrógeno (Oxivir®/TB, Clorox®)	0,5-1,4%
	Ácido acético y peróxido de hidrógeno ≤1% (OxyClide™)	1.200 ppm
MODERADA	Alcohol etílico	29,4%
	Ácido acético	≥5% pH 2,0
	Luz ultravioleta	515 J/m ²
BAJA	Amonio cuaternario (Lysol®, Virez II 256)	

Tabla 7.- Actividad de los desinfectantes utilizados en hospitales sobre *Candida auris*.

6.- CANDIDA AURIS EN TIEMPOS DE LA PANDEMIA COVID-19

La reciente pandemia mundial de COVID-19 ha predispuesto a un número relativamente alto de pacientes al síndrome de dificultad respiratoria grave aguda, precisando su ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCIs). Un importante porcentaje de aumento de la gravedad y de la mortalidad, en estos pacientes, se atribuye a coinfecciones y sobreinfecciones bacterianas, fúngicas y por otros virus, asociadas con el virus SARS-CoV-2^{170,171,172,173}.

En el contexto de la pandemia, desde octubre de 2020 hasta la actualidad, se han documentado casos y brotes de *C. auris* en diversos lugares del mundo, India, Estados Unidos (Florida, Texas, New Jersey, California), Brasil, Colombia, Perú, Líbano, Pakistán, Turquía, Qatar, Emiratos Árabes, Italia y España, con un porcentaje de afección que oscila entre el 2,5% y un 23,4%^{174,175,176}. Cabe destacar que diversos autores señalan de forma unánime que, los pacientes ingresados por COVID-19 presentan todos los factores de riesgo que predisponen a la infección por *C. auris*, ya que están hospitalizados en las UCIs durante períodos prolongados de tiempo, requieren suministro de múltiples ciclos de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica, nutrición parenteral, catéteres venosos o vesicales centrales permanentes, sin olvidar la existencia de comorbilidades y la edad avanzada. Para empeorar las cosas, estos pacientes también pueden recibir medicamentos inmunosupresores, como corticosteroides sistémicos, tocilizumab y ciclosporina, que son fundamentales para detener la "tormenta de citoquinas" que se produce en los casos más graves, pero pueden aumentar potencialmente la susceptibilidad a las coinfecciones^{177,178,179,180}, las cuales contribuyen al aumento de la tasa de mortalidad. No debemos olvidar que, en la situación pandémica, se puede incluir la sobreocupación de las UCIs y la mayor carga de trabajo de los trabajadores de la salud, en la relación de factores de riesgo que intervienen en la transmisión e infección de patógenos nosocomiales en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Sin duda, la propagación de *C. auris* durante la pandemia representa un riesgo preocupante, por lo que se justifica extrema precaución en el manejo de pacientes con COVID-19 en estado crítico.

7.- CONCLUSIONES

Desde su descubrimiento, *C. auris* se ha ganado la reputación de ser una de las más importantes causas de infección fúngica adquirida en el hospital, y una de las levaduras con mayor capacidad de transmisión y más resistente a múltiples/pan-fármacos, lo que hace que el tratamiento sea un desafío mayor. A pesar de su prevalencia global y su naturaleza

peligrosa, se sabe poco sobre de dónde proviene el hongo, cómo llegó a infectar a los humanos o cómo desarrolló resistencia a los antifúngicos. Para ayudar a llenar estos vacíos de conocimiento, un gran número de investigadores tienen como objetivo el estudio de *C. auris*, explorando su adaptabilidad, estructura del genoma, factores de virulencia y mecanismos de resistencia, sin olvidar los estudios sobre métodos de identificación temprana y correcta, aspectos epidemiológicos, tratamientos novedosos y alternativos, y medidas de prevención y control. Sin duda ya se han realizado progresos considerables, pero todavía queda mucho por aprender sobre este microorganismo, incluida su biología general, ciclo de vida, elementos contribuyentes adicionales a la plasticidad de su genoma y cómo lograr derrotar a *C. auris*.

En la actualidad, ante la posibilidad de un brote indeseable, y teniendo que hay que contar con los datos actuales sobre factores de riesgo y mecanismos de transmisión y el estado real de la pandemia COVID-19, se requiere un amplio consenso que involucre a los investigadores, médicos clínicos, laboratorios e institutos de atención médica y administración, para superar el desafío de prevenir la transmisión y el tratamiento de *C. auris* con estrategias terapéuticas y planes de contingencias ampliamente efectivas y rentables.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher MC, Gurr SJ, Cuomo CA, Blehert DS, Jin H, Stukenbrock EH, Stajich JE, Kahmann R, Boone C, Denning DW, Gow NAR, Klein BS, Kronstad JW, Sheppard DC, Taylor JW, Wright GD, Heitman J, Casadevall A, Cowen LE. (2020). Threats posed by the fungal kingdom to humans, wildlife, and agriculture. *mBio* May/June 11(3):1-17. *mBio*11: e00449-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00449-20>.
2. Almeida F, Rodrigues ML, Coelho C. (2019). The Still Underestimated Problem of Fungal Diseases Worldwide. *Front. Microbiol.* 10:214:1-5 doi: 10.3389/fmicb.2019.00214.
3. Casadevall A. (2018). Fungal Diseases in the 21st Century: The Near and Far Horizons. *Pathogens and Immunity.* 3(2):183-96. doi: 10.20411/pai.v3i2.249.
4. Gonzalez-lara MF, Ostrosky-Zeichner L. (2020). Invasive Candidiasis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 41 (01):3-12. doi:10.1055/s-0040-1701215.
5. Mamtani S, Aljanabi NM, Gupta Rauniyar RP, Acharya A, Malik BH. (2020). *Candida* Endocarditis: A Review of the Pathogenesis, Morphology, Risk Factors, and Management of an Emerging and Serious Condition. *Cureus.* Jan; 12(1): e6695. doi: 10.7759/cureus.6695.
6. Ciurea CN, Kosovski IB, Mare AD, Toma F, Pinteá-Simon IA, Man A.J. (2020). *Candida* and Candidiasis-Opportunism Versus Pathogenicity: A Review of the Virulence Traits. *Microorganisms* 6; 8(6): E857. doi: 10.3390/microorganisms8060857.

7. Giacobbe DR, Maraolo AE, Simeon V, Magnè F, Pace MC, Gentile I, Chiodini P, Viscoli CI, Sanguinetti M, Mikulska M, Fiore M, Bassetti M. (2020). Changes in the relative prevalence of candidaemia due to non-albicans *Candida* species in adult in-patients: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Mycoses* Apr; 63(4):334-342. <https://doi.org/10.1111/myc.13054>.
8. Taei M, Chadeganipour M, Mohammadi R. (2019). An Alarming Rise of Non-Albicans *Candida* Species and Uncommon Yeasts in the Clinical Samples; A Combination of Various Molecular Techniques for Identification of Etiologic Agents. *BMC Res. Notes*. Nov 29;12(1):779. doi: 10.1186/s13104-019-4811-1.
9. Sadeghi G, Ebrahimi-Rad M, Mousavi SF, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. (2018). Emergence of non-*Candida albicans* species: Epidemiology, phylogeny and fluconazole susceptibility profile. *J Mycol. Med.* Mar;28(1):51-58. doi: 10.1016/j.mycmed.2017.12.008.
10. Esmailzadeh A, Zarrinfar H, Fata A, Sen T. (2018). High prevalence of candiduria due to non-albicans *Candida* species among diabetic patients: A matter of concern? *J. Clin. Lab. Anal.* May;32(4):e22343. doi: 10.1002/jcla.22343.
11. García CS, Palop NT, Bayona JVM, García MM, Rodríguez DN, Álvarez MB, Serrano MDRG, Cardona CG. (2020). *Candida auris*: report of an outbreak. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* Jan; 38 Suppl 1:39-44. doi: 10.1016/j.eimc.2020.02.007.
12. Dahiya S, Chhillar AK, Sharma N, Choudhary P, Punia A, Balhara M, Kaushik K, Parmar VS. (2020). *Candida auris* and Nosocomial Infection. *Curr. Drug Targets* 21(4):365-373. doi: 10.2174/1389450120666190924155631.
13. Sabino R, Veríssimo C, Pereira ÁA, Antunes F. (2020). *Candida auris*, an Agent of Hospital-Associated Outbreaks: Which Challenging Issues Do We Need to Have in Mind? *Microorganisms* Jan 28;8(2):181. doi: 10.3390/microorganisms8020181.
14. Ademe M, Girma F. (2020). *Candida auris*: From Multidrug Resistance to Pan-Resistant Strains. *Infect. Drug Resist.* May 5;13:1287-1294. doi: 10.2147/IDR.S249864.
15. Lone SA, Ahmad A. (2019). *Candida auris*- The Growing Menace to Global Health. *Mycoses* Aug;62(8):620-637. doi: 10.1111/myc.12904.
16. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow EL, Jackson B, Chiller T, Vallabhaneni S. (2019). *Candida auris*: The Recent Emergence of a Multidrug-Resistant Fungal Pathogen. *Med. Mycol.* Jan 1;57(1):1-12. doi: 10.1093/mmy/myy054.
17. Jackson BR, Chow N, Forsberg K, Litvintseva AP, Lockhart SR, Welsh R, Vallabhaneni S, Chiller T. (2019). On the Origins of a Species: What Might Explain the Rise of *Candida auris*? *J Fungi (Basel)*. Jul 6;5(3):58. doi: 10.3390/jof5030058.

18. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. (2009). *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol. Immunol.* 53:41-44. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x>.
19. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, Jang HC. (2011). [First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*](#). *J Clin Microbiol.* Sep;49(9):3139-42. doi: 10.1128/JCM.00319-11.
20. Centre for Diseases Control and Prevention CDC. (2021). Fungal diseases: *Candida auris*: Tracking C. auris. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html>. Último acceso 15 de diciembre de 2021.
21. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, Ryan L, Shackleton J, Trimlett R, Meis JF, Armstrong-James D, Fisher MC. (2016). First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 5:35. doi:10.1186/s13756-016-0132-5.
22. Borman AM, Szekely A, Johnson EM. (2016). Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *mSphere* 1(4):e00189-16. doi:10.1128/mSphere.00189-16.
23. Ruiz Gaitán AC, Moret A, López Hontangas JL, Molina JM, Aleixandre López AI, Cabezas AH, Mollar Maseres J, Arcas RC, Gómez Ruiz MD, Chiveli MÁ, Cantón E, Pemán J. (2017). Fungemia nosocomial por *Candida auris*: primeros cuatro casos en Europa continental. *Rev. Iberoam. Micol.* Jan-Mar; 34(1):23-27. doi: 10.1016/j.riam.2016.11.002.
24. Plachouras D, Lötsch F, Kohlenberg A, Monnet DL, the *Candida auris* survey collaborative group. (2020). *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in the European Union and European Economic Area*, January 2018 to May 2019. *Euro Surveill.* 25(12):pii=2000240. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000240>.
25. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, Lopes Colombo A, Calvo B, Cuomo ChA, Despardins ChA, Berkow EL, Castanheira M, Magob RE, Jabeen K, Asghar RJ, Meis JF, Jackson B, Chiller T, Litvintseva P. (2017). Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin. Infect. Dis.* 64(2):134–140. pmid: 27988485.ddew.
26. Muñoz JF, Gade L, Chow NA, Loparev VN, Juieng P, Berkow EL, Farrer RA, Litvintseva AP, Cuomo CA. (2018). Genomic insights in to multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat Commun.* Dec 17;9(1):5346. doi: 10.1038/s41467-018-07779-6.

27. Narayanan A, Vadnala RN, Ganguly P, Selvakumar P, Rudramurthy SM, Prasad R, Chakrabarti A, Siddharthan R, Sanyal K. (2021). Functional and comparative analysis of centromeres reveals clade-specific genome rearrangements in *Candida auris* and a chromosome number change in related species. *mBio* 12:e00905-21. <https://doi.org/10.1128/mBio.00905-21>.
28. Chow NA, de Groot T, Badali H, Abastabar M, Chiller TM, Meis JF. (2019). Potential fifth clade of *Candida auris*, Iran, 2018. *Emerg. Infect. Dis.* 25:1780–1781. <https://doi.org/10.3201/eid2509.190686>.
29. Chybowska AD, Childers DS, Farrer RA (2020). Nine Things Genomics Can Tell Us About *Candida auris*. *Front. Genet.* 11:351. doi: 10.3389/fgene.2020.00351.
30. Chow NG, Tsay SV, Forsberg K, Greenko JA, Southwick KL, Barrett PM, Kerins JL, Lockhart SR, Chiller TM, Litvintseva AP, US *Candida auris* Investigation Team. (2018). Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant *Candida auris* in the USA: a molecular epidemiological survey. *Lancet Infect. Dis.* 18:1377–1384. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30597-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30597-8).
31. Rhodes J and Fisher MC (2019). Global epidemiology of emerging *Candida auris*. *Curr. Opin. Microbiol.* Dec; 52:84-89. doi: 10.1016/j.mib.2019.05.008.
32. de Groot T, Puts Y, Berrio I, Chowdhary A, Meis JF. (2020). Development of *Candida auris* short tandem repeat typing and its application to a global collection of isolates. *mBio* Jan 7;11(1):e02971-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02971-19>.
33. Cuomo CA, Alanio A. (2020). Tracking a Global Threat: a New Genotyping Method for *Candida auris*. *mBio.* Mar 10;11(2):e00259-20. doi: 10.1128/mBio.00259-20.
34. Chow NA, Muñoz JF, Gade L, Berkow EL, Li X, Welsh RM, Forsberg K, Lockhart SR, Adam R, Alanio A, Alastruey-Izquierdo A, Althawadi S, Araúz AB, Ben-Ami R, Bharat A, Calvo B, Desnos-Ollivier M, Escandón P, Gardam D, Gunturu R, Heath CH, Kurzai O, Martin R, Litvintseva AP, Cuomo CA. (2020). Tracing the Evolutionary History and Global Expansion of *Candida auris* Using Population Genomic Analyses. *mBio.* Apr 8;11(2):e03364-19. doi: 10.1128/mBio.03364-19.
35. Bentz, M. L., Sexton, D. J., Welsh, R. M., and Litvintseva, A. P. (2019). Phenotypic switching in newly emerged multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *Med. Mycol.* July 57(5) 636–638, doi: 10.1093/mmy/myy100.
36. Kordalewska, M., and Perlin, D. S. (2019a). Identification of drug resistant *Candida auris*. *Front. Microbiol.* 10: article1918. doi: 10.3389/fmicb.2019.01918.
37. Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, Durante M, Perkins R, Hewitt C, Simner PJ, Carroll KC, Hayden RT, Zhang SX. (2017). Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably

identified in clinical microbiology laboratories? J Clin. Microbiol. 55:638–640. doi:10.1128/JCM.02202-16.

38. Snayd M, Dias F, Ryan RW, Clout D, Banach DB. (2018). Misidentification of *Candida auris* by RapID Yeast Plus, a commercial, biochemical enzyme based manual rapid identification system. J Clin. Microbiol. 56:e00080-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.00080-18>.

39. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, Candida auris Incident Management Team, Manuel R, Brown CS. (2018). *Candida auris*: a review of the literature. Clin. Microbiol. Rev. 31: e00029-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-17>.

40. Mahmoudi S, Agha Kuchak Afshari S, Aghaei Gharehbolagh S, Mirhendi H, Makimura KJ (2019). Methods for identification of *Candida auris*, the yeast of global public health concern: A review. Mycol Med. Jun;29(2):174-179. doi: 10.1016/j.mycmed.2019.04.004.

41. Kumar A, Sachu A, Mohan K, Vinod V, Dinesh K, Karim S. (2017). Simple low-cost differentiation of *Candida auris* from *Candida haemulonii* complex using CHROMagar Candida medium supplemented with Pal's medium. Rev. Iberoam. Micol. Apr-Jun;34(2):109-111. doi: 10.1016/j.riam.2016.11.004.

42. Borman AM, Fraser M, Johnson EM. (2020). CHROMagar TM Candida Plus: A novel chromogenic agar that permits the rapid identification of *Candida auris*. Med. Mycol. Jun 11: myaa049. doi: 10.1093/mmy/myaa049.

43. Das S, Singh S, Tawde Y, Chakrabarti A, Shankarnarayan SA, Rudramurthy SM, Kaur H, Ghosh A. (2020). A selective medium for isolation and detection of *Candida auris*; an emerging pathogen. J Clin. Microbiol. Nov 18: JCM.00326-20. doi: 10.1128/JCM.00326-20.

44. Tan YE, Teo JQ, Rahman NBA, Ng OT, Kalisvar M, Tan AL, Koh TH, Ong RTH. (2019). *Candida auris* in Singapore: Genomic epidemiology, antifungal drug resistance, and identification using the updated 8.01 VITEK 2[®] system. Int. J Antimicrob. Agents. Dec;54(6):709-715. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.09.016.

45. Ambaraghassi G, Dufresne PJ, Dufresne SF, Vallières É, Muñoz JF, Cuomo CA, Berkow EL, Lockhart SR, Luong ML. (2019). Identification of *Candida auris* by Use of the Updated Vitek 2 Yeast Identification System, Version 8.01: a Multilaboratory Evaluation Study. J Clin. Microbiol. Oct 23;57(11):e00884-19. doi: 10.1128/JCM.00884-19.

46. Du M, Hu W, Tamura T, Alshahni MM, Satoh K, Yamanishi C, Naito T, Makimura K. (2021). Investigation of the Physiological, Biochemical and Antifungal Susceptibility Properties of *Candida auris*. Mycopathologia Jan 21. doi: 10.1007/s11046-020-00526-w.

47. Cassagne C, Normand AC, L'Ollivier C, Ranque S, Piarroux R. (2016). Performance of MALDI-TOF MS platforms for fungal identification. Mycoses Nov;59(11):678-690. doi: 10.1111/myc.12506.

48. Turhan O, Ozhak-Baysan B, Zaragoza O, Er H, Sarıtas ZE, Ongut G, Ogunc D, Colak D, Cuenca-Estrella M. (2017). Evaluation of MALDI-TOF-MS for the Identification of Yeast Isolates Causing Bloodstream Infection. *Clin. Lab.* Apr 1;63(4):699-703. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.161101.
49. Bao JR, Master RN, Azad KN, Schwab DA, Clark RB, Jones RS, Moore EC, Shier KL. (2018). 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.* Mar 26;56(4):e01700-17. doi: 10.1128/JCM.01700-17.
50. Sterkel, A.; Bateman, A.; Valley, A.; Warshauer, D. (2018). Viability of *Candida auris* and other *Candida* species after various Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight (MALDI-TOF) mass spectrometry-based extraction protocols. *J. Clin. Microbiol.* 56, e00886-18. doi: 10.1128/JCM.00886-18.
51. Caceres DH, Forsberg K, Welsh RM, Sexton DJ, Lockhart SR, Jackson BR, Chiller T. (2019). *Candida auris*: A Review of Recommendations for Detection and Control in Healthcare Settings. *J Fungi (Basel)*. Nov 28;5(4):111. doi: 10.3390/jof5040111.
52. European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). Rapid risk assessment *Candida auris* in healthcare settings-Europe-first update, 23 April 2018. Stockholm: ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-candida-auris-healthcare-settings-europe>. Último acceso 15 de diciembre de 2021.
53. Centre for Diseases Control and Prevention CDC. (2021b). Fungal diseases: *Candida auris*. Laboratorians and Health Professional. Identification: https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/laboratorians_and_HealthProfessionals/identification.html. Último acceso 15 de diciembre de 2021.
54. Hata DJ, Humphries R, Lockhart SR; College of American Pathologists Microbiology Committee. (2020). *Candida auris*: An Emerging Yeast Pathogen Posing Distinct Challenges for Laboratory Diagnostics, Treatment, and Infection Prevention. *Arch Pathol Lab Med.* Jan;144(1):107-114. doi: 10.5858/arpa.2018-0508-RA.
55. Zhu Y, O'Brien B, Leach L, Clarke A, Bates M, Adams E, Ostrowsky B, Quinn M, Dufort E, Southwick K, Erazo R, Haley VB, Bucher C, Chaturvedi V, Limberger RJ, Blog D, Lutterloh E, Chaturvedi. (2020). Laboratory Analysis of an Outbreak of *Candida auris* in New York from 2016 to 2018: Impact and Lessons Learned. *J Clin. Microbiol.* Mar 25;58(4): e01503-19. doi: 10.1128/JCM.01503-19.
56. Kordalewska M, Zhao Y, Lockhart SR, Chowdhary A, Berrio I, Perlin DS. (2017). Rapid and accurate molecular identification of the emerging multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *J Clin. Microbiol.* Aug 55(8):2445–2452. <https://doi.org/10.1128/JCM.00630-17>.

57. Theill L, Dudiuk C, Morales-Lopez S, Berrio I, Rodríguez JY, Marin A, Gamarra S, Garcia-Effron G. (2018). Single-tube classical PCR for *Candida auris* and *Candida haemulonii* identification. Rev. Iberoam. Micol. 2018 Apr-Jun;35(2):110-112. doi: 10.1016/j.riam.2018.01.003.
58. Ruiz-Gaitán AC, Fernández-Pereira J, Valentin E, Tormo-Mas MA, Eraso E, Pemán J, de Groot PWJ. (2018). Molecular identification of *Candida auris* by PCR amplification of species-specific GPI protein-encoding genes. Int. J Med. Microbiol. Oct;308(7):812-818. doi: 10.1016/j.ijmm.2018.06.014.
59. Alvarado M, Bartolomé Álvarez J, Lockhart SR, Valentín E, Ruiz-Gaitán AC, Eraso E, de Groot PWJ. (2021). Identification of *Candida auris* and related species by multiplex PCR based on unique GPI protein-encoding genes. Mycoses Feb;64(2):194-202. doi: 10.1111/myc.13204.
60. Pino-Calm B, García Martínez Artola D, Gil-Campesino H, Alcoba-Florez J. (2018). Restriction fragment length polymorphism de las regiones ITS1-ITS2 como método para identificar *Candida auris*. Rev. Iberoam. Micol. Jul-Sep 2018;35(3):167-168. doi: 10.1016/j.riam.2017.10.002.
61. Martínez-Murcia A, Navarro A, Bru G, Chowdhary A, Hagen F, Meis JF. (2018). Internal validation of GPST[™] MONODOSE CanAurdtec-qPCR kit following the UNE/EN ISO/IEC 17025:2005 for detection of the emerging yeast *Candida auris*. Mycoses 61, 877–884. doi: 10.1111/myc.12834.
62. Lima A, Widen R, Vestal G, Uy D, Silbert SA (2019). TaqMan Probe-Based Real-Time PCR Assay for the Rapid Identification of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogen *Candida auris* on the BD Max System. J Clin Microbiol. 2019 Jun 25;57(7): e01604-18. doi: 10.1128/JCM.01604-18.
63. Sattler J, Noster J, Brunke A, Plum G, Wiegel P, Kurzai O, Meis JF, Hamprecht A. (2021). Comparison of Two Commercially Available qPCR Kits for the Detection of *Candida auris*. J Fungi (Basel). 2021 Feb 22;7(2):154. doi: 10.3390/jof7020154.
64. Arastehfar A, Fang W, Daneshnia F, Al-Hatmi AM, Liao W, Pan W, Khan Z, Ahmad S, Rosam K, Lackner M, Lass-Flörl C, Hagen F, Boekhout T. (2019). Novel multiplex real-time quantitative PCR detecting system approach for direct detection of *Candida auris* and its relatives in spiked serum samples. Future Microbiol. Jan; 14:33-45. doi: 10.2217/fmb-2018-0227.
65. Centre for Diseases Control and Prevention CDC. (2019). Fungal diseases: *Candida auris*. Laboratorians and Health Professionals. Identification: *Candida auris* screening protocols: Real-time PCR protocol. Effective Date: August 2019. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/identification.html>. Último acceso 15 de diciembre de 2021.

66. Higashi Y, Niimi H, Sakamaki I, Yamamoto Y, Kitajima I. (2020). Rapid Identification of *Candida* Species in Candidemia Directly from Blood Samples Using Imperfect Match Probes. *Sci Rep.* Apr 2;10(1):5828. doi: 10.1038/s41598-020-62276-5.
67. Malczynski M, Dowlow N, Rezaeian S, Rios J, Dirnberger L, Zembower JA, Zhu A, Qi C. (2020). Optimizing a real-time PCR assay for rapid detection of *Candida auris* in nasal and axillary/groin samples. *J Med. Microbiol.* Jun;69(6):824-829. doi: 10.1099/jmm.0.001207.
68. Walchak RC, Buckwalter SP, Zinsmaster NM, Henn KM, Johnson KM, Koelsch JM, Herring SA, Steinmetz LK, Reed KA, Barth JE, Rasmusson JM, Fischer JL, SnippesVagnone P, Sampathkumar P, Wengenack NL. (2020). *Candida auris* Direct Detection from Surveillance Swabs, Blood, and Urine Using a Laboratory-Developed PCR Method. *J Fungi (Basel).* Oct 15;6(4):224. doi: 10.3390/jof6040224.
69. Modrzewska B, Kurnatowski P. (2015). Adherence of *Candida* sp. to host tissues and cells as one of its pathogenicity features. *Ann Parasitol.* 2015;61(1):3-9.
70. Richardson JP, Ho J, Naglik JR. (2018). *Candida*-epithelial interactions. *J Fungi (Basel).* Feb 8;4(1):22. doi: 10.3390/jof4010022.
71. Muñoz JF, Welsh RM, Shea T, Batra D, Gade L, Litvintseva AP, Cuomo Chr. (2019). Chromosomal rearrangements and loss of subtelomeric adhesions linked to clade-specific phenotypes in *Candida auris*. *bioRxiv preprint first posted online Sep. 5, 2019* doi: 10.1101/754143.
72. Singh, S., Uppuluri, P., Mamouei, Z., Alqarihi, A., Elhassan, H., French, S., Lockhart SR, Chiller T, Eduars JE JR, Ibrahim A. (2019). The NDV-3A vaccine protects mice from multidrug resistant *Candida auris* infection. *PLoSPathog.* 15: e1007460. doi: 10.1371/journal.ppat.1007460.
73. Brown JL, Delaney C, Short B, Butcher MC, McKloud E, Willians C, Kean R, Ramage G. (2020). *Candida auris* Phenotypic Heterogeneity Determines Pathogenicity In Vitro. *mSphere.* 2020 Jun 24;5(3):e00371-20. doi: 10.1128/mSphere.00371-20.
74. Staniszewska M. (2020). Virulence factors in *Candida* species. *Curr. Protein Pept. Sci.* 21(3):313-323. doi: 10.2174/1389203720666190722152415.
75. Rapala-Kozik M, Bochenska O, Zajac D, KarkowskaKuleta J, Gogol M, Zawrotniak M, Kozik A. (2018). Extracellular proteinases of *Candida* species pathogenic yeasts. *Mol Oral Microbiol.* Apr 33(2):113–124. doi: 10.1111/omi.12206.
76. del Valle G, Azcurra AI, Sotomayor CE. (2019). Lipasas de especies *Candida*: una revisión sobre aspectos bioquímicos, moleculares y patogénicos. *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba* 76(2):107-112. doi: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n2.23822>.

77. Furlaneto MC, Go'és HP, Perini HF, dos Santos RC, Furlaneto-Maia L. (2018). How much do we know about hemolytic capability of pathogenic *Candida* species? *Folia Microbiol. (Praha)*. Jul 63(4):405–412. doi: 10.1007/s12223-018-0584-5.
78. Kumar D, Banerjee T, Pratap CB, Tilak R. (2015). Itraconazole-resistant *Candida auris* with phospholipase, proteinase and hemolysin activity from a case of vulvovaginitis. *J Infect. Dev. Ctries*. 2015 Apr 15;9(4):435-7. doi: 10.3855/jidc.4582.
79. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, Long L, Isham N, Kovanda L, Borroto-Esoda K, Wring S, Angulo D, Ghannoum ML. (2017). The Emerging Pathogen *Candida auris*: Growth Phenotype, Virulence Factors, Activity of Antifungals, and Effect of SCY-078, a Novel Glucan Synthesis Inhibitor, on Growth Morphology and Biofilm Formation. *Antimicrob. Agents Chemother.* Apr 24;61(5): e02396-16. doi: 10.1128/AAC.02396-16.
80. Wang X, Bing J, Zheng Q, Zhang F, Liu J, Yue H, Tao L, Du Han, Wang Y, Wang H, Huang G. (2018). The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. *Emerg. Microbes Infect.* May 18;7(1):93. doi: 10.1038/s41426-018-0095-0.
81. Rossato L, Colombo AL. (2018). *Candida auris*: What have we learned about its mechanisms of pathogenicity? *Front. Microbiol.* Dec 12;9: article3081. doi: 10.3389/fmicb.2018.03081.
82. Arora P, Singh P, Wang Y, Yadav A, Pawar K, Singh A, Padmavati G, Xu J, Chowdhary A. (2021). Environmental isolation of *Candida auris* from the coastal wetlands of Andaman Islands, India. *mBio* 12:e03181-20. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.03181-20>
83. Heaney H, Laing J, Paterson L, Walker AW, Gow NAR, Johnson EM, MacCallum DM, Brown AJP. (2020). The environmental stress sensitivities of pathogenic *Candida* species, including *Candida auris*, and implications for their spread in the hospital setting. *Med. Mycol.* Aug 1;58(6):744-755. doi: 10.1093/mmy/myz127.
84. Day AM, McNiff MM, da Silva Dantas A, Gow NAR, Quinn J. (2018). Hog1 regulates stress tolerance and virulence in the emerging fungal pathogen *Candida auris*. *mSphere*. Oct 24;3(5): e00506-18. doi: 10.1128/mSphere.00506-18.
85. Shivarathri R, Jenull S, Stoiber A, Chauhan M, Mazumdar R, Singh A, Nogueira F, Kuchler K, Chowdhary A, Chauhan N. (2020). The two-component response regulator Ssk1 and the mitogen-activated protein kinase Hog1 control antifungal drug resistance and cell wall architecture of *Candida auris*. *mSphere*. Oct 14;5(5): e00973-20. doi: 10.1128/mSphere.00973-20.
86. Klein BS, Tebbets B. (2007). Dimorphism and virulence in fungi. *Curr. Opin. Microbiol.* 10, 314–319. doi: 10.1016/j.mib.2007.04.002.

87. Li Z, Nielsen K. (2017). Morphology Changes in Human Fungal Pathogens up on Interaction with the Host. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(4): pii: 66. doi: 10.3390/jof3040066.
88. Arkowitz RA, Bassilana M. (2019). Recent advances in understanding *Candida albicans* hyphal growth. *F1000Res*. May 21;8: F1000 Faculty Rev-700. doi: 10.12688/f1000research.18546.
89. Bravo-Ruiz G, Ross ZK, Grow NAR, Lorenz A. (2020). Pseudohyphal Growth of the Emerging Pathogen *Candida auris* Is Triggered by Genotoxic Stress through the S Phase Checkpoint. *mSphere* Mar 11;5(2):e00151-20. doi: 10.1128/mSphere.00151-20.
90. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. (2020). *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoSPathog* 16(10): e1008921. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008921>.
91. Fan S, Yue H, Zheng Q, Bing J, Tian S, Chen J, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G, Du H. (2021). Filamentous grow this a general feature of *Candida auris* clinical isolates. *Med. Mycol. Jan* 23: myaa116. doi: 10.1093/mmy/myaa116.
92. Kim SH, Iyer KR, Pardeshi L, Muñoz JF, Robbins N, Cuomo CA, Wong KH, Cowen LE. (2019). Genetic analysis of *Candida auris* implicates Hsp90 in morphogenesis and azole tolerance and Cdr1 in azole resistance. *mBio*. Jan 29;10(1): e02529-18. doi: 10.1128/mBio.02529-18.
93. Johnson CJ, Davis JM, Huttenlocher A, Kernien JF, Nett JE. (2018). Emerging Fungal Pathogen *Candida auris* Evades Neutrophil Attack. *mBio*. Aug 21;9(4): e01403-18. doi: 10.1128/mBio.01403-18.
94. Navarro-Arias MJ, Hernández-Chávez MJ, García-Carnero LC, Amezcua-Hernández DG, Lozoya-Pérez NE, Estrada-Mata E, Martínez-Duncker I, Franco B, Mora-Montes HM. (2019). Differential recognition of *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei* and *Candida auris* by human innate immune cells. *Infect. Drug Resist. Apr* 8; 12:783-794. doi: 10.2147/IDR.S197531.
95. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, Maor Y, Tarabia J, Schechner V, Adler A, Finn T. (2017). *Multidrug-Resistant Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerging Infectious Diseases*. 23: 195–203. 10.3201/eid2302.161486
96. De Jong AW, Hagen F. (2019). Attack, defend and persist: How fungal pathogen *Candida auris* was able to emerge globally in health care environments. *Mycopahtologia. Jun*;184(3):353-365. doi: 10.1007/s11046-019-00351-w.

97. Xin H, Mohiuddin F, Tran J, Adams A, Eberle K. (2019). Experimental mouse models of disseminated *Candida auris* infection. *mSphere* Sep 4;4(5): e00339-19. doi: 10.1128/mSphere.00339-19.
98. Torres SR, Pichowicz A, Torres-Velez F, Song R, Singh N, Lasek-Nesselquist E, De Jesus M. (2020). Impact of *Candida auris* infection in a neutropenic murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 21;64(3): e01625-19. doi: 10.1128/AAC.01625-19.
99. Kean R, Brown J, Ware A, Ramage G, Gulmez D. (2020). *Candida auris*: A Decade of Understanding of an Enigmatic Pathogenic Yeast. *J. Fungi*, 6, 30; doi:10.3390/jof6010030.
100. Yan L, Xia K, Yu Y, Miliakos A, Chaturvedi S, Zhang F, Chen Sh, Chaturvedi V, Linhardt RJ (2020). Unique Cell Surface Mannan of Yeast Pathogen *Candida auris* with Selective Binding to IgG. *ACS Infect. Dis*. May 8;6(5):1018-1031. doi: 10.1021/acsinfecdis.9b00450.
101. Chaturvedi V, Linhardt RJ, Papon N. (2020). *Candida auris* Mannans and Pathogen-Host Interplay. *Trends Microbiol*. Dec;28(12):954-956. doi: 10.1016/j.tim.2020.10.003.
102. Pathirana RU, Friedman J, Norris HL, Salvatori O, McCall AD, Kay J, Edgerton MP. (2018). Fluconazole-resistant *Candida auris* is susceptible to salivary Histatin 5 killing and to intrinsic host defenses. *Antimicrob. Agents Chemother*. Jan 25;62(2): e01872-17. doi: 10.1128/AAC.01872-17.
103. Sanches JM, Rossato L, Lice I, Alves de Piloto Fernandes AM, Bueno Duarte GH, Rosini Silva AA, de Melo Porcari A, de Oliveira Carvalho P, Gil CD. (2021). The role of annexin A1 in *Candida albicans* and *Candida auris* infections in murine neutrophils. *Microb. Pathog*. Jan; 150:104689. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104689.
104. Bruno M, Kersten S, Bain JM, Jaeger M, Rosati D, Kruppa MD, Lowman DW, Rice PJ, Graves B, Ma Z, Jiao YN, Chowdhary A, Renieris G, van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Giamarellos-Bourboulis EJ, Hoischen A, Gow NAR, Brown AJP, Meis JF, Williams DL, Netea MG. (2020). Transcriptional and functional insights into the host immune response against the emerging fungal pathogen *Candida auris*. *NatMicrobiol*. Dec;5(12):1516-1531. doi: 10.1038/s41564-020-0780-3.
105. Silva S, Rodrigues CF, Araújo D, Rodrigues ME, Henriques M. (2017). *Candida* species biofilms' antifungal resistance. *J Fungi (Basel)*. Feb 21;3(1):8. doi: 10.3390/jof3010008.
106. Cavalheiro M and Teixeira MC. (2018). *Candida* Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies. *Front. Med*. 5:28. doi: 10.3389/fmed.2018.00028.
107. de Barros PP, Rossoni RD, de Souza CM, Scorzoni L, Fenley JC, Junqueira JC. (2020). *Candida* biofilms: An update on developmental mechanisms and therapeutic challenges. *Mycopathologia*. Jun;185(3):415-424. doi: 10.1007/s11046-020-00445-w.

108. Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, Rautemaa-Richardson R. (2017). Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerg Infect Dis*. Feb;23(2):328-331. doi: 10.3201/eid2302.161320.
109. Ledwoch K, Maillard J. (2018). *Candida auris* dry surface biofilm (DSB) for disinfectant efficacy testing. *Materials (Basel)*. Dec 21;12(1):18. doi: 10.3390/ma12010018.
110. Short B, Brown J, Delaney C, Sherry L, Williams C, Ramage G, Kean R. (2019). *Candida auris* exhibits resilient biofilm characteristics in vitro: implications for environmental persistence. *J Hosp. Infect*. Sep;103(1):92-96. doi: 10.1016/j.jhin.2019.06.006.
111. Singh R, Kaur M, Chakrabarti A, Shankarnarayan SA, Rudramurthy SM. (2019). Biofilm formation by *Candida auris* isolated from colonising sites and candidemia cases. *Mycoses*. 62(8):706–709. Epub 2019 May 28. doi: <https://doi.org/10.1111/myc.12947>.
112. Romera D, Aguilera-Correa JJ, Gadea I, Viñuela-Sandoval L, García-Rodríguez J, Esteban J. (2019). *Candida auris*: a comparison between planktonic and biofilm susceptibility to antifungal drugs. *J Med. Microbiol*. Sep;68(9):1353-1358. doi: 10.1099/jmm.0.001036.
113. Dominguez EG, Zarnowski R, Choy HL, Zhao M, Sanchez H, Nett JE, Andes DR. (2019). Conserved role for biofilm matrix polysaccharides in *Candida auris* drug resistance. *mSphere*. Jan 2;4(1): e00680-18. doi: 10.1128/mSphereDirect.00680-18.
114. Taff HT, Nett JE, Zarnowski R, Ross KM, Sanchez H, Cain MT, Hamaker J, Mitchell AP, Andes DR. (2012). A *Candida* biofilm-induced pathway for matrix glucan delivery: implications for drug resistance. *PLoSPathog* 8: e1002848. doi: 10.1371/journal.ppat.1002848.
115. Dominguez E, Zarnowski R, Sanchez H, Covelli AS, Westler WM, Azadi P, Nett J, Mitchell AP, Andes DR. (2018). Conservation and divergence in the *Candida* species biofilm matrix mannan-glucan complex structure, function, and genetic control. *mBio* 9: e00451-18. doi:10.1128/mBio.00451-18.
116. Kean R, Delaney C, Sherry L, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, Rautemaa-Richardson R, Williams C, Ramage G. (2018). Transcriptome assembly and profiling of *Candida auris* reveals novel insights into biofilm-mediated resistance. *mSphere* 3: e00334-18. doi: 10.1128/mSphere.00334-18.
117. Kean R, Ramage G. (2019). Combined antifungal resistance and biofilm tolerance: the global threat of *Candida auris*. *mSphere*. Jul 31;4(4): e00458-19. doi: 10.1128/mSphere.00458-19.
118. Uppuluri P. (2020). *Candida auris* biofilm colonization on skin niche conditions. *mSphere*. Jan 22;5(1): e00972-19. doi: 10.1128/mSphere.00972-19.

119. Horton MV, Nett JE. (2020). *Candida auris* infection and biofilm formation: going beyond the surface. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.* Sep;7(3):51-56. doi: 10.1007/s40588-020-00143-7.
120. Dekkerová J, Lopez-Ribot JL, Bujdaková H. (2019). Activity of anti-CR-*RP* polyclonal antibody against biofilms formed by *Candida auris*, a multidrug-resistant emerging fungal pathogen. *Eur. J Clin. Microbiol. Infect. Dis.* Jan;38(1):101-108. doi: 10.1007/s10096-018-3400-x.
121. Gowri M, Jayashree B, Jeyakanthan J, Girija EK. (2020). Sertraline as a promising antifungal agent: inhibition of growth and biofilm of *Candida auris* with special focus on the mechanism of action in vitro. *J Appl. Microbiol.* Feb;128(2):426-437. doi: 10.1111/jam.14490.
122. Lara HH, Ixtapan-Turrent L, Jose Yacaman M, Lopez-Ribot J. (2020). Inhibition of *Candida auris* biofilm formation on medical and environmental surfaces by silver nanoparticles. *ACS Appl. Mater Interfaces* May 13;12(19):21183-21191. doi: 10.1021/acsami.9b20708.
123. Wall G, Chen E, Hull MV, Lopez-Ribot JL. (2020). Screening the CALIBR ReFRAME library in search for inhibitors of *Candida auris* biofilm formation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* Nov 25; 10:597931. doi: 10.3389/fcimb.2020.597931.
124. Chatzimoschou A, Giampani A, Meis JF, Roilides E. (2021). Activities of nine antifungal agents against *Candida auris* biofilms. *Mycoses.* Apr;64(4):381-384. doi: 10.1111/myc.13223.
125. Scorzoni L, de Paula E Silva AC, Marcos CM, Assato PA, de Melo WC, de Oliveira HC, Costa-Orlandi CB, Mendes-Giannini MJ, Fusco-Almeida AM. (2017). Antifungal Therapy: New advances in the understanding and treatment of mycosis. *Front. Microbiol.* Jan 23; 8:36. doi: 10.3389/fmicb.2017.00036.
126. Nivoix Y, Ledoux MP, Herbrecht R. (2020). Antifungal Therapy: New and evolving therapies. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* Feb;41(1):158-174. doi: 10.1055/s-0039-3400291.
127. de Oliveira Santos GC, Vasconcelos CC, Lopes AJO, de Sousa Cartágenes MDS, Filho AKDB, do Nascimento FRF, Ramos RM, Pires ERB, de Andrade MS, Rocha FMG, de Andrade Monteiro C. (2018). *Candida* Infections and Therapeutic Strategies: Mechanisms of action for traditional and alternative agents. *Front. Microbiol.* Jul 3; 9:1351. doi: 10.3389/fmicb.2018.01351.
128. Hokken MWJ, Zwaan BJ, Melchers WJG, Verweij PE. (2019). Facilitators of adaptation and antifungal resistance mechanisms in clinically relevant fungi. *Fungal Genet. Biol.* Nov;132: 103254. doi: 10.1016/j.fgb.2019.103254.

129. Lockhart SR. (2019). *Candida auris* and multidrug resistance: Defining the new normal. Fungal Genet. Biol. Oct; 131:103243. doi: 10.1016/j.fgb.2019.103243.
130. Ruiz-Gaitán AC, Cantón E, Fernández-Rivero ME, Ramírez P, Pemán J. (2019). Outbreak of *Candida auris* in Spain: A comparison of antifungal activity by three methods with published data. Int. J Antimicrob. Agents. May;53(5):541-546. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.005.
131. Ostrowsky B, Greenko J, Adams E, Quinn M, O'Brien B, Chaturvedi V, Berkow E, Vallabhaneni S, Forsberg K, Chaturvedi S, Lutterloh E, Blog D; C. auris Investigation Work Group. (2020). *Candida auris* isolates resistant to three classes of antifungal medications - New York, 2019. MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep. Jan 10;69(1):6-9. doi: 10.15585/mmwr.mm6901a2.
132. Ademe M, Girma F. (2020). *Candida auris*: From multidrug resistance to pan-resistat strains. Infect. Drug Resist. May 5;13:1287-1294. doi: 10.2147/IDR.S249864.
133. Centre for Diseases Control and Prevention CDC (2020a). Fungal diseases: *Candida auris*: Laboratorians and Health professionals. Antifungal susceptibility testing. CDC. May 29, 2020. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>. Ultima entrada 15 de diciembre de 2021.
134. Lepak AJ, Zhao M, Berkow EL, Lockhart SR, Andes DR. (2017). Pharmacodynamic Optimization for Treatment of Invasive *Candida auris* Infection. Antimicrob. Agents Chemother. 2017 Jul 25;61(8):e00791-17. doi: 10.1128/AAC.00791-17.
135. Spivak ES, Hanson KE. (2018). *Candida auris*: emerging fungal pathogen. J Clin. Microbiol. 2018 Jan 24;56(2): e01588-17. doi: 10.1128/JCM.01588-17.
136. Montoya MC, Moye-Rowley WS, Krysan DJ. (2019). *Candida auris*: The Canary in the Mine of Antifungal Drug Resistance. ACS Infect. Dis. 2019 Sep 13;5(9):1487-1492. doi: 10.1021/acsinfecdis.9b00239.
137. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. (2020). *Candida auris*: a fungus with identity crisis. Pathog. Dis. Jun 1;78(4): ftaa034. doi: 10.1093/femspd/ftaa034.
138. Oh M, Heyl J, Babu BA. (2020). *Candida auris* in the Age of Resistance. Cureus. 2020 Sep 9;12(9): e10334. doi: 10.7759/cureus.10334.
139. Chaabane F, Graf A, Jequier L, Coste AT. (2019). Review in antifungal resistance mechanism in the emerging pathogen *Candida auris*. Front. Microbiol. 2019 Nov 29; 10:2788. doi: 10.3389/fmicb.2019.02788.
140. Espinel-Ingroff A, Cantón E, Pemán J. (2021). Antifungal resistance among less prevalent *Candida* Non-albicans and other yeasts versus established and under

development agents: A literature review. J Fungi (Basel). Jan 4;7(1):24. doi: 10.3390/jof7010024.

141. Carolus H, Pierson S, Muñoz JF, Subotic A, Cruz RB, Cuomo ChA, Van Dijck P. (2021). Genome-Wide analysis of experimentally evolved *Candida auris* reveals multiple novel mechanisms of multidrug resistance. mBio Apr 5;12(2):e03333-20. doi: 10.1128/mBio.03333-20.

142. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, Tarai B, Singh A, Upadhyaya G, Upadhyay S, Yadav P, Singh PK, Khillan V, Sachdeva N, Perlin DS, Meis JF. (2018). 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. 73:891–899. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx480>.

143. Hou X, Lee A, Jiménez-Ortigosa C, Kordalewska M, Perlin DS, Zhao Y. (2018). [Rapid detection of ERG11-Associated azole resistance and FKS-associated echinocandin resistance in *Candida auris*](#). Antimicrob. Agents Chemother. Dec 21;63(1):e01811-18. doi: 10.1128/AAC.01811-18.

144. Rybak JM, Doorley LA, Nishimoto AT, Barker KS, Palmer GE, Rogers PD. (2019). Abrogation of triazole resistance upon deletion of CDR1 in a clinical isolate of *Candida auris*. Antimicrob. Agents Chemother. Mar 27;63(4):e00057-19. doi: 10.1128/AAC.00057-19.

145. Wasi M, Khandelwal NK, Moorhouse AJ, Nair R, Vishwakarma P, Bravo Ruiz G, Ross ZK, Lorenz A, Rudramuthy Sh M, Chakrabarti A, Lynn AM, Mondal AK, Gow NAR, Prasad R. (2019). ABC transporter genes show upregulated expression in drug resistant clinical isolates of *Candida auris*: a genome-wide characterization of ATP-Binding Cassette (ABC) transporter genes. Front Microbiol. Jul 16;10:1445. doi: 10.3389/fmicb.2019.01445.

146. Rybak JM, Muñoz JF, Barker KS, Parker JE, Esquivel BD, Berkow EL, Lockhart SR, Gade L, Palmer GE, White TC, Kelly SL, Cuomo CA, Rogers PD. (2020). [Mutations in *TAC1B*: a novel genetic determinant of clinical fluconazole resistance in *Candida auris*](#). mBio. May 12;11(3):e00365-20. doi: 10.1128/mBio.00365-20.

147. Mayr E-M, Ramírez-Zavala B, Krüger I, Morschhäuser J. (2020). A zinc cluster transcription factor contributes to the intrinsic fluconazole resistance of *Candida auris*. mSphere 5:e00279-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00279-20>.

148. Li J, Coste AT, Liechti M, Bachmann D, Sanglard D, Lamothe F. (2021). Novel ERG11 and TAC1B mutations associated with azole resistance in *Candida auris*. Antimicrob. Agents Chemother. Feb 22:AAC.02663-20. doi: 10.1128/AAC.02663-20.

149. Kordalewska M, Lee A, Park S, Berrio I, Chowdhary A, Zhao Y, Perlin DS. (2018). Understanding echinocandin resistance in the emerging pathogen *Candida auris*. Antimicrob. Agents Chemother. May 25;62(6):e00238-18. doi: 10.1128/AAC.00238-18.

150. Sharma D, Paul RA, Chakrabarti A, Bhattacharya S, Soman R, Shankarnarayan S, Chavan D, Singh S, Dar P, Kaur H, Ghosh AK, Rudramurthy Sh. (2020). Caspo fungin resistance in *Candida auris* due to mutations in Fks1 with adjunctive role of chitin and key cell wall stress response pathway genes. bioRxiv preprint July 10. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.196600>.
151. Escandón P, Chow NA, Caceres DH, Gade L, Berkow EL, Armstrong P, Rivera S, Misas E, Duarte C, Moulton-Meissner H, Welsh RM, Parra CI, Pescador LA, Villalobos N, Salcedo S, Berrio I, Varón C, Espino-Bode A, Lockhart SR, Jackson BR, Litvintseva AP, Beltran M, Chiller TM. (2019). Molecular epidemiology of *Candida auris* in Colombia reveals a highly related, country wide colonization with regional patterns in amphotericin B resistance. *Clin. Infect. Dis.* Jan 1;68 15–21. doi: 10.1093/cid/ciy411.
152. Centre for Diseases Control and Prevention CDC (2020b). Fungal diseases: *Candida auris*: Laboratorians and Health professionals. Recommendations for treatment of *Candida auris* infections. CDC. Jun 29, 2020. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html>. Ultima entrada 15 de diciembre de 2021.
153. Cândido ES, Affonseca F, Cardoso MH, Franco OL. (2020). Echinocandins as Biotechnological Tools for Treating *Candida auris* Infections. *J. Fungi (Basel)*. Sep 22;6(3):185. doi: 10.3390/jof6030185.
154. Sabino R, Veríssimo C, Pereira ÁA, Antunes F. (2020). [Candida auris, an agent of hospital-associated outbreaks: Which challenging issues do we need to have in mind?](#) *Microorganisms*. Jan 28;8(2):181. doi: 10.3390/microorganisms8020181.
155. Billamboz M, Fatima Z, Hameed S, Jawhara S. (2021). Promising drug Candidates and New Strategies for Fighting against the Emerging Superbug *Candida auris*. *Microorganisms*. Mar 18;9(3):634. doi: 10.3390/microorganisms9030634.
156. Černáková L, Roudbary M, Brás S, Tafaj S, Rodrigues CF. (2021). [Candida auris: A Quick Review on Identification, Current Treatments, and Challenges](#). *Int. J. Mol. Sci.* Apr 25;22(9):4470. doi: 10.3390/ijms22094470.
157. Cheng YS, Roma JS, Shen M, Fernandes CM, Tsang PS, Forbes HE, Boshoff H, Lazzarini C, Del Poeta M, Zheng W, Williamson PR. (2021). Identification of Antifungal Compounds against Multidrug Resistant *Candida auris* Utilizing a High Throughput Drug Repurposing Screen. *Antimicrob. Agents Chemother.* Jan 19;AAC.01305-20. doi: 10.1128/AAC.01305-20.
158. Frías-De-León MG, Hernández-Castro R, Vite-Garín T, Arenas R, Bonifaz A, Castañón-Olivares L, Acosta-Altamirano G, Martínez-Herrera E. (2020). Antifungal Resistance in *Candida auris*: Molecular Determinants. *Antibiotics (Basel)*. Sep 2;9(9):568. doi: 10.3390/antibiotics9090568.

159. Rauseo AM, Coler-Reilly A, Larson L, Spec A. (2020). [Hope on the Horizon: Novel Fungal Treatments in Development](#). Open Forum Infect. Dis. Jan 12;7(2): ofaa016. doi: 10.1093/ofid/ofaa016.
160. Kumar J, Eilertson B, Cadnum JL, Whitlow CS, Jencson AL, Safdar N, Krein SL, Tanner WD, Mayer J, Samore MH, Donskey CJ. (2019). Environmental Contamination with *Candida* Species in Multiple Hospitals Including a Tertiary Care Hospital with a *Candida auris* Outbreak. Pathog. Immun. Oct 28;4(2):260-270. doi: 10.20411/pai.v4i2.291.
161. Ahmad S, Khan Z, Al-Sweih N, Alfouzan W, Joseph L. (2020). *Candida auris* in various hospitals across Kuwait and their susceptibility and molecular basis of resistance to antifungal drugs. *Mycoses*.63:104–112. doi: 10.1111/myc.13022.
162. Patterson CA, Wyncoll D, Patel A, Ceesay Y, Newsholme W, Chand M, Mitchell H, Tan M, Edgeworth JD. (2021). Cloth lanyards as a source of intermittent transmission of *Candida auris* on an ICU. Crit. Care Med. Apr 1;49(4):697-701. doi: 10.1097/CCM.0000000000004843.
163. Ahmad, S.; Alfouzan, W. (2021). *Candida auris*: Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis, Antifungal Susceptibility, and Infection Control Measures to Combat the Spread of Infections in Health care Facilities. *Microorganisms* 9, 807. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040807>.
164. Centre for Diseases Control and Prevention CDC (2020C). Fungal diseases: *Candida auris*: Laboratorians and Health professionals. Infection prevention and control for *Candida auris*. CDC. Jun 29, 2020. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control>. Ultima entrada el 15 de diciembre de 2021.
165. Alastruey-Izquierdo A, Asensio A, Besoli A, Calabuig E, Fernández-Ruiz M, Garcia-Vidal C, Gasch O, Guinea J, Martín-Gomez MT, Paño JR, Ramirez P, Ruiz-Gaitán A, Salavert M, Tacias M, Viñuela L, Pemán J; en nombre de GEMICOMED GEIRAS-SEIMC. (2019). Recomendaciones GEMICOMED/GEIRAS-SEIMC para el manejo de las infecciones y colonizaciones por *Candida auris*. Rev Iberoam. Micol. Jul-Sep;36(3):109-114. doi: 10.1016/j.riam.2019.06.001.
166. Kean R, Sherry L, Townsend E, McKloud E, Short B, Akinbobola A, Mackay WG, Williams C, Jones BL, Ramage G. (2018). [Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an in-vitro study](#). J Hosp. Infect. Apr; 98(4):433-436. doi: 10.1016/j.jhin.2017.11.015.
167. Rutala WA, Kanamori H, Gergen MF, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ. (2019). Susceptibility of *Candida auris* and *Candida albicans* to 21 germicides used in healthcare facilities. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 40, 380–382. doi: 10.1017/ice.2019.1.
168. Salvador-García C, Tormo-Palop N, Mulet-Bayona JV, Melero-García M, Navalpotro-Rodríguez D, Belda-Álvarez M, Guna-Serrano MDR, Gimeno-Cardona C. (2020). *Candida*

auris: descripción de un brote. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl Ed)*. Jan;38 Suppl 1:39-44. doi: 10.1016/j.eimc.2020.02.007.

169. Ruiz Gaitán A. (2019). Análisis epidemiológico, clínico y microbiológico del brote de candidiasis invasora por *Candida auris* en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Tesis Doctoral. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina y Odontología. Universitat de Valencia. <https://roderic.uv.es/handle/10550/75458>.

170. Cultrera R, Barozzi A, Libanore M, Marangoni E, Pora R, Quarta B, Spadaro S, Ragazzi R, Marra A, Segala D. (2021). Co-Infections in Critically Ill Patients with or without COVID-19: A Comparison of Clinical Microbial Culture Findings. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 18: 4358. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084358>.

171. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez, MA, March-Roselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez. García AM, Muñoz-Martín AB, Orduña-Domingo A. (2021). Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León. España. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clini*. Disponible *online* el 5 de enero de 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>

172. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. (2021). [Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: A systematic review and meta-analyses](https://doi.org/10.1002/jmv.26740). *J Med. Virol.* Apr;93(4):2385-2395. doi: 10.1002/jmv.26740.

173. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, Fernandez-Pittol M, Pitart C, Inciarte A, Bodro M, Morata L, Ambrosioni J, Grafia I, Meira F, Macaya I, Cardozo C, Casals C, Tellez A, Castro P, Marco F, García F, Mensa J, Martínez JA, Soriano A; COVID-19 Researchers Group. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* Jan;27(1):83-88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.04.

174. Chowdry A, Tarai B, Singh A, Charma A. (2020). Multidrug-resistant *Candida auris* infections in critically ill coronavirus disease patients, India, April-July 2020. *Emerg Infect Dis*, 2020; 26(11): 2694. doi: 10.3201/eid2611.20350

175. Di Pilato V, Codda G, Ball L, Giacobbe DR, Willison E, Mikulska M, Magnasco L, Crea F, Vena A, Pelosi P, Bassetti M, Marchese A. (2021). Molecular Epidemiological Investigation of a Nosocomial Cluster of *C. auris*: Evidence of Recent Emergence in Italy and Ease of Transmission during the COVID-19 Pandemic. *J. Fungi* 7, 140. doi: <https://doi.org/10.3390/jof7020140>.

176. Janniger EJ, Kapila R. (2021). Public health issues with *Candida auris* in COVID-19 patients. *World Med. Health Policy* Sep 16; 10.1002/wmh3.472. doi: <https://doi.org/10.1002/wmh3.472>

177. Chowdhary A, Sharma A. (2020). The lurking scourge of multidrug resistant *Candida auris* in times of COVID-19 pandemic. J Glob. Antimicrob. Resist. Sep;22:175-176. doi: 10.1016/j.jgar.2020.06.003.
178. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F, García-Hita M, Alastruey-Izquierdo A, Quindós G. (2020). Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? Rev. Iberoam. Micol. Apr-Jun;37(2):41-46. doi: 10.1016/j.riam.2020.07.001.
179. Segrelles-Calvo G, de S Araújo GR, Llopis-Pastor E, Carrillo J, Hernández-Hernández M, Rey L, Melean NR, Escribano I, Antón E, Zamarro C, García-Salmones M, Frases S. (2021). *Candida* spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors. Respir Med. Nov;188:106619. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106619.
180. Garcia-Bustos V, Cabanero-Navalon MD, Ruiz-Saurí A, Ruiz-Gaitán AC, Salavert M, Tormo MÁ, Pemán J. (2021). What Do We Know about *Candida auris*? State of the art, knowledge gaps, and future directions. Microorganisms 9, 2177. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102177>