

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**“ANÁLISIS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS
EQUINOCANDINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA CÁNDIDA
AURIS VERSUS EL TRATAMIENTO QUE USA LA CCSS
(ANFOTERICINA B Y VORICONAZOL)”**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

Sustentante

OSCAR SOTO VALVERDE

Tutor

HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

SEDE ARANJUEZ

MARZO, 2020

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	13
Planteamiento del Problema.....	13
Objetivos	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos.....	15
Justificación.....	17
Antecedentes	19
Proyecciones.....	19
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	27
Microorganismo	27
Historia de los Microorganismos	27
Teoría celular.....	29
Tipos de Células	29
Características de las Células Eucariotas	31
Características de las Células Procariotas	33
Cándida.....	35
Historia de la Cándida auris	37
Fisiología.....	43
Características Microbiológicas de Cándida auris	43
Características Genómicas	47
Sistema Inmune.....	48
Cándida auris.....	52
Clínica	54
Epidemiología	55

Fisiopatología	60
Candidiasis	60
Factores de riesgo.....	62
Métodos de Diagnóstico.....	65
Pruebas de diagnóstico en la población asintomática	68
Tratamiento no farmacológico	69
Antifúngicos	70
Aspectos generales de las Equinocandinas	75
Características farmacológicas generales.....	76
Mecanismo de acción	76
Parámetros Farmacocinéticas de las Equinocandinas	78
Usos clínicos y efectos adversos	80
Aspectos generales de la Anfotericina B.....	82
Mecanismo de acción	84
Farmacocinética de la Anfotericina B.....	85
Usos clínicos y efectos adversos	86
Aspectos generales de Voriconazol.....	89
Mecanismo de acción	90
Usos clínicos y efectos adversos	92
Mecanismos de Multi-resistencia.....	94
Tratamiento de primera línea	96
Estrategia alternativa para la prevención de la infección por <i>Cándida auris</i>	97
Agentes inmunomoduladores	97
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	99
Enfoque	99

Diseño de la Investigación	100
Criterios de inclusión	100
Criterios de exclusión.....	101
Fuentes de información	101
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	110
Categoría 1. Eficacia de las Equinocandinas y Voriconazol y Anfotericina B en pacientes con Cándida auris.....	110
Categoría 2. Seguridad de las Equinocandinas y Voriconazol y Anfotericina B en pacientes con Cándida auris.....	123
Categoría 3. Comparación de la eficacia y la seguridad de las Equinocandinas y Voriconazol y Anfotericina B.....	130
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	138
Conclusiones	138
Recomendaciones.....	141
Referencias	143

Contenido de Tablas

Tabla 1. Notas de información	102
Tabla 2. Valores de MIC de levaduras de un brote de 50 casos de <i>Cándida auris</i> recolectadas en Londres entre abril de 2015 y julio de 2016.....	114
Tabla 3. Rango MIC y puntos de corte tentativos de <i>Cándida auris</i> para los fármacos antimicóticos más comunes recolectadas en Italia en el 2018.....	120
Tabla 4. Características demográficas y clínicas de pacientes con infecciones por <i>Cándida auris</i> en Pakistán, India, Venezuela y Sudáfrica, 2012-2015.....	126

Contenido de Figuras

Figura 1. Antonie van Leeuwenhoek	28
Figura 2. Tipos de Células	31
Figura 3. <i>Cándida auris</i> : medio de cultivo	37
Figura 4. <i>Cándida</i>	39
Figura 5. Levadura	42
Figura 6. Árbol Filogénico	44
Figura 7. Micrografía electrónica de barrido de <i>Cándida auris</i> tratada sin fármacos	45
Figura 8. Agar de Sabourand con <i>Cándida auris</i>	46
Figura 9. Órganos que componen el Sistema Inmune.....	49
Figura 10. Brote a nivel mundial de <i>Cándida auris</i>	56
Figura 11. Árbol de expansión mínima derivado de AFLP de aislamientos de <i>Cándida auris</i>	58
Figura 12. Combinación del método eoidemiológico de dendogramas con el de tipificación de PFGE	63
Figura 13. MALDITOF MS para el diagnóstico en laboratorio	66
Figura 14. Características de los antifúngicos.....	71
Figura 15. Estructura química del compuesto (fk463).....	76
Figura 16. Mecanismo de acción de las Equinocandinas.....	78
Figura 17. Farmacocinética de las Equinocandinas	80
Figura 18. Estructura química de la Anfotericina B	83
Figura 19. Mecanismo de acción de la Anfotericina B.....	85
Figura 20. Cinética de la Anfotericina B	86
Figura 21. Estructura química de Voriconazol	89
Figura 22. Mecanismo de acción de Voriconazol.....	91
Figura 23. Valores de MIC de Voriconazol en los aislados 209 y 224 <i>C. auris</i> recolectadas en Sudáfrica en el 2014.....	112
Figura 24. Comparación de distribución de los valores de MIC de aislamientos invasivos y colonizados de <i>C. auris</i> por antifúngicos	119
Figura 25. Perfil de seguridad de las diferentes Equinocandinas.....	125
Figura 26. Cuadro comparativo de seguridad y eficacia de ANB, VRC y Equinocandinas.....	131

Figura 27. Cuadro comparativo <i>in vitro</i> de seguridad y eficacia de ANB, VCR y CAS recolectado de la India 2017	133
Figura 28. Sensibilidad a antifúngicos de los aislados de <i>Cándida auris</i>	135

Agradecimientos

Primeramente, debo agradecer a Dios por darme la oportunidad, privilegio, capacidad y entendimiento de estudiar lo que para mí es la mejor carrera de lo que más me apasiona en el mundo. En lo personal, creo que Dios ha sido bueno y fiel conmigo, y todo lo que he tenido que pasar para que hoy esté cumpliendo este sueño.

Segundo, a mi madre Sonia Valverde Solano, por todo el apoyo que me brindó en este proceso de casi 5 años, desde lo moral hasta lo afectivo, y sus oraciones. Hoy cumplo mi sueño, mamita; no sabes lo que significas para mí, mami; te amo con todo mi corazón y me siento orgulloso de ser tu hijo; eres la mejor.

También quiero agradecer a la persona que me dio el impulso más grande para empezar a estudiar, con quien, su apoyo y sus oraciones, tal vez no hubiera llegado tan lejos, a mi Pastor Mauricio Morales Álvarez; él me hizo entender que Dios tenía algo mejor para mí y que Dios puede abrir caminos ahí donde tú crees que no los hay; siempre me vio como un profesional, y que yo nací para cosas grandes.

A la Dra. Ana Lamir Villalobos Soto, por todo el apoyo que me brindó, porque, a pesar de que siempre le daba dolores de cabeza por cambiarme los horarios de trabajo y permisos extras, siempre hizo lo posible para que yo pudiera poder salir adelante con este gran sueño. Siempre la admiré mucho, y no cualquiera tiene una carrera como la que ha tenido.

Mi mayor apoyo en este proceso fue de mi familia: le estaré eternamente agradecido por estar conmigo en todo este proceso; a mis hijas y a mi novia Josebeth Ramírez, por estar siempre anuente a muchas veces no poder vernos por esta meta personal y tan importante en mi vida.

Al Dr. Honorio Pérez Martínez, por ser parte de mi proceso universitario, y donde existieron palabras de aliento, las que fueron tomadas como parte de mi formación personal y profesional, y por lo cual estoy sumamente agradecido con su persona por siempre.

Dedicatoria

Para Dennisse Soto Poveda y Alana Soto Ramírez

A mis hijas, quienes son el motor de mi vida, que me hicieron una persona sumamente feliz; me ayudan a dar lo mejor de mí con su amor incondicional, donde han existido momentos inolvidables que, si tuviese la oportunidad, me gustaría volverlos a vivir al lado de ellas, porque todo el vacío de mi vida lo llenan sus sonrisas. A ellas les ofrezco mi título; les debo esta profesión para marcarles el camino que, si se proponen algo en la vida, sin duda van a lograrlo,

Para mi Madre Sonia Valverde Solano

A mi madrecita, una mujer incansable, la cual ha podido sacar adelante a la familia y lo ha hecho solita; es por eso que ella merece toda mi admiración, porque ha logrado todo lo que se propone en la vida; de ahí que yo la he tomado como mi gran inspiración, y he tratado de lograr de hacerla sentir orgullosa en la vida. A ella le dedico también este título, porque todas las noches que llegué tarde de la universidad, estuvo ahí esperándome, para alistarme algo para comer, y también levantarme todas las madrugadas. Muchas gracias. Madrecita, por ser la mejor madre del mundo. y gracias por hacerme la persona que soy hoy en día. Te amo.

Declaración Jurada

Yo, Oscar Soto Solano, con cédula de identidad número 114370399, estudiante de la Universidad Internacional de las Américas, con sede en San José, declaro bajo fe de juramento y consciente de las responsabilidades penales de este acto, que soy autor intelectual del Proyecto de Graduación del grado de Licenciatura con el título “Analizar la eficacia y seguridad de las Equinocandinas en el tratamiento de la Cándida auris versus el tratamiento que usa la CCSS (Anfotericina B y Voriconazol)”. Por lo tanto, eximo a la Universidad de cualquier responsabilidad en caso de que mi declaración sea falsa.

En fe de lo anterior, firmo en San José a las horas del día de marzo del 2020.

Oscar Javith Soto Solano

Cédula N°: 11437039

Resumen

Acerca de *Cándida auris*, es una levadura resistente a múltiples fármacos que causa un amplio espectro de infecciones, especialmente en entornos de cuidados intensivos; sigue siendo un patógeno inadvertido en los laboratorios de microbiología de rutina, ya que el 90% de los aislamientos se caracterizan por los sistemas de identificación comercial, y se identifican erróneamente como *C. haemulonii*. MALDI-TOF MS demostró ser un diagnóstico más robusto, con la técnica para la identificación rápida de *C. auris*, teniendo en cuenta que las MIC elevadas engañosas de anfotericina B pueden conducir a la selección de una terapia inapropiada.

Por lo expuesto anteriormente, se realizó una revisión bibliográfica, donde se tomaron en cuenta artículos publicados en los últimos diez años, que contuvieran información relacionada con las *Cándida auris*, un grupo de nuevos medicamentos antifúngicos para tratar esta patología, con el objetivo de realizar una comparación entre dos medicamentos, de esta familia farmacológica, Equinocandinas y Anfotericina B y Voriconazol. Con los resultados obtenidos de cada uno de estos antifúngicos mencionados, se busca identificar cuál de estos muestra una mayor eficacia y seguridad para tratar la *Cándida auris*.

Con la información obtenida de los artículos revisados, se pudo concluir que el medicamento más eficaz para tratar esta patología es el de las Equinocandinas, debido a que reduce considerablemente los niveles de la levadura, en monoterapia, así como en terapias combinadas con otros antifúngicos orales. Por otra parte, también fue el más seguro, debido a que reduce más con menores efectos secundarios al paciente que Anfotericina B y Voriconazol, además de tener menores efectos por toxicidad farmacológica.

ABSTRACT

About *Cándida auris* is a multi-drug resistant yeast that causes a wide spectrum of infections, especially in intensive care settings, remains an inadvertent pathogen in routine microbiology laboratories, since 90% of isolates are characterized by Commercial identification, and systems are mistakenly identified as *C. haemulonii*. MALDI-TOF MS proved to be a more robust, with the technical diagnosis for the rapid identification of *C. auris*. Taking into account that high deceptive MIC of amphotericin B can lead to the selection of inappropriate therapy.

Based on the foregoing, a bibliographic review was carried out, taking into account articles published in the last ten years, containing information related to *Cándida auris*, a group of new antifungal medications to treat this pathology, with the aim of conducting a Comparison between two medications, of this pharmacological family, Echinocandins and Amphotericin B and Voriconazole. With the results obtained from each of these aforementioned antifungals, seeks to identify which of these shows greater efficacy and safety to treat *Cándida auris*.

With the information obtained from the reviewed articles, it was concluded that the most effective medication to treat this pathology is Echinocandins, because it considerably reduces the levels of yeast, in monotherapy, as well as in therapies combined with other oral antifungals. On the other hand, it was also the safest, because it reduces more with less side effects to the patient than (Amphotericin B and Voriconazole), in addition to having lower effects due to pharmacological toxicity.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La *Cándida auris* es un tipo de levadura (hongo), que produce una enfermedad emergente multirresistente, la cual está causando una gran preocupación a nivel mundial, cuya primera identificación se realizó en el 2009, al aislarse del conducto auditivo de un paciente en Japón. El primer reporte de infección hematológica causada por *C. auris* se realizó en el 2011 en Corea del Sur, resaltando la persistencia de fungemia, a pesar de que los pacientes recibían tratamiento con fluconazol y anfotericina B. (Núñez, Arellano & Bonifaz, 2017, p. 2).

El siguiente punto trata del perfil de seguridad de las equinocandinas, con baja incidencia y severidad de efectos adversos, cómoda posología y muy bajas interacciones con otros fármacos, presentan notables ventajas para la terapéutica antifúngica moderna. Dado que las células de mamíferos carecen de pared celular, este blanco de acción es óptimo para los antifúngicos. La depleción de glucano de la pared fúngica consecuente, lleva a un colapso osmótico, balonamiento y finalmente lisis de la célula fúngica. Las equinocandinas son macro-lipopéptidos. Las moléculas actualmente en uso o en desarrollo son hexapéptidos cíclicos anfífilicos con una cadena lateral aminoacil-lipídica y un peso molecular de casi 1.200 daltons. (Machiavello & Rondán, 2015, p. 11)

Por otra parte, en cuanto a las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) por *Cándida* y las implicancias de las especies no *albicans*, se estiman en 400.000 casos en el mundo, y la infección por *Cándida* spp es más frecuente en países en vías de desarrollo. Las tasas de mortalidad cruda y atribuible a candidemia son del 42 y 27%, respectivamente. La colonización por *Cándida* ocurre en más del 80% de los pacientes críticamente enfermos, después de una semana en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Las infecciones por *C. auris* se desarrollan comúnmente dentro de una institución sanitaria, y ocurren dentro de varias semanas de estancia intrahospitalaria; se han

reportado como infecciones sanguíneas, en heridas y otitis; también se han cultivado en muestras de orina y de las vías respiratorias. (Chowdhary, Voss & Meis, 2016, p. 1).

En consecuencia, de lo expresado en el párrafo anterior, frecuentemente es multirresistente, lo cual significa que es resistente a la mayoría de antifúngicos comúnmente empleados para tratar infecciones por *Cándida* spp, Como dicha levadura es difícil de identificar con los métodos de laboratorio convencionales, esta podría confundirse si no se cuenta con metodologías más específicas. La identificación inapropiada puede llevar a administrar un tratamiento inadecuado, y dada la aparición de *C. auris* en nueve países de cuatro continentes en menos de una década, y el reporte del aislamiento de esta levadura en Costa Rica, en el hospital Calderón Guardia. (Tapia & Batarce, 2017, p. 1).

Con esto quiero decir que las Equinocandinas presentan un excelente perfil de seguridad y limitados efectos adversos. Se excretan a través del hígado pero no afectan a enzimas metabólicas, disminuyendo el riesgo de interacciones. No requiere acondicionamiento de la dosis en insuficiencia renal pero sí en insuficiencia hepática (IH) moderada, de hecho, el uso de Caspofungina no está recomendado en IH grave. Esta Familia de antifúngicos es libre de nefrotoxicidad no son fármacos dializables. Tienen una semivida extensa que permite dosificar a diario. Se usan en candidiasis invasivas refractarias a otros antifúngicos. La elección de una u otra, debe basarse en las interacciones medicamentosas y el coste final del tratamiento. (Cuerda, 2017, p. 11)

Un estudio genético reciente demostró que esta especie tendría copias únicas de varios genes relacionados con resistencia a los antifúngicos, como ERG3, ERG11, FKS1, FKS2 y FKS3, además de una mayor proporción de genes de familias de transportadores ABC y MSF (bombas de eflujo), que podrían explicar la multirresistencia. Es probable que el uso no meditado de antifúngicos se haya traducido en la emergencia de *C. auris* como un patógeno multirresistente exitoso. (Ospina & Osorno, 2019, p. 3).

Desde la aparición de esta enfermedad ha sido tratada con numerosos antimicóticos; sin embargo, esta levadura ha demostrado gran resistencia a la mayoría de ellos mediante todos los mecanismos conocidos, y debido a su reciente esparcimiento, que pone en riesgo a las personas, con un sistema inmunológico muy débil, que puede provocar complicaciones graves en la salud de estas y una elevada mortalidad. Un claro ejemplo de lo explicado es que presentan concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) elevadas con las tres principales clases de antifúngicos, limitando, así, las opciones terapéuticas. (Escandón & Duarte, 2019, p. 1).

Por lo expuesto anteriormente, la investigación presenta como principal interrogante: ¿Cuáles son los beneficios de seguridad y eficacia que pueden obtenerse de las equinocandinas ante el uso del tratamiento de la CCSS (anfotericina B y voriconazol) en pacientes con la enfermedad de Cándida auris?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la eficacia y seguridad que poseen las equinocandinas versus el tratamiento de la Caja Costarricense del Seguro Social (Anfotericina B y Voriconazol), con el fin de ofrecer una opción terapéutica para los pacientes con la enfermedad causada por Cándida auris.

Objetivos específicos

Identificar la eficacia y seguridad de las equinocandinas y de Anfotericina B y Voriconazol en pacientes con *Cándida auris*, que permita determinar la concentración mínima inhibitoria de la levadura.

Mencionar si las equinocandinas disminuyen las concentraciones de las levaduras *Cándida auris* de la misma manera que la Anfotericina B y el Voriconazol.

Determinar las ventajas y desventajas de las equinocandinas versus anfotericina B y voriconazol en pacientes con *Cándida auris*.

Justificación

En cuanto a la *Cándida auris*, es un hongo multirresistente emergente de reciente aparición. Se ha convertido en un importante patógeno nosocomial, con evidencia de transmisión clonal intra e intrahospitalaria, y se ha generalizado en varios países asiáticos, Sudáfrica, partes de América del Sur y recientemente en Costa Rica. Además, las comparaciones de secuencias de *C. auris* de diversas localidades geográficas sugieren que los linajes clonales estrechamente relacionados, pero distintos, pueden predominar en diferentes regiones. (Borman & Szekel., 2017, p. 563).

La principal razón por la que no se ha podido controlar esta enfermedad es la gran capacidad que ha presentado la *Candida auris* por generar la multi-resistencia a los antifúngicos, mediante diferentes mecanismos, resistencia frente a todos los tratamientos antimicrobianos que se han utilizado históricamente para combatirla, incluidas los Azoles, en las cuales “la resistencia antimicrobiana se debe por bombas de eflujo codificadas por los genes *MDR* o *CDR*, y la adquisición de mutaciones puntuales en el gen que codifica para la enzima blanco de estos fármacos (gen *ERG11*). Si hay sobreexpresión de bombas de eflujo y mutaciones de *ERG11*, el nivel de resistencia a voriconazol y fluconazol es mucho más alto. (Chowdhary *et al.*, 2018, pp. 891-899).

Se debe agregar que este hongo puede colonizar de forma transitoria o permanente la piel y las mucosas humanas. Además, ocasiona infecciones leves de heridas -especialmente quirúrgicas- otitis y otras infecciones superficiales. La parte más crítica es que causa infecciones graves por diseminación a través del torrente sanguíneo (candidemia), con posterior invasión y multiplicación

en uno o varios órganos del cuerpo (candidiasis invasora). Las personas con sistemas inmunitarios débiles tienen mayores dificultades para combatir una invasión inicial de *Candida auris*, además de que es más probable que estén en entornos, como hospitales y asilos, donde la infección es más prevalente. . (Opazo *et al.*, 2019, p. 10).

Hay que mencionar, el impacto potencialmente devastador de esta infección invasora por demuestra la una multi-resistente tanto en pacientes como en servicios clínicos no debe ser desestimado, además que la mortalidad cruda de la candidemia por *C. auris* es de 30-70% y se asocia a cuadros prolongados (10-50 días), lo que facilita la diseminación en el hospital. Estudios recientes en aislados en India sugieren una baja diversidad genética de las cepas (alto parentesco), lo que hace pensar que posiblemente esta especie emergió solo recientemente. Así mismo las elevadas CIMs a anfotericina B, como terapia de primera línea debieran usarse equinocandinas, con prueba de susceptibilidad antifúngica. Además debe vigilarse la susceptibilidad antifúngica en pacientes infectados o colonizados por este agente. (Chowdhary, Voss & Meis, 2017, p. 2).

Hay que mencionar, además, que existen diferentes antifúngicos disponibles para el tratamiento de candidiasis (anfotericina B, flucitosina, azoles); sin embargo, para el grupo de medicamentos citados se han documentado efectos adversos importantes, dados por toxicidad propia o por interacciones farmacológicas. Más recientemente se han incorporado las equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina), fungicidas que tienen un amplio espectro de acción, mayores tasas de éxito clínico, y son bien toleradas. (Cortés & Ruiz, 2019, p. 8).

Por otra parte, es necesario fortalecer las medidas para lograr una identificación precisa y rápida, y también para evitar su difusión. Esto requerirá mejoras en las medidas de salud y control de infecciones, así como la promoción de la administración de antimicóticos en los centros de

salud. Es necesario fortalecer las medidas para lograr una identificación precisa y rápida, y también para evitar su difusión. Esto requerirá mejoras en las medidas de salud y control de infecciones, así como la promoción de la administración de antimicóticos en los centros de salud. Son necesarias las limpiezas profunda y terminal, la desinfección de las habitaciones de los pacientes, así como la limpieza y desinfección de las áreas fuera de sus habitaciones donde reciben atención. También se deben limpiar y desinfectar los aparatos que se comparten (p. ej., respiradores y equipamiento de fisioterapia) antes de que los use otro paciente. . (Parra *et al.*, 2018, p. 1).

Así mismo, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) emitió una alerta clínica en junio de 2016 informando a los médicos, laboratorios, profesionales de control de infecciones y autoridades de salud pública sobre *C. auris*. Solicitó que todos los casos se informaran adecuadamente a las autoridades y a los CDC. Este informe describe los primeros siete casos de infección por *C. auris en EE. UU.*, ocurridos durante mayo de 2013 y agosto de 2016. Seis de los siete casos se identificaron mediante una revisión retrospectiva de los registros de microbiología de los hospitales y laboratorios de referencia. A partir de mayo de 2018, los CDC registraron 311 casos confirmados y 29 probables de infección por *C. auris*. La prevención de la transmisión de la *C. auris* requiere del cumplimiento riguroso de las recomendaciones para el control de infecciones por parte de todo el personal de atención médica que cuida al paciente. . (Cortegiani *et al.*, 2018, p. 100).

Antecedentes

Antecedentes Históricos

Acerca de *Cándida auris* se informó por primera vez en un hisopo de oído en Japón en el 2009; luego se extendió rápidamente por los cinco continentes y se convirtió en un problema nosocomial global. Los principales desafíos que enfrentan muchos investigadores son la identificación errónea por métodos convencionales en laboratorios clínicos y el fracaso en el tratamiento. Alrededor del 90% de las cepas de *C. auris* son intrínsecamente resistentes al

fluconazol (FLU), y está desarrollando resistencia a múltiples clases de antifúngicos disponibles. (Vatanshenassan, 2019, p. 2).

Es necesario recalcar que, en los últimos años, dos especies, a saber, *Cándida pseudohaemulonii* y *Cándida auris*, que están, filogenéticamente, estrechamente relacionadas con *Cándida haemulonii*, en el clado *Metschnikowiaceae*, han sido descritas. La levadura *C. auris*, aislada del oído externo canal de un paciente japonés, fue descrita como una nueva especie en el 2009. Este patógeno fue reconocido recientemente como una levadura emergente resistente a múltiples fármacos (MDR), que puede causar un amplio espectro de infecciones, que van desde fungemia hasta infecciones profundas; especialmente en entornos de cuidados intensivos. La *Cándida auris* es reportada al ser identificada erróneamente como *C. haemulonii*, *Cándida famata* y *Rhodotorula glutinis* por sistemas de identificación comercial, como Vitek 2 y API20C-AUX, y exhibe una susceptibilidad única. (Kathuria, 2015, p. 1).

Desde otro punto de vista el uso de nuevas formulaciones de anfotericina B a fines de 1990, y la introducción de los azoles a fines de 1980, representaron un importante avance en el manejo de infecciones fúngicas, por su seguridad y perfil farmacocinética. La introducción de estos nuevos agentes antifúngicos facilitó un abordaje más agresivo en la profilaxis y tratamiento de infecciones fúngicas en la década pasada, pero favoreció la emergencia de organismos resistentes. La presión de selección, debido a la continua exposición a azoles, parece tener un rol esencial en el desarrollo de resistencia en *Cándida* sp. (Bidart *et al.*, 2004, p. 1).

Cheshta, S. (2013) expone la nueva cepa clonal de *Cándida auris*, Delhi, India cuya metodología se basó caracterizando 12 aislados de *C. auris* en el torrente sanguíneo, procedentes de un número igual de pacientes, recolectados durante 2009-2011 en 2 hospitales (un hospital general de atención terciaria y un centro pediátrico) en Delhi, India, donde arrojó resultados de que la mayoría (83%) de los pacientes en el estudio tenían un catéter urinario permanente, y la fuente de fungemia podría ser la colonización urogenital. Sin embargo, no se cultivaron muestras

de orina. Cinco (42%) pacientes tenían unos catéteres venosos centrales (CVC) *in situ*, pero ninguno recibió nutrición parenteral total. Aunque *Cándida* spp se adhiere a los catéteres intravasculares, lo que proporciona un posible nido para la infección, un estudio anterior mostró que *C. auris* no forma una biopelícula, En conclusión, *C. auris* es un patógeno de levadura emergente que no se informa, porque se identifica erróneamente en los laboratorios de diagnóstico de rutina. La resistencia de *C. auris* al fluconazol es particularmente preocupante. (p. 2).

Cortés, J. (2013) en su publicación sobre Equinocandinas, explica cómo caspofungina, micafungina y anidulafungina son lipopéptidos que inhiben el crecimiento fúngico al unirse a la β -(1,3) d glucano sintetasa, enzima esencial para la síntesis en la pared celular de hongos como *Cándida* spp. Se presenta brevemente la historia, farmacología y los diferentes ensayos clínicos que han evidenciado similar eficacia clínica a la de anfotericina B, para el manejo de infecciones micóticas como candidemia, candidiasis invasora y aspergilosis, inclusive en casos refractarios al manejo inicial. Dentro de los resultados más relevantes se identifica que estos medicamentos tienen menor toxicidad, y en pocos casos hay necesidad de retiro del tratamiento.

Según el artículo anterior, dado su espectro y tolerabilidad similar, su farmacología permite diferenciarlas. También se encuentra que en la metodología, como se mencionó previamente, la resistencia a equinocandinas es muy infrecuente. Dentro de los diferentes estudios de susceptibilidad *in vitro* se han encontrado cepas con valores de CIM altos, aunque la importancia clínica de esto último no se ha aclarado, ya que muchos pacientes afectados con estos microorganismos responden a la terapia convencional. (p. 3).

Khillan, V. (2014), según su artículo, realiza una revisión de los principales conceptos como agente causal de la candidemia en Sudáfrica, donde se revela con una prevalencia estimada de 0.3% (NP Govender et al., datos no publicados). La metodología se basó en que fue aislada por primera vez en el 2009. *C. auris* es una especie emergente asociada con la enfermedad clínica, donde arrojó resultados de 4 aislamientos enviados al Instituto Nacional de Enfermedades, en los que el MIC de fluconazol fue alto para todos los aislamientos. En conclusión, los aislamientos para identificar efectos adversos 209 y 224 mostraron una susceptibilidad reducida a voriconazol con MIC de 1 µg / ml y 2 µg / ml, respectivamente, que está por encima del valor de corte epidemiológico para 11 especies de *Cándida*. Los aislamientos fueron susceptibles a la anfotericina B y las equinocandinas a niveles bajos de MIC. (p. 1).

Núñez, C. (2017). en su revista *Dermatología* menciona: Alerta epidemiológica: infección por *Cándida auris*, Su objetivo fue destacar que *C. auris* requiere los métodos de identificación más actuales, y puede clasificarse erróneamente como otra levadura, al basarse en métodos diagnósticos bioquímicos tradicionales, por su similitud con otras especies de *Cándida*, por sus características filogenéticas y perfil isoenzimático. El resultado, sin duda, muestra que en gran parte de los aislamientos de *C. auris* hay una coloración rosa o morada en agar cromogénico (CHROMagar® *Cándida*), lo que es común con varias especies de *Cándida* no *albicans*. El CDC da como alerta sugerente el aislamiento de *Cándida haemulonii*, y en menor proporción a *Saccharomyces cerevisiae*, de manera que los aislamientos de estas levaduras deben ser verificados

por centros de referencia. Como conclusiones del presente artículo, se recomienda que los hospitales desarrollen sus propias políticas para la prevención y control de infecciones relacionadas con este patógeno. (p. 2).

Ruiz, C. *et al.* (2017) mencionan, en su artículo “Nosocomial fungemia by ‘Cándida auris’”, la metodología para tratar los cuatro pacientes adultos que se encontraban en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos. Se analizó un total de 8 aislamientos (dos por paciente), obtenidos a partir de un hemocultivo y de punta de catéter. Conclusiones: *C. auris* es un agente patógeno de reciente aparición, que actualmente solo puede ser identificado mediante secuenciación molecular. Sus aislamientos fueron muy resistentes al fluconazol y resistentes al voriconazol, pero sensibles a los otros antifúngicos ensayados, lo cual destaca la importancia de identificar correctamente esta especie en la práctica asistencial, para evitar fracasos terapéuticos. (p. 1).

Al considerar que *C. auris* fue uniformemente no susceptible al fluconazol, también se ha informado, en estudios anteriores de Asia, Europa, Sudáfrica, América del Sur y América del Norte. Sin embargo, con respecto al voriconazol, se han informado patrones de susceptibilidad variable en estudios previos en un número limitado de aislamientos. Un estudio de Colombia observó que solo 4 de los 17 aislamientos no eran susceptibles al voriconazol concentración mínima de antibiótico (MIC) ($MICs \geq 2 \text{ mg / L}$) mientras que todos los *C. auris* eran aislamientos reportados de España y Venezuela; es decir, 8 y 18 aislamientos respectivamente tenían MIC de voriconazol $\geq 2 \text{ mg / L}$. En el presente estudio, el 15% ($n = 52$) de los aislamientos no fueron susceptibles al voriconazol. (Chowdhary *et al.*, 2018, pp. 891-899).

Se debe agregar que dentro de los factores de riesgo que propician la candidemia se incluyen la terapia antibiótica de amplio espectro, la permanencia en la UCI por más de 72 horas, la terapia inmunosupresora, la nutrición parenteral y los procedimientos médicos invasivos múltiples (12). Las condiciones asociadas con mayor frecuencia a candidemia, en tres hospitales de Lima y Callao fueron: la cirugía reciente (38,9 %), la ventilación mecánica (38,2 %) y la nutrición parenteral total (36,3 %) (Chowdhary, A. *et al.* 2018, pp. 891-899).

De igual forma, Morales *et al.* (2018) realizaron otra investigación de corte cualitativo, nombrada “Infecciones invasivas con levadura resistente a múltiples fármacos *Cándida auris*, Colombia” llevada a cabo en Colombia y que tuvo como objetivo Identificación y susceptibilidad antimicótica de aislados clínicos de *Cándida auris* de seis hospitales (entre las cuales se incluyeron las Voriconazol y la Anfoterencina B) respecto a la actividad de las Equinocandinas, en cepas de *Cándida auris* resistentes a antifúngicos, obteniéndose como resultado que el tiempo transcurrido desde el aislamiento de *C. auris* hasta la aplicación inicial de una terapia antimicótica efectiva promedió 3.7 días. La tasa de mortalidad a los 30 días en todos los pacientes y en aquellos que tenían fungemia fue de 35.2% y 38.4%, respectivamente. Asimismo se han descrito previamente MIC elevados de Anfotericina B por tarjeta VITEK favoreciendo a las Equinocandinas con MIC bajas.

De igual manera, Kordalewska, Lee, Berrio, Zhao y Perlin (2018) desarrollaron una investigación de corte mixto en EE.UU, llamada “Understanding Echinocandin Resistance in the Emerging Pathogen *Candida auris*” con el fin de determinar la susceptibilidad *in vitro* a los fármacos antimicóticos de Equinocandina y se realizó la secuenciación de *FKSI* en 106 aislados clínicos de *C. auris*. En este estudio se encontró que se identificaron cuatro aislamientos resistentes a todas las equinocandinas probadas y en estas la CMI aumentó ($MIC \geq 4$ mg / litro), demostrando una pérdida de eficacia de esta y albergaron una mutación *S639F* en la región de punto caliente y siendo la micafungina la equinocandina más potente ($MIC_{50} = 0,125$ mg / litro).

Así mismo, Quinos, Arias y Millán (2018) realizaron un estudio de enfoque cualitativo denominado, “The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*” llevado a cabo en España, el cual tuvo como objetivo discutir la epidemiología de la candidiasis invasiva, la distribución de especies de *Candida* en diferentes regiones del mundo, las preocupaciones médicas de la etiología cambiante y la aparición de resistencia antifúngica.

Según el Centro de Control de Enfermedades (CDE) (mayo del 2019), la *Cándida auris* (también llamada *C. auris*) es un hongo que puede causar infecciones graves. La metodología se basó en que la *C. auris* puede propagarse de un paciente a otro en hospitales y hogares de ancianos. Los pacientes pueden portar la *C. auris* en algún lugar del cuerpo, incluso sin que los enferme. A esto se lo llama colonización. Cuando las personas que están en hospitales u hogares de ancianos son colonizadas, la *C. auris* puede propagarse desde sus cuerpos y puede pasar a otras personas u objetos cercanos. (p. 3).

Dentro de los resultados más relevantes se identifica una asociación, en la que las infecciones invasivas por cualquier especie de *Cándida* pueden ser mortales. No se sabe si los pacientes con una infección invasiva por *C. auris* tienen mayores probabilidades de morir que los pacientes con otras infecciones invasivas por otras especies del género *Cándida*. Sin embargo, sobre la base de información de un número limitado de pacientes, entre el 30 y el 60% de las personas con infecciones por *C. auris* han muerto. (p. 3).

Conviene subrayar, con la reciente aparición de la *Cándida auris* en Costa Rica, que es alarmante por la expansión que viene presentando a nivel mundial, por lo cual cabe destacar que por el momento no hay datos en ninguna información a nivel nacional (centros de salud o por parte del Ministerio de Salud de Costa Rica); de igual manera, se consultó a todas las universidades que imparten las carreras de las Ciencias de la Salud, en las cuales no se encontró información valiosa para *Cándida auris*.

Proyecciones

- 1.** Con este trabajo, se pretende esclarecer el problema en que se ha convertido la escogencia de la terapia farmacológica contra infecciones causadas por levaduras, de *Cándida auris* resistente a múltiples antimicóticos.

- 2.** Así mismo, se busca que este estudio les ayude, a los encargados del departamento de infectología de la Caja Costarricense del Seguro Social.

- 3.** En la elección del tratamiento para *Cándida auris*, escoger el medicamento más eficaz y seguro entre los que se analizarán en este trabajo, en caso de ser necesario.

- 4.** Se espera que los resultados que se obtengan de esta investigación les permitan, a los profesionales de la salud, tener una perspectiva más amplia sobre la eficacia de las Equinocandinas.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En el siguiente capítulo, se tiene como finalidad el desarrollo en el cual se expondrán los temas principales de esta investigación, mediante la fundamentación de los conceptos que permiten una mejor comprensión de este. Se expondrá la información teórica recopilada sobre esta patología analizada y su tratamiento farmacológico más eficaz; se dará énfasis a la farmacología de las Equinocandinas, Anfotericina B y Voriconazol, analizando su eficacia y seguridad en pacientes con esta enfermedad, así como otras consideraciones que deben contemplarse en la patología en estudio.

Microorganismo

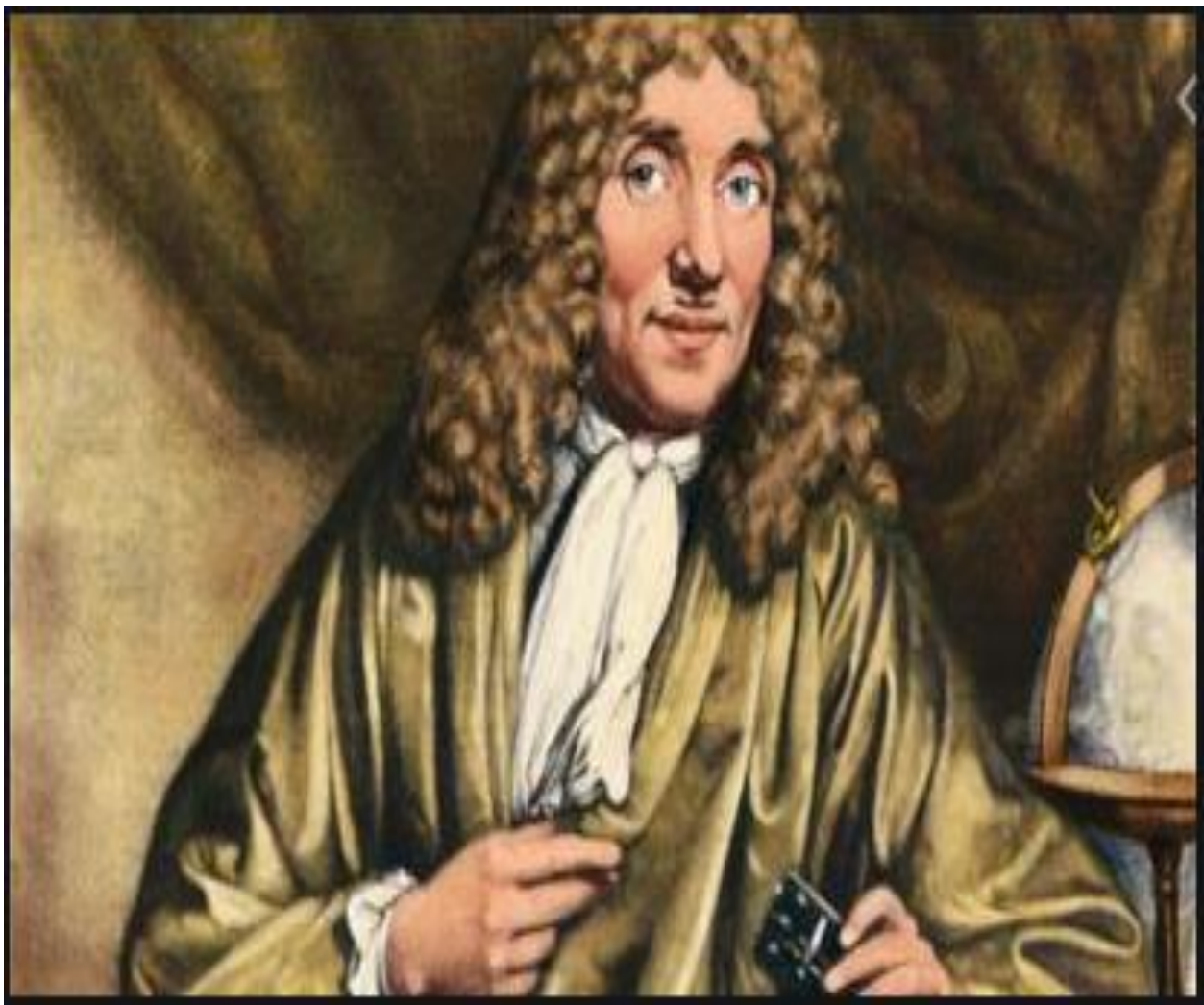
Historia de los Microorganismos

Por lo que se refiere, hace trescientos años Antonie van Leeuwenhoek observó, por primera vez, en un microscopio primitivo, unos “diminutos animáculos” que en la actualidad se conocen como microorganismos. Los microorganismos son los seres más primitivos y abundantes que existen en la Tierra, y colonizan todo ambiente: suelo, agua y aire; colaboran de forma vital en todos los ecosistemas y están en interacción continua con las plantas, los animales y el hombre. Los microorganismos son fundamentales para el funcionamiento de los sistemas biológicos y el sustento de la vida sobre el planeta, pues participan en procesos metabólicos, ecológicos y biotecnológicos, de los cuales se depende para sobrevivir y enfrentar los retos del futuro. (Montaño, Sandoval, Camargo & Sánchez, 2018, p. 17).

Hay que mencionar, además, que los microorganismos se encuentran repartidos en todas las partes de los ecosistemas de la Tierra, interactuando entre sí y con el medio que los rodea, por lo que los seres humanos están inevitablemente conectados con ellos. Estos seres microscópicos están implicados en buena parte de los procesos que tienen lugar en la biosfera: ciclos químicos que convierten elementos esenciales (carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre) en formas biológicamente accesibles, fermentación y otros procesos naturales que crean o añaden valor a los alimentos,

extracción de energía y materia de los alimentos en la boca y el intestino, entre otros. La relevancia y el creciente empleo de los microorganismos en ámbitos como la medicina, agricultura, biotecnología y protección del medio ambiente apuntan a la necesidad de que los alumnos estén bien informados sobre sus características y funciones. (Ballesteros & Ruiz 2018, p. 4).

Figura 1. Antonie van Leeuwenhoek



Nota: Montaña, 2018, p. 22

Teoría celular

En cuanto al origen del concepto célula y la teoría celular, son efecto de un transcurso que lleva al pensamiento biológico y a la búsqueda de respuestas relacionadas con la vida, el cual plantea que es de este modo “como se empieza a gestar toda una corriente capaz de resolver las dudas y dar explicaciones satisfactorias, válidas y científicas a lo que hoy se conoce como la Teoría Celular”. Uno de los principios básicos de la biología es que todos los seres vivos están conformados por una o más células parecidas. Este concepto es de gran importancia, puesto que implica que todos los seres vivos tienen un origen común. (Herrera, Zapata & Villa, 2016. p. 17).

En vista de que, en 1838, el botánico Matthias Schleiden realizó una publicación de sus observaciones sobre los tejidos vegetales organizados en masas de células, al año siguiente el zoólogo Theodor Schwann amplió la demostración de Schleiden examinando tejidos animales. En 1858, la idea de que todos los seres vivos están formados por una o más células se expandió a otro campo, cuando el patólogo Rudolf Virchow abordó que todas las células provienen de células preexistentes, exponiendo que “donde hay una célula, tiene que haber existido una célula anterior, de igual manera que un animal se forma de otro animal y una planta sólo de una planta”. Asimismo, define el concepto de célula como la unidad elemental de los seres vivos. (Herrera *et al.*, 2016, p. 17).

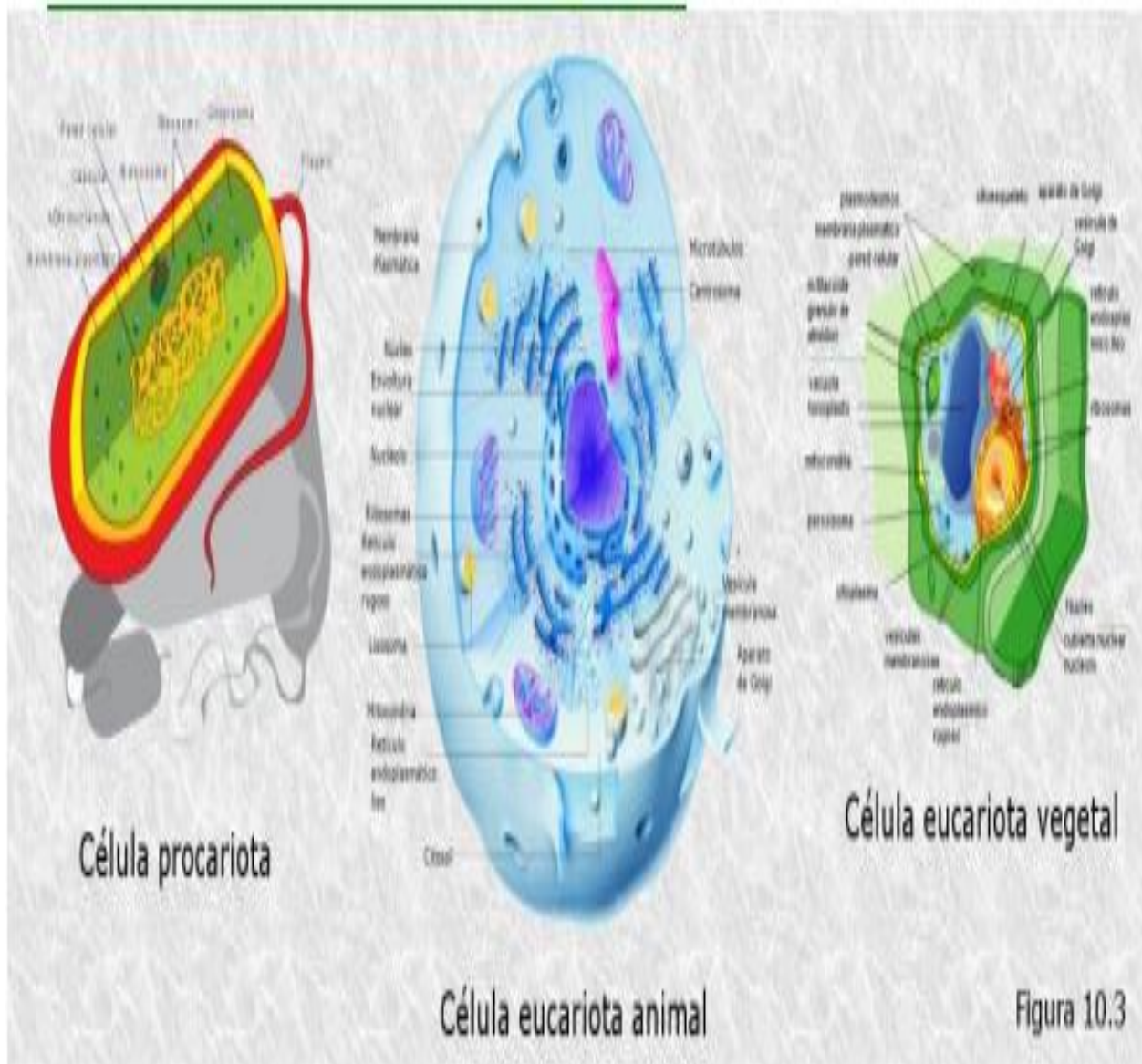
Tipos de Células

Con esto quiero decir que los microorganismos se agrupan en dos categorías: procarióticos y eucarióticos. En primer lugar, están las archaeas y las bacterias, mientras que en el segundo se encuentran hongos, algas y protozoarios. Sin embargo, de manera convencional los virus, viroides y priones son asimismo considerados microorganismos. En principio, la diversidad microbiana puede apreciarse en términos de la variedad estructural y funcional de los microorganismos, tal como sus alteraciones en el tamaño celular, en la morfología, en la división celular, o bien en la capacidad metabólica y de adaptación. Sin embargo, en la actualidad, el estudio del material

genético (ADN y ARN) revela la existencia de miles de millones de especies microbianas, sugiriendo que se habita en un mundo plagado de microorganismos, que incluso habitan el planeta desde mucho antes que cualquier otro ser vivo. (Montaño *et al.*, 2018, p. 17).

Algo parecido sucede también con las otras diferencias importantes observadas entre células eucariotas y procariotas. Las células eucariotas se dividen por un complejo proceso de mitosis, en el que los cromosomas duplicados se condensan en estructuras compactas que se segregan mediante un complicado aparato que contiene microtúbulos. Este aparato, que se denomina huso mitótico, accede a que cada célula hija reciba una matriz equivalente de material genético. En las procariotas, no existe huso mitótico para separar las copias del genoma después de la replicación. Alguna vez se pensó que las dos copias se separaban uniendo el DNA a la superficie de la célula, lo que permitía que el crecimiento de la membrana celular las separara. (Krap, 2018, cap.1, párr.1).

Figura 2. Tipos de Células



Nota: Montaña, 2018, p. 47

Características de las Células Eucariotas

Por otro lado, las células eucariotas se encuentran presentes en animales, plantas, protistas y hongos, organismos que se distinguen por ser pluricelulares; es decir, aquellos que están

constituidos por un gran número de células que dan origen a tejidos, los cuales son estructuras conformadas por la unión de dos o más células que realizan la misma función; órganos, constituidos por un conjunto de tejidos que trabajan para realizar un objetivo en común, y sistemas, que son órganos compuestos por el mismo tipo de tejidos que cumplen un propósito en específico. El vínculo que establecen las células permite llevar a cabo los procesos celulares de un organismo. (Montaño *et al.*, 2018, p. 47).

Al avanzar en este razonamiento, la membrana plasmática es una estructura complicada y heterogénea, con clasificaciones diferentes y específicas que varían de acuerdo con el ambiente. Esta organela se encuentra integrada por una cubierta proteica adherida a una bicapa lipídica, que tiene como función el aislamiento de la célula con el medio externo, mientras que las proteínas se encargan de regular el intercambio de sustancias y comunicarse con el medio extracelular.

Al interior de la célula se encuentra ubicado el citoplasma, una porción fluida de composición química compleja, siendo el agua su componente fundamental. Además, contiene sales y una variedad de moléculas orgánicas, incluidos carbohidratos, lípidos y proteínas; igualmente, se encuentra el citoesqueleto, conocido como una malla de filamentos proteicos que le dan apariencia y orden a la célula. (Montaño *et al.*, 2018, p. 47).

En concreto, el genoma es la totalidad de información genética en un organismo. Casi todo el genoma de las células eucariotas se transporta en dos o más cromosomas lineales apartados del citoplasma por medio de una membrana que limita el núcleo. Las células eucariotas diploides contienen dos homólogos (copias divergentes desde el punto de vista evolutivo) de cada cromosoma. Las mutaciones, o alteraciones genéticas, con frecuencia no pueden descubrirse en las células diploides, porque la contribución de una copia génica compensa los cambios en la función de su homólogo.

El gen que no alcanza su expresión fenotípica en apariencia de su homólogo es recesivo, en tanto que aquel que rebasa el efecto del homólogo es dominante. Los efectos de las mutaciones pueden diferenciarse con facilidad en las células haploides, que transportan una sola copia de la mayor parte de los genes. (Lange. 2017, cap.7, párr, 6).

Características de las Células Procariotas

A diferencia de las células eucariotas, las células procariotas se encuentran presentes en organismos unicelulares; se afirma que aquellos están constituidos por una célula, capaz de hacer todos los procesos celulares como: desplazamiento, búsqueda de alimento y reproducción, todas estas funciones de manera independiente. Los organismos constituidos por este tipo de células son las bacterias y cianobacterias; estas se caracterizan por poseer un tamaño pequeño y organización sencilla, en comparación con las células eucariotas. Dentro de las principales estructuras que la componen se puede encontrar una membrana plasmática, que permite ordenar las enzimas responsables de las reacciones bioquímicas; la pared celular, que la protege (constituida por péptidoglucano) y le da forma, proporcionando un recubrimiento fuerte que evite la entrada de células grandes. (Montaño *et al.*, 2018, p. 49).

Ahora se puede decir que posee un citoplasma homogéneo, los ribosomas con estructuras proteicas con aspecto similar a los de la célula eucariota, el material genético que contiene la información hereditaria de la célula, el cual cuenta con solo un cromosoma y no posee una membrana nuclear. También, contiene unos pequeños anillos de ADN, conocidos como plásmidos, que se ubican en la parte exterior nucleoide de la célula; la mayoría de ellos tienen genes que comparten las células, brindándoles propiedades específicas; este es el caso de algunas bacterias que causan enfermedades, y gracias a la presencia de plásmidos generan resistencia a los antibióticos. Algunas células procariotas contienen una estructura llamada cápsula, la cual es una capa viscosa que se ubica alrededor de la pared celular, protegiendo a la célula del ataque de virus, fagocitos y cambios bruscos de humedad, en particular los que viven en el suelo. (Montaño *et al.*, 2018, p. 49).

Conforme a la gran mayoría de las partes de los genes procariotas, son transportados los cromosomas bacterianos. Con exclusión, los genes bacterianos son haploides. Los datos de la secuencia del genoma, obtenidos de más de 340 genomas microbianos, demostraron que muchos de los genomas procarióticos (> 90%) consisten en una sola molécula de DNA circular, que contiene de 580 kbp a más de 5 220 kbp de DNA. Unas pocas bacterias (por ejemplo, *Brucella melitensis*, *Burkholderia pseudomallei* y *Vibrio cholerae*) tienen genomas que consisten de dos moléculas de DNA circular. Exuberantes bacterias contienen genes adicionales en los plásmidos, que varían en dimensión desde varios hasta 100 kbp. Al contrario de lo que sucede en genomas eucarióticos, el 98% de genomas bacterianos está formado por secuencias codificadoras. (Lange, 2017, cap.7, párr. 9).

Cándida

Por lo que se refiere a hace solo 10 años, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. Anunciaron la aparición de nuevos patógenos fúngicos como un problema creciente de salud pública. Al mismo periodo, al evaluar las amenazas globales, la importancia de la micología en la salud pública ha sido predominantemente ignorada en varias partes del mundo. Por ejemplo, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades no tiene expertos en micología en el equipo, y el sistema global de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de la OMS solo ha considerado, recientemente, la aparición de resistencia entre los patógenos fúngicos. (Meis, 2018, p. 86).

Lazo, V., Hernández, G. & Méndez, R. (2018) exponen que, además de las infecciones micóticas, se pueden segmentar en superficiales y profundas; dentro de las superficiales se encuentran las infecciones de piel, uñas y mucosa orofaríngea y vaginal, y en cuanto a las profundas comprometen órganos, mucosa gastrointestinal o torrente sanguíneo. En la presente revisión bibliográfica se abordan principalmente las infecciones invasivas causadas por *Cándida auris*; es decir, las de origen profundo. Actualmente, se asocian a infecciones sistémicas en pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), generando un incremento en la morbilidad y mortalidad, especialmente las especies *Cándida*. (p. 1).

Se debe agregar que, según Lazo, V.A. *et al.*, 2018, las especies del género *Cándida* sp. son hongos en forma de levaduras ovals, con gemación, de 4 a 6 μm , que coexisten como microorganismos comensales en casi todas las condiciones y todas las temperaturas, en el individuo inmunocompetente, ya que forman parte de la flora normal de piel y mucosa en la mayor parte de sistemas del cuerpo humano (gastrointestinal, respiratorio y genitourinario); este microorganismo con frecuencia es el más implicado en las infecciones por hongos en pacientes críticos, pero para que arribe a generar la infección del torrente sanguíneo se requiere un aumento considerable en el número de levaduras. Las especies más frecuentes de *Cándida* sp son: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C.*

metapsilosis, *C. krusei*, *C. famata*, *C. guilliermondii* y *C. lusitania*. Una de las principales diferencias entre la *C. albicans* y *C. no albicans* es que la primera es dimórfica. (p. 2).

Al avanzar en este razonamiento, la mayor parte de los hongos del género *Cándida* se desarrollan con rapidez en agar de Sabouraud y en medios bacteriológicos enriquecidos, como agar sangre. En agar sangre, luego de una noche de incubación, se producen colonias lisas, blanquecinas, de 2 a 4 mm, similares a las producidas por estafilococos. La aireación de los cultivos favorece su aislamiento. El método de identificación primaria incluye la diferenciación presuncional de *Cándida albicans* de otros hongos del género *Cándida* con el método de tubo germinal. Las cepas negativas en el tubo germinal pueden identificarse por medios bioquímicos o reportarse como “levadura, no *C. albicans*”, dependiendo de su importancia clínica aparente. (Sherris, 2017, cap.46, párr 25).

Otro rasgo depende en ciertas condiciones; también se encuentran en infecciones, pueden formar hifas. La pared celular de *Cándida* comprende los mismos elementos de quitina y carbohidrato que se determinan en otros tipos de familias de hongos. El descubrimiento de los hongos del género *Cándida* se basa en la conjugación de características bioquímicas, enzimáticas y morfológicas; por ejemplo, la asimilación de carbohidratos, capacidad de fermentación y la capacidad de producir hifas, tubos germinales y clamidoconidias. Por lo tanto, en más de 150 especies del género *Cándida*, menos de 10 se manifiestan como causa de enfermedad en humanos. Debe observarse particular atención a la diferenciación de *C. albicans* de otras especies, porque con mucho es la causa más común de enfermedad. (Sherris, 2017, cap.46, párr 25).

Historia de la *Cándida auris*

En cuanto a la historia de la *Cándida auris*, la humanidad ha tenido conocimiento de esta desde hace relativamente poco, ya que la primera referencia histórica se describió por primera vez en el 2009, después de ser aislada de la secreción del oído externo de un paciente en Japón. Desde el informe de 2009, se han informado infecciones por *C. auris*, específicamente fungemia, la cual ha surgido como agente nosocomial con potencial de transmisión clonal. Las secuencias de la región ITS del ADN ribosómico nuclear y los estudios quimiotaxonómicos mostraron que esta cepa representa una nueva especie, con una estrecha relación filogenética con *Cándida ruelliae* y *Cándida haemulonii* en el clado Metschnikowiaceae. (Clinical, 2016, p. 21.)

Figura 3. *Cándida auris* medio de cultivo



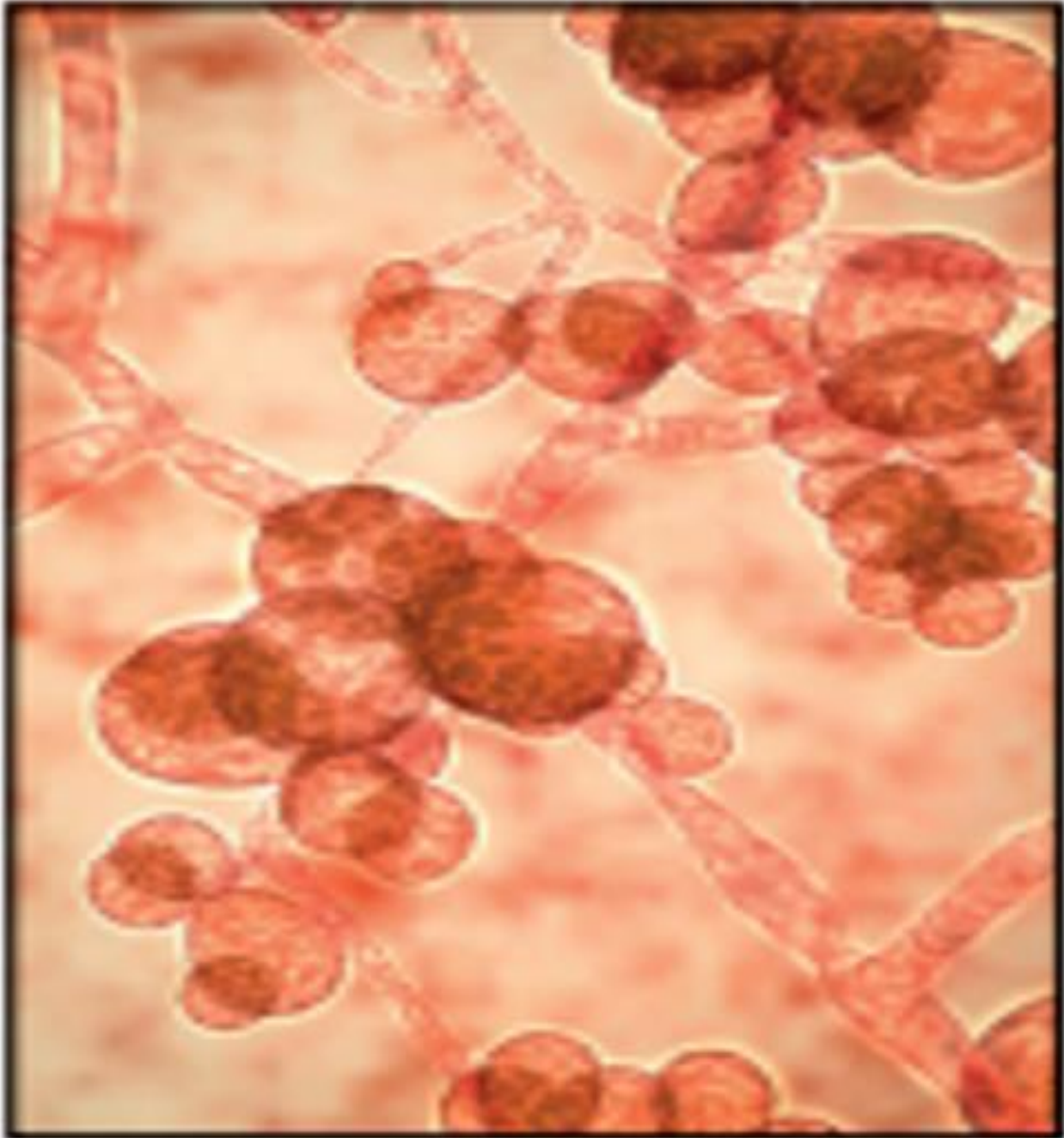
Candida auris en cultivo
en Agar glucosado de Sabouraud

Nota: Quindòs G, 2019, p.1.

De igual forma se sabe que la *C. auris* era conocida por los médicos años antes, ya que la primera infección conocida con *C. auris*, basada en pruebas recopiladas de aislamientos, ocurrió en Corea del Sur en 1996; por esta razón se cree que la *C. auris* puede no representar un organismo reciente; por lo tanto, más bien está emergiendo recientemente en varios entornos clínicos. Aunque se desconocen las causas de tal aparición, pueden incluir presiones nuevas o crecientes de selección de antimicóticos en humanos, animales o el medio ambiente. (Clinical, 2016, p. 21).

En vista de que Barac, R., Als, D., Radhakrishnan, A., Gaffey, M.F., Bhutta Z.A. & Barwick, M. (2018) abordan en su publicación “Cándida auris: una amenaza fúngica mundial para la salud pública”, esta levadura gradualmente comenzó a emerger en otras regiones; primero en Medio Oriente y África, luego en América del Sur y, más recientemente, en Europa y América del Norte, y de esta manera el precursor más probable de las transmisiones endémicas en los hospitales es la dificultad para distinguir *C. auris* de especies relacionadas en el complejo *Cándida haemulonii*, que también es conocido por su resistencia al fluconazol y la anfotericina B; estos desafíos por su parte y diagnósticos probablemente llevaron a la propagación. (p. 8).

Figura 4. Cándida



Nota: Quindòs (2019, p.1).

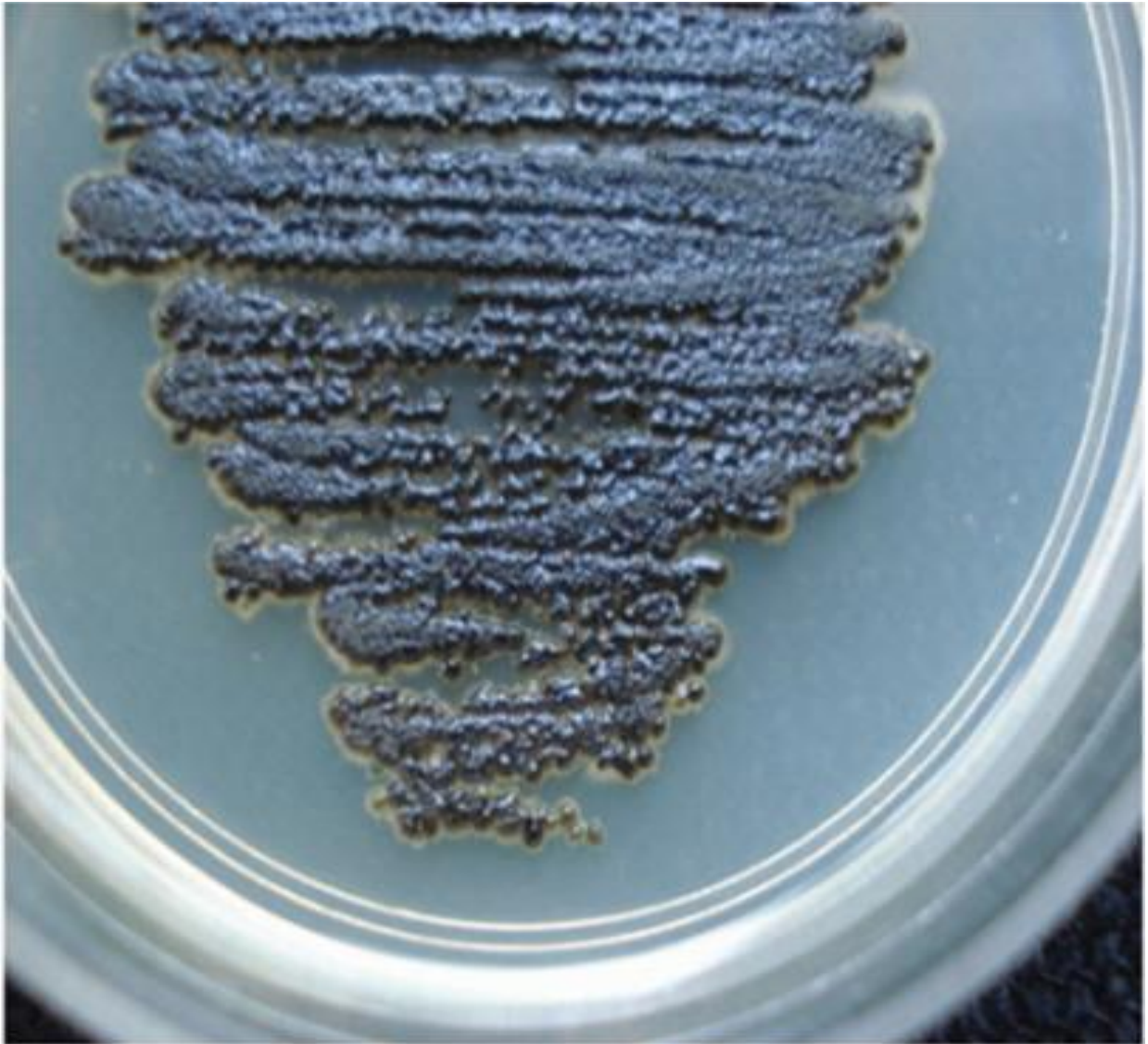
Suárez, C. (2016), según su artículo, realiza una revisión de los principales conceptos como agente causal de la levadura, el cual es un nombre genérico que agrupa a una variedad de organismos unicelulares, incluyendo especies patógenas para plantas y animales, así como especies no solamente inocuas, sino de gran utilidad. Las levaduras han sido utilizadas desde la Antigüedad, en la elaboración de cervezas, pan y vino, pero la base fundamental para científicos de su cultivo y uso en grandes cantidades fue descubierta por el microbiólogo francés Louis Pasteur en el siglo XIX. Se conocen cepas diferentes y específicas para cada labor (panificación, destilería, producción de extractos de levadura y uso en animales).

El siguiente aspecto trata de las levaduras, las cuales son microorganismos eucariotas de gran diversidad en proporción a su tamaño, forma y color. Son consideradas hongos unicelulares, y generalmente sus células son ovaladas, pero de la misma manera pueden encontrarse en forma esférica, cilíndrica o elíptica. Son mayores que las bacterias, alcanzando otros agentes antibacterianos de forma natural. Se conoce la secuencia completa de su genoma y se mantiene en constante revisión, lo que ha permitido la manipulación genética de los casi 6600 genes que codifican el genoma de levadura. (Suárez *et al.*, 2016, p. 111).

Desde otro punto de vista del grupo de levaduras de interés médico, se pueden nombrar las ocho especies del género: *Malassezia*, *Geotrichum candidum*, *Trichosporon spp.*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Sporobolomyces spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*, *Pneumocystis jirovecii* (especie que infecta al humano, en otro tiempo considerada como un protozooario y denominado *P. carinii*), y otras. El alga aclorofílica del género *Prototheca*, de igual manera, es estudiada dentro de este grupo, por la similitud del cultivo con el género *Cándida*. *P. zopfii* y *P. wickerhamii* son las más reportadas. La gran parte de las levaduras, antes mencionadas, constituyen, en menor o mayor grado, parte de la microbiota normal del organismo. Su incidencia puede variar de acuerdo con la localización clínica y procedencia geográfica. (Mendoza, 2005, p. 7).

Del mismo modo, el incremento de la incidencia de casos clínicos, por algunas de estas levaduras, ha hecho que se les nombre con el término de levaduras emergentes. No obstante, hace más de 20 años, se han tenido reportes de aislamientos de estas levaduras a partir de material clínico, pero por ser mayor la cifra en los últimos tiempos, han logrado un impacto significativo dentro de la casuística de las micosis. En general, las patologías desarrolladas por este tipo de levaduras comunes de la flora cutánea, mucosa y gastrointestinal del organismo, logran abarcar un amplio espectro clínico, como son: lesiones superficiales (pitiriasis versicolor, dermatitis, foliculitis, entre otras), cutáneas (intertrigo, paroniquia, zona pañal, etc.), lesiones de mucosa (oral, gástrica, entérica, genital) y lesiones sistémicas (septicemias, endocarditis, casos meníngeos y otras.). (Mendoza M, 2005, p. 7.)

Figura 5. Levadura



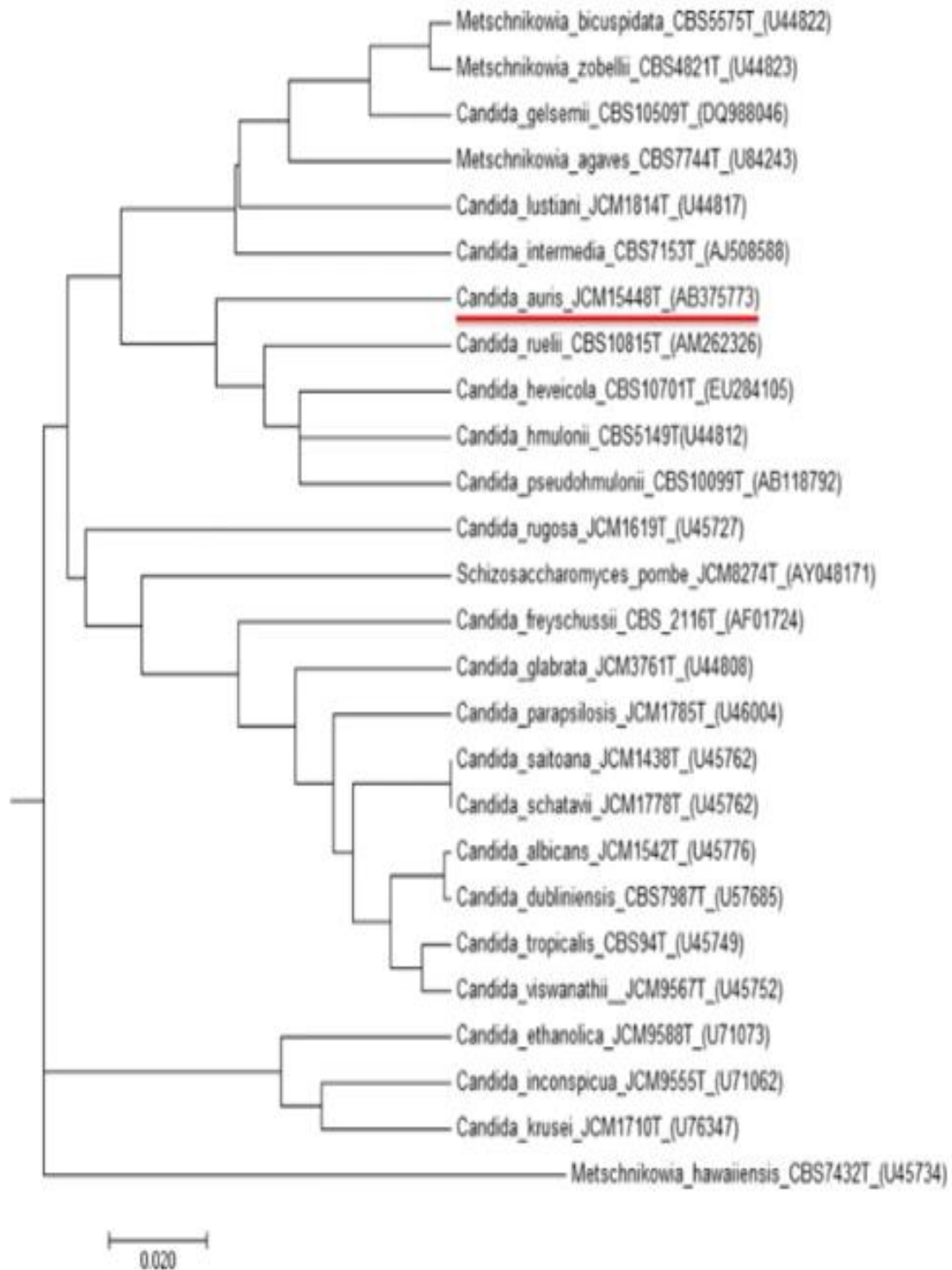
Nota: Suárez et al. (2016, p. 111),

Fisiología

Características Microbiológicas de *Cándida auris*

El siguiente punto trata de la microscopía, la cual ha sido fundamental para proporcionar figuras pictóricas de las estructuras, el color, el tamaño y la forma de la población de las cepas de *C. auris* que se desarrollan en diferentes medios de cultivo, como el agar dextrosa de Sabouraud (SDA), CHROMagar, agar Brilliance *Cándida*, cultivo GYPA de placas, medio de agar CS4 y agar de harina de maíz a diferentes temperaturas y tiempos de incubación. Especialmente en CHROMagar, que es el medio más común utilizado, *C. auris* aparece como colonias lisas de color púrpura pálido o rosado, que se presentan como células ovoides individuales, emparejadas. (Osei *et al.*, 2018, p. 4).

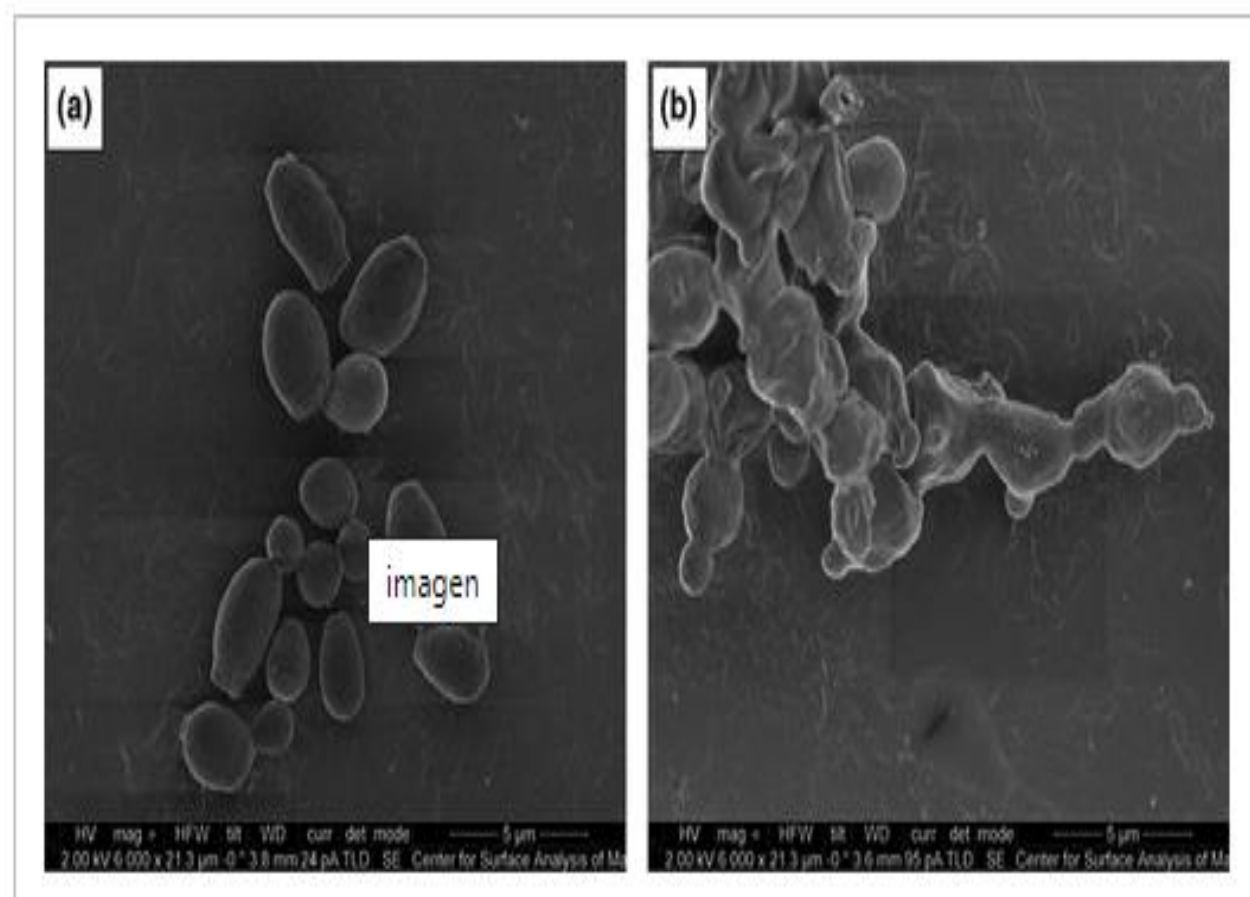
Figura 6. Árbol Filogénico



Nota: Cortegiani *et al.* (2018, p. 6).

En lo que respecta al microorganismo causal de la Cándida auris, en el agar de Sabouraud, *C. auris* produce colonias de color crema lisas y blancas, que son negativas en la muestra del tubo germinal. En el medio CHROMagar Cándida, *C. auris* produce colonias que pueden presentar una coloración rosa muy clara a oscura, o extrañamente beige. La levadura *C. auris* puede desarrollarse a 42 °C, y esta peculiaridad ayuda en gran manera a diferenciar *C. auris* de *C. haemulonii*, que no puede desarrollarse esta temperatura, siendo esta una característica única que no se observa en ninguna otra Cándida. La morfología microscópica de las células de *C. auris* tiene forma ovalada sin formación de pseudohifas. Sin embargo, *C. auris* podría exhibir múltiples fenotipos morfológicos en diferentes condiciones de cultivo, englobando dentro de ellas formas redondas a ovoides, alargadas y de tipo pseudohifal. (Cortegiani & Misseri, 2018, p. 7).

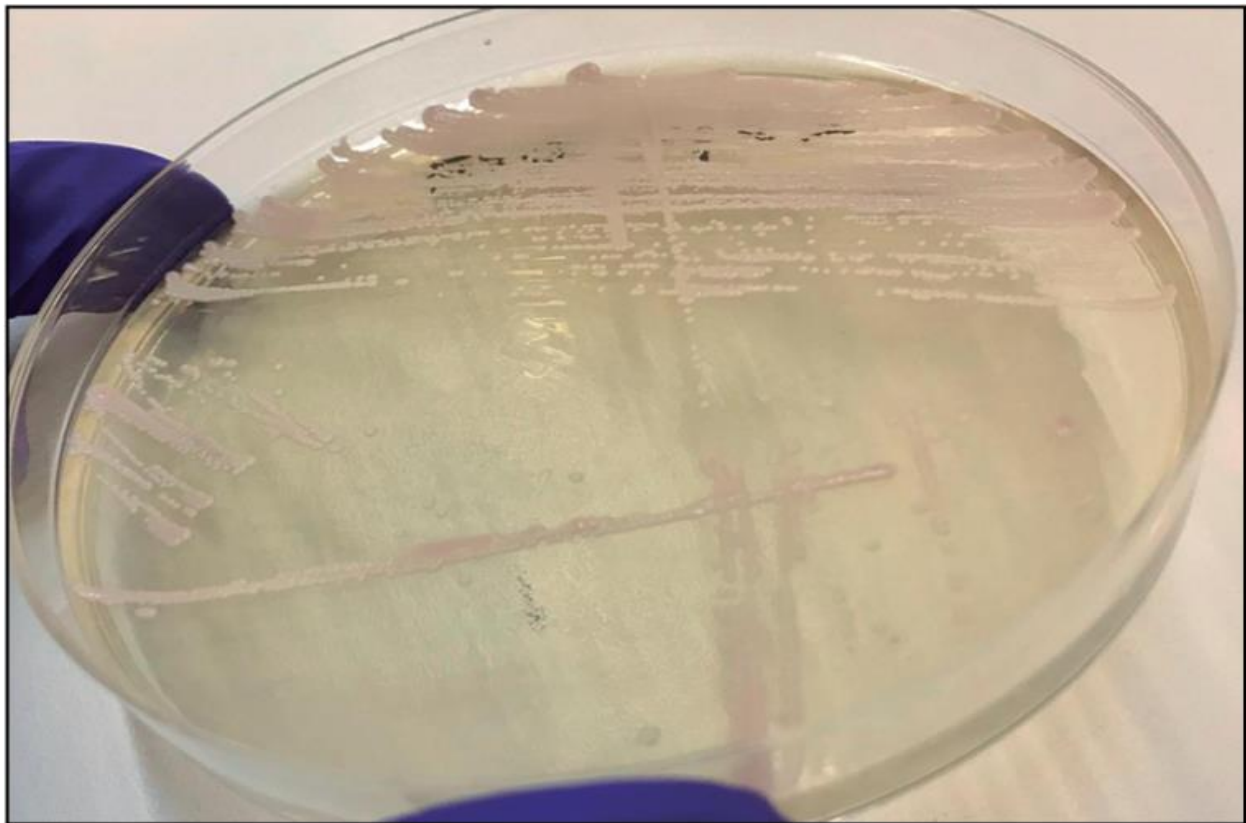
Figura 7. Micrografía electrónica de barrido de Cándida auris tratada sin fármacos



Nota: Osei *et al.* (2018, p. 4).

Además, hay que anotar, según se menciona en el artículo un ejemplo puntual, de las elevadas concentraciones de cloruro de sodio, que inducen la formación de un modo de tipo pseudohifal. La cicloheximida 0.1% y 0.01% inhibe su crecimiento. La fenotípica, la taxonómica y los rasgos distintivos filogenéticos, insinúan claramente que se trata de una nueva especie afiliada al género *Cándida* (anamórfico) y, por ende, a la clase de *ascomicetes*, incluso si la forma perfecta no se conoce (teleomórfica). Las filogenias del genoma completo de *C. auris*, *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii* y *C. pseudohaemulonii* mostraron que representan un solo clado, lo que confirma la estrecha relación de estas especies. (Cortegiani & Misseri, 2018, p. 7).

Figura 8. Agar de Sabourand con *Cándida auris*



Nota: Moreno (2019, p. 3).

Características Genómicas

Se explora un poco la idea de que la descripción detallada de los genomas secuenciados de *C. auris*, mostraron que el genoma de *C. auris* discrepa del de *C. albicans* en un 99.5%, y tenía un tamaño de 12.3-12.5 Mb con un contenido de G + C de 44.53% -44.8%, su genoma era más contiguo en homología o identidad de nucleótidos promedio al de *C. lusitaniae* (85.9%-86.4%), pero carecía del alelo del locus de apareamiento *MATa*, aunque tenía el otro alelo, *MAT α* . La amplificación por PCR del gen *MAT α* permitió una fácil identificación de *C. auris* de otras especies de *Cándida* y, por lo tanto, puede usarse para la identificación de *C. auris*, además del dominio 26S rDNA D1 / D2 y el ADN de la región espaciadora transcrita interna (ITS) 18S rRNA. Aunque el alelo *MAT α* se encontró en *C. auris*, su sexualidad; es decir, parasexual/asexual o sexual, no pudo. Se necesita más investigación para revelar su ciclo sexual. (Osei *et al.*, 2018, p. 5).

De manera puntual, el autor de la presente investigación se refiere a que, dentro del genoma de *C. auris*, se reconocieron ortólogos de varios genes de eflujo de *C. albicans*, que pertenecen específicamente a la superfamilia del facilitador principal (MFS) y a las familias de transportadores de casete de unión a ATP (ABC), lo que sugiere que el eflujo es un mecanismo de resistencia potencial que media la resistencia a múltiples fármacos. Los genes ortólogos de las proteínas de virulencia de *C. albicans*, tales como las proteínas relacionadas con STE, MADS-box, Ste12p, manosil transferasas, adhesinas e integrinas, así como los ortólogos de quinasas de *C. albicans* están involucrados en la virulencia y la respuesta antifúngica al estrés, como la proteína quinasa Hog1. (p. 5)

La histidina quinasa de 2 componentes y otros se descubrió en el genoma de *C. auris*. La anotación funcional de la mayoría de los genes de *C. auris* aún no se ha emprendido, y esto será necesario para comprender los mecanismos genéticos de la MDR de este patógeno, y la virulencia/patogenicidad. (Osei *et al.*, 2018, p. 6).

Sistema Inmune

En cuanto a la inmunología, Remedios *et al.* (2016) dice que es la rama de la medicina que estudia al sistema inmune. Este es el sistema encargado de la respuesta protectora frente a diversos microorganismos, la cual está dotada de especificidad y memoria. También el sistema inmune participa en el rechazo a trasplantes y en la protección frente a tumores.

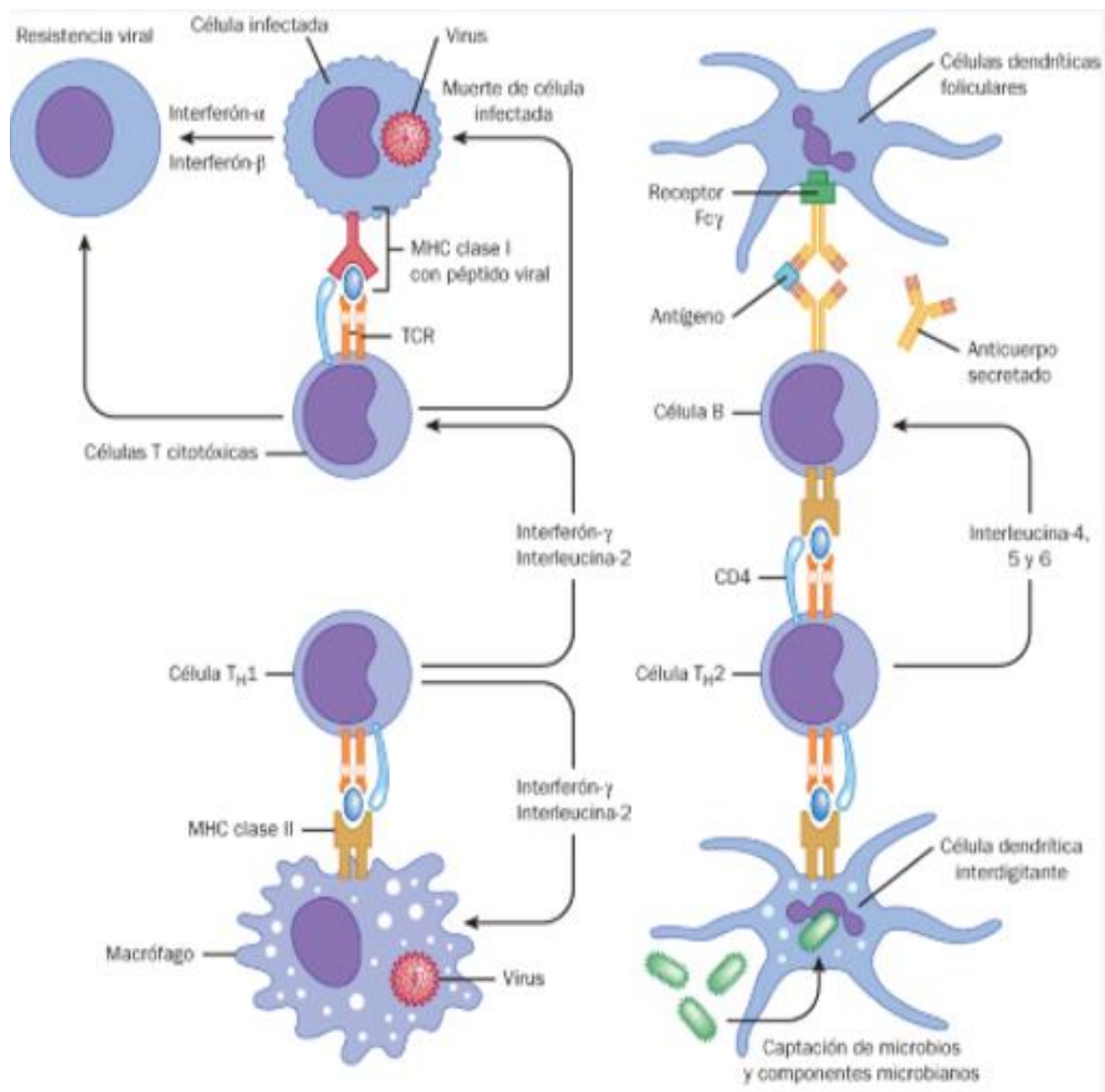
Hoy en día es conocido que, ante la exposición a un antígeno, el sistema inmune puede responder fundamentalmente de dos maneras: iniciar una respuesta inmune efectora, la cual intentará eliminar la fuente antigénica cuando se trata de un antígeno foráneo, o responder con tolerancia cuando se trata de un antígeno propio. Ambas variantes son respuestas inmunes activas dotadas de especificidad y memoria, cuyo fin es garantizar la permanencia del antígeno en el organismo.

Lo anterior no quiere decir que “Las intrincadas redes de la inmunidad” explican cómo se comunica el sistema inmunitario, y las estrategias que emplean las células para compartir o enviar información, y producir una respuesta adecuada que elimine al agente agresor o extraño. Una de las principales características de la respuesta inmune que presentan los vertebrados es la llamada memoria inmunológica; esto es, la capacidad de recordar al agente extraño con el que se ha estado en contacto. En el artículo “Vivir para contarlo. La memoria del sistema inmune”, el autor explica los principales mecanismos que permiten el establecimiento de esta extraordinaria capacidad para recordar, y que además es el fundamento de la vacunación. (Lanz, 2013, p. 1).

Los órganos que forman el sistema inmune se encuentran localizados estratégicamente en todo el cuerpo humano. Los dos más importantes son el timo y la médula ósea; esta última forma el centro de todos los huesos y, además de producir a los glóbulos rojos, también produce las células del sistema inmunitario, parte de las cuales son los linfocitos y también las células fagocíticas; estas últimas se dedican a comer a cuanto intruso llegue al organismo. Ambos tipos de células son piezas clave del enorme rompecabezas que forma al sistema inmunitario. Para las

células del sistema inmunitario son fundamentales las adenoides, la médula ósea, los ganglios linfáticos (que también están en intestino formando placas que se conocen como de Peyer), el bazo, el timo y las amígdalas, ya que estos proveen el microambiente necesario para que ellas maduren. (Cedillo, 2015, p. 7).

Figura 9. Órganos que componen el Sistema Inmune



Nota: Lange (2017, cap. 3 párr 8).

Por otra parte, Cedillo menciona en su artículo a la inmunidad adaptativa. Como ya se mencionó, si el microbio llega a sobrevivir a todos los mecanismos del sistema inmune innato, la respuesta inmune adaptativa se pondrá en marcha a través del reconocimiento de los diferentes microorganismos, toxinas o antígenos. En términos generales, el tipo de inmunidad, su duración e intensidad estarán en función del tipo de antígeno y de la vía de entrada, sin olvidar que la información genética del hospedero también repercutirá en el tipo de respuesta inmune ante un antígeno dado.

En consecuencia, todos los antígenos serán registrados y recordados en encuentros subsecuentes, para poder eliminarlos de manera más eficiente. De manera general, los antígenos proteicos son presentados junto con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I o II. En contraste, otras moléculas, como carbohidratos, activan la inmunidad innata, sin llegar a inducir una respuesta secundaria efectiva. (Cap. 3, párr. 8).

Habría que decir, también, que los anticuerpos o inmunoglobulinas son productos de las células B, capaces de unirse de forma específica a un fragmento de antígeno. Un antígeno es toda estructura que es reconocida por el sistema inmunológico. Si además el antígeno es capaz de producir una respuesta inmune específica, se denomina inmunógeno. No solo se reconocen sustancias ajenas al organismo; lo que es propio también es siempre reconocido, pero no es atacado, pues existe un sistema de control que permite que no se elimine. En la autoinmunidad, el sistema inmune pierde la tolerancia a determinados antígenos propios de modo que reacciona ante lo propio, como si fuera extraño. (Gallastegui, 2011, p. 30).

Más no se trata tan solo de los microorganismos con los que se encuentra el ser humano continuamente. Si estos pueden atravesar las barreras físicas, químicas y biológicas que dividen el exterior del medio interno, son detectados y destruidos en un lapso de tiempo por mecanismos de defensa que no requieren periodos largos de inducción, al no depender de la expansión clonal de linfocitos antígeno-específicos, y son los mecanismos de la inmunidad innata. Esta respuesta, que es inmediata, podrá durar de segundos a pocas horas; hay un reconocimiento y eliminación del agente extraño por sistemas efectores (células y moléculas) preformado y no específico, que llevan a la eliminación del agente infeccioso. Estos mecanismos de respuesta innata inmediata son seguidos por respuestas innatas tempranas inducidas (de 4 a 96 h), en las que hay un reclutamiento de células efectoras. (Fisiología Humana, 2010, cap. 25, párr. 70).

Al mismo tiempo, hay un reconocimiento y activación de las mismas, posteriores a que se lleva a cabo la eliminación del agente infeccioso, pero no proporcionan inmunidad de protección duradera. Si el organismo infeccioso logra romper estas líneas anticipando las defensas, se desencadena una respuesta inmunitaria adquirida específica, también llamada adaptativa, que es tardía, porque aparece después de 96 h de iniciarse la infección. En esta se transporta el antígeno a los órganos linfoides; hay un reconocimiento del mismo por los linfocitos, dándose expansión clonal mediante proliferación (gran parte de los linfocitos T y B, presentes en el organismo en un momento adecuado, se halla funcionalmente en reposo; es decir, están en la fase G0 del ciclo celular; la exposición a un antígeno hace que determinados clones se activen y avancen por el ciclo celular). (Fisiología Humana, 2010, cap. 25, párr. 70).

Ahora se puede decir que el sistema inmunitario está constituido de componentes específicos y no específicos de antígenos que tienen funciones distintas, pero que se superponen. El sistema inmunitario, mediado por anticuerpos y mediado por células, es adaptativo, por lo que suministra especificidad y memoria de antígenos encontrados previamente. Las defensas no específicas o innatas introducen barreras epiteliales, depuración mucociliar, fagocitos, células dendríticas, células linfoides innatas, mastocitos y proteínas del complemento. Pese a ser filogenéticamente primitivos y faltantes de especificidad, estos componentes son esenciales, porque son, en gran medida, responsables de una amplia gama de amenazas ambientales y

microorganismos. El conocimiento de los componentes y la fisiología de la inmunidad normal es esencial para comprender la fisiopatología de las enfermedades del sistema inmune. (Lange, 2015, cap. 3, párr. 45).

Cándida auris

En cuanto se ha informado del surgimiento de una nueva especie del hongo *Cándida* resistente a múltiples fármacos, *Cándida auris* (*auris* significa *oído* en latín) ha producido brotes en instituciones de salud. Representa un problema de salud muy preocupante por su resistencia a fármacos antimicóticos, su relación con mortalidad considerable, resistencia a la descolonización en pacientes, propensión a equivocarse en la identificación con otras especies de *Cándida*, la deficiencia de identificación de fuentes ambientales de colonización, además de su resistencia a la eliminación de habitaciones y equipo usado para la atención del paciente. *C. auris* se detectó por primera vez en el 2009, en la secreción del oído de una mujer de 70 años con infección del conducto auditivo, en Japón. No obstante, la cepa más antigua conocida de *C. auris* data de 1996, aislada en un análisis retrospectivo de muestras mal diagnosticadas antes en Corea. (Harrison, 2019, cap. 211, párr. 7).

Así mismo, la candidiasis invasora conlleva aumento de la mortalidad en caso de inicio tardío de la terapia. La ausencia de métodos, con alta sensibilidad y especificidad, para diagnóstico rápido, creó la necesidad de identificar factores de riesgo y de contar con métodos de evaluación, para consolidar el tratamiento oportuno, hasta en ausencia de evidencia microbiológica de infección. La candidemia es un evento terminal en una significativa proporción de pacientes. La elevada tasa de letalidad oscila entre el 40 y el 60%, cuando se evalúa al mes del episodio y con una mortalidad mayor en los estudios con seguimiento a un año. La mortalidad a corto plazo sugiere que un episodio de candidemia es un signo ominoso; sin embargo, en ausencia de enfermedad seria subyacente, la candidemia se considera una condición más benigna. (Cortez *et al.*, 2016, p. 14).

Mientras tanto, en Colombia, un estudio en pacientes hospitalizados en nosocomios bogotanos mostró que la tasa de mortalidad durante la hospitalización era del 36%, mientras que la mortalidad global latinoamericana en el estudio multicéntrico fue del 40%. No se identificaron estudios en el medio costarricense, que permitan establecer la mortalidad atribuible a candidemia. El fundamental factor de mejoría en el pronóstico es el inicio temprano del tratamiento antifúngico. Si el tratamiento se inicia en el momento de la positividad de los hemocultivos o durante las primeras 12 horas, la mortalidad es del 10-15%. Si el tratamiento se inicia con un retraso de 48 horas, la mortalidad asciende al 30-35%. Otro factor asociado con mejor pronóstico es el retiro temprano del catéter venoso central. Las guías aconsejan su retiro, en los pacientes con candidemia, cuanto antes como sea posible. (Cortez *et al.*, 2016, p. 15).

A pesar de que los datos muestran una resistencia innata de este patógeno fúngico para la supervivencia y la persistencia en el entorno clínico, la capacidad de colonización acelerada de la piel del paciente y una alta transmisibilidad dentro del ambiente de atención médica conduce a un brote grave y prolongado. El manejo de este brote ha sido un desafío costoso, a pesar de las medidas de IPC extremadamente estrictas que se centran particularmente en la identificación rápida de portadores de *C. auris*, el rápido aislamiento y descolonización de pacientes positivos, el rastreo y la detección de contactos extensos y la limpieza y descontaminación mejorada del medio ambiente, incluyendo equipo médico. Se observó que, a pesar de los lavados diarios con clorhexidina, como se recomienda para la prevención de infecciones asociadas a la atención médica, los pacientes continúan colonizados. (Schelenz *et al.*, 2016, p. 11).

Clínica

Hay que mencionar, además, el análisis del genoma completo recién realizado de *C. auris*, el cual indica que tiene una estrecha similitud y comparte con otras especies de *Cándida*: *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii*, *C. pseudohaemulonii* y *C. lusitaniae*. Es interesante que el 40% de las proteínas de *C. auris* sean ortólogas a *C. lusitaniae* y una cifra importante de genes sea ortólogo de *C. haemulonii*, incluidos los genes que implican la resistencia a anfotericina B y a productos de tipo azol. Del mismo modo, una región importante del genoma contiene genes que participan en la resistencia farmacológica, como el casete de unión con trifosfato de adenosina (ABC, *adenosine triphosphate binding cassette*) y los transportadores de la superfamilia facilitadora principal (MFS, *Major Facilitator Superfamily*), proteínas cinasas y factores de transcripción de cúmulos de zinc. (Harrison, 2019, cap. 211 párr. 93).

Algo semejante sucede con genes que están presentes y que participan en la patogenia de otras especies de *Cándida*, como los que permiten formar biopelículas, proteinasas, lipasas, fosfolipasas, adhesinas, aspartilo proteasas secretadas y transportadores participantes en la resistencia a fármacos azol. Otros genes caracterizados en *C. albicans*, para la patogenia a través de la mediación de formación de hifas, están ausentes en *C. auris*. No obstante, una gran porción del genoma de *C. auris* aún no se caracteriza, y es posible que tenga otros genes de virulencia más. Desde el punto de vista fenotípico, *C. auris* se encuentra sobre todo en forma de levadura y rara vez forma pseudohifas. Además, *C. auris* muestra patrones de crecimiento similares a los de *C. albicans*, y alcanza una fase estacionaria en cerca de 20 horas. Varios aislados de *C. auris* crecen como agregados, y tienden a ser menos patógenos que los aislados. (Harrison, 2019, cap. 211 párr. 94).

Epidemiología

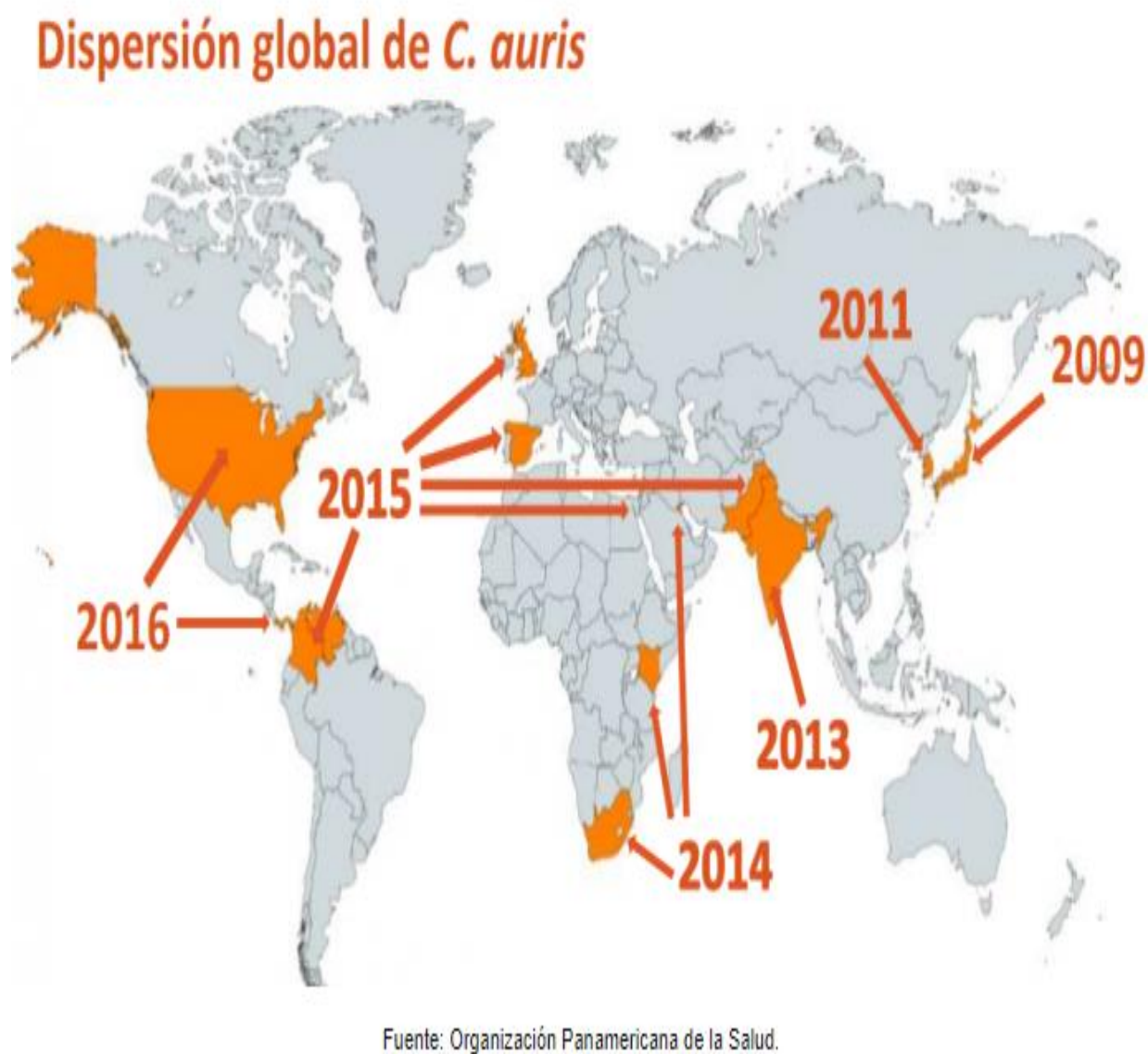
El género *Cándida* envuelve aproximadamente 200 especies, número que sigue en aumento, gracias a los avances tecnológicos que alteran la taxonomía existente y ayudan al descubrimiento de nuevas especies. No obstante, menos de 20 especies han sido implicadas en infecciones clínicas, algunas con más frecuencia que otras (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*). Muchas especies de *Cándida* forman parte de la flora endógena y son comensales de las mucosas, del tracto digestivo y genitourinario del hombre, de la piel y las uñas. La colonización en piel y uñas es transitoria, con superioridad de las especies *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*. En mucosa oral, la prevalencia de especies de *Cándida* varía entre el 2% y el 37% en población sana y entre el 13% y el 76% en pacientes hospitalizados. (Bedout & Gómez, 2018, p. 2).

En el caso de la Candidemia, a nivel mundial la constituye una causa común de morbilidad y mortalidad. Un estudio prospectivo en Estados Unidos, que analizó 24179 casos de infecciones nosocomiales, encontró que fue la cuarta causa más común de ingreso hospitalario. Otro estudio realizado en el mismo país señaló, además, que la candidiasis invasiva representa el 9% de las infecciones del torrente sanguíneo. En Suiza, un estudio que duró aproximadamente 10 años, reportó que *Cándida* sp fue la séptima causa más común de infección intrahospitalaria del torrente sanguíneo en hospitales de mediana complejidad. En Colombia, los estudios muestran una distribución similar a los datos obtenidos en el resto del mundo, siendo la quinta causa de infección del torrente sanguíneo. (Lazo, 2018, p. 2).

Ahora se puede decir que, en el 2011, se informaron tres casos de fungemia persistente. Los organismos pesian patrones inusuales de resistencia a antimicóticos, y se identificaron como *C. auris* por métodos moleculares. De los tres pacientes (dos lactantes de un año y un sujeto de 74 años), dos fallecieron a causa de la infección. En febrero de 2015, los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recibieron 22 cepas micóticas con patrones distintos de resistencia

antimicótica obtenidos de un brote en Pakistán. No se logró identificar la especie de ninguna de estas 22 cepas con los estuches diagnósticos comerciales, y se identificaron como *C. auris* mediante secuenciación del DNA. Poco después del brote de Pakistán, así mismo, en un hospital del Reino Unido, nueve pacientes tuvieron infecciones sanguíneas y más de 40 individuos estaban colonizados con *C. auris*. (Harrison, 2019, cap. 211 párr. 100).

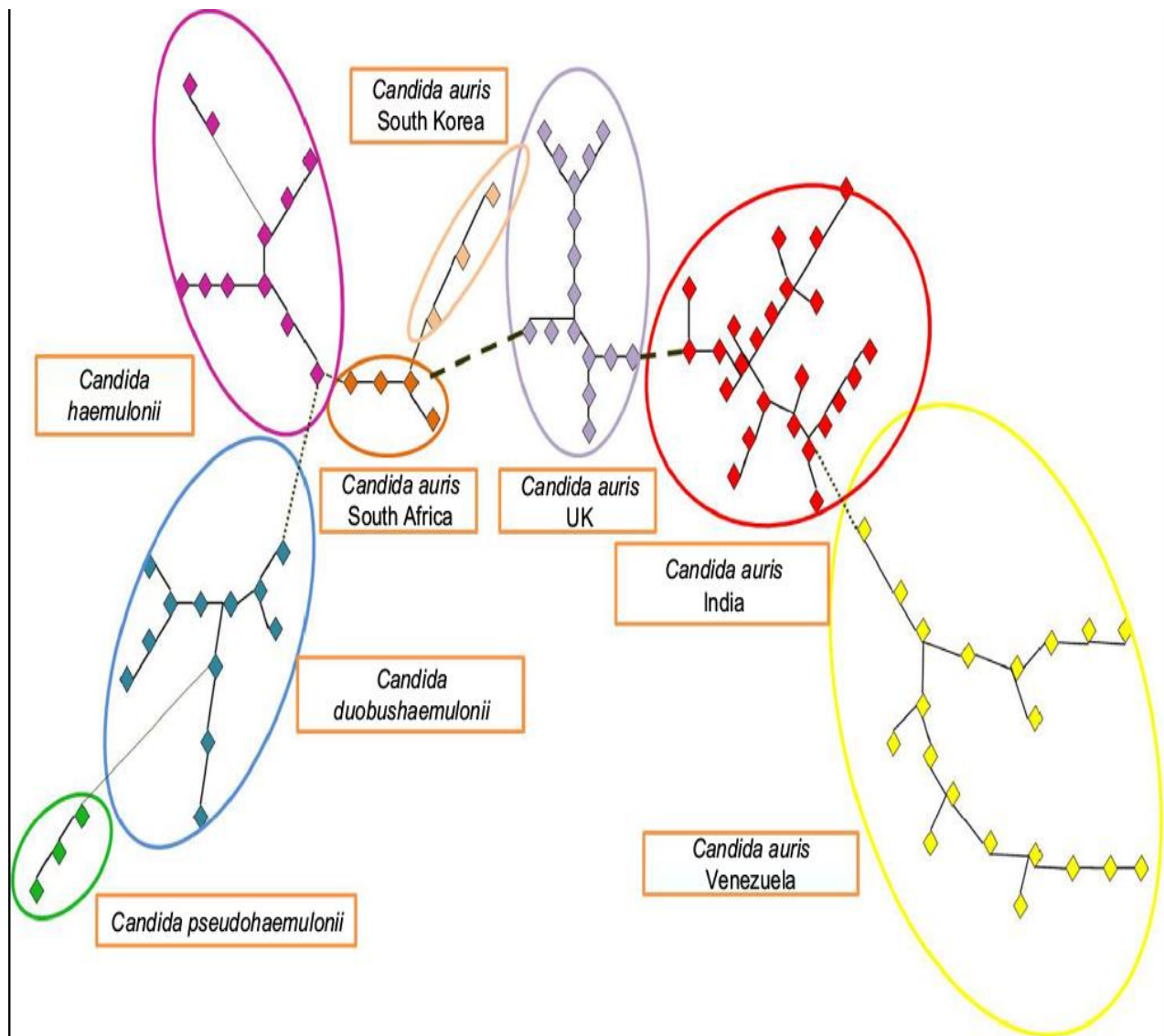
Figura 10. Brote a nivel mundial de *Cándida auris*



Nota: Organización Panamericana de la Salud (2019, p. 2).

Sería bueno señalar, en el estudio multicéntrico, que se llevaron a cabo en tres continentes durante 2012-2015, 47 aislamientos de *C. auris*, que fueron sometidos a análisis de secuenciación del genoma completo. El estudio filogenético identificó una estructura filogeográfica fuerte, que comprende 4 clados de *C. auris* distintos. Los caldos estaban compuestos únicamente por aislamientos de Pakistán, India, Sudáfrica, Venezuela o Japón. Los caldos estaban separados por decenas de miles de polimorfismos de un solo nucleótido. Esto sugiere la aparición simultánea de *C. auris* en más de 4 ubicaciones de forma independiente, y casi simultáneamente, en lugar de la reciente propagación mundial de un clon dominante. Sin embargo, estos datos también indican que los aislamientos clonales se distribuyen a grandes distancias dentro de países y continentes. (Sarma, 2017, p. 5).

Figura 11. Árbol de expansión mínima derivado de AFLP de aislamientos de *Cándida auris*



Nota: Se debe agregar que el Árbol de expansión mínimo derivado de AFLP de aislamientos de *C. auris* del Reino Unido, en comparación con los aislamientos de India, Japón, Sudáfrica, Corea del Sur y Venezuela. *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii* y *C. pseudohaemulonii* se incluyeron para servir como un grupo externo. Las longitudes de las ramas indican la similitud entre aislamientos con líneas continuas gruesas, líneas continuas finas, líneas discontinuas gruesas, líneas discontinuas finas y líneas punteadas finas. *C. auris* que provienen de la misma región geográfica se agrupan. (Sarma, 2017, p. 5).

Se desea subrayar que la levadura puede persistir de manera poco particular sobre las superficies en los entornos de atención sanitaria, lo que facilita la diseminación del organismo entre los pacientes. Se han recolectado cepas clínicas de *C. auris* de diversos tipos de especímenes, incluidos los líquidos normalmente estériles, heridas, superficies mucocutáneas y piel. Sin embargo, la infección sanguínea se mantiene como la manifestación clínica observada más a menudo de *C. auris*, con tasas alarmantes de mortalidad neta global intrahospitalaria del 30% al 60%. Definitivamente, por la transmisibilidad fácil en entornos hospitalarios, la identificación errónea de las especies de *Cándida*, la resistencia a múltiples fármacos y el aumento en la tasa de mortalidad neta, en este momento *C. auris* representa un desafío de salud global importante, y ha recibido mucha publicidad en la bibliografía médica. (Harrison, 2019, cap. 211 párr. 7).

Fisiopatología

Candidiasis

El siguiente punto trata de los factores predisponentes para que surja otitis externa, los cuales son el traumatismo de la piel del conducto auditivo externo y el aumento del pH local. Cabe recalcar los más frecuentes, donde está el contacto repetido con el agua por nadar o por bañarse en jacuzzis, piscinas o lagos de agua dulce, o vivir en un entorno húmedo. El traumatismo más a menudo es causado por rascarse o quitarse de forma excesiva el cerumen. Este último es una mezcla ácida de secreciones sebáceas y de las glándulas apocrinas, y el epitelio descamado. Conforman una barrera física que protege la piel del conducto auditivo externo, en tanto que el pH ácido posee propiedades antimicrobianas. Los microorganismos que con mayor frecuencia afectan el conducto auditivo son especies de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* y *Proteus*. (Tintinalli, 2018, cap. 242 párr. 12).

Desde otro punto de vista de las levaduras de *Cándida spp*, viven normalmente en el cuerpo sin causar daño. En el momento que se presenta compromiso de la inmunidad o una condición que genere pérdida del balance de la flora normal, hay un incremento de la cantidad de levaduras, sobrecolonización y paso al torrente sanguíneo mediante translocación. Los pacientes con cirugía abdominal son los grupos de mayor riesgo para infección de origen endógeno; en ambos casos debido a la alteración de la fisiología del tracto gastrointestinal, que conlleva pérdida del epitelio o de las uniones del mismo, favoreciendo el paso desde la luz intestinal hasta los vasos sanguíneos. Del mismo modo sucede en pacientes con neutropenia posterior a quimioterapia, la cual produce lesión importante del epitelio, manifestada como diarrea, mucositis y reflejada en otros epitelios, como el cuero cabelludo o las células hematopoyéticas. (Cortés, Melgarejo & Lemos, 2019, p. 8).

Al mismo tiempo, las fuentes de infección exógena incluyen la contaminación de las manos del personal de atención, de soluciones parenterales y oftálmicas, de dispositivos como catéteres, válvulas cardíacas y respiradores, entre otros. En un control realizado en Bogotá, Colombia, en la unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatales, se evidenció la alta frecuencia de infección ocasionada por el mismo tipo de especies de *Cándida*, identificadas como colonizadoras en los pacientes, y también se ha documentado un brote, se ha enlazado con problemas de control de infecciones en este escenario, con colonización e infección a partir de catéteres centrales y pobres medidas de limpieza y desinfección de puertos endovenosos. Adicionalmente, en cuidado intensivo se ha estimado que hasta más del 30% de los casos observados pueden estar relacionados con brotes. (p. 9).

En relación con las infecciones por *C. auris*, son semejantes a las causadas por otras especies de *Cándida*, como *C. albicans* y *C. glabrata*. Con mayor frecuencia se relacionan con procedimientos quirúrgicos recientes, inmunosupresión, dispositivos invasivos conforme a sus catéteres o varios tubos de soporte o drenaje, además de estancias hospitalarias prolongadas en general. *C. auris* puede diseminarse en el torrente sanguíneo a partir de superficies abióticas o bióticas colonizadas, como la piel o dispositivos médicos invasivos. Una vez diseminada en la sangre, *C. auris*, puede invadir con rapidez los riñones y el bazo. En la mayoría de los casos, este microorganismo se ha aislado de la sangre, aunque también se ha aislado del líquido cefalorraquídeo, lo que demuestra su invasividad y potencial de diseminación. (Harrison, 2019, cap. 211 párr. 23).

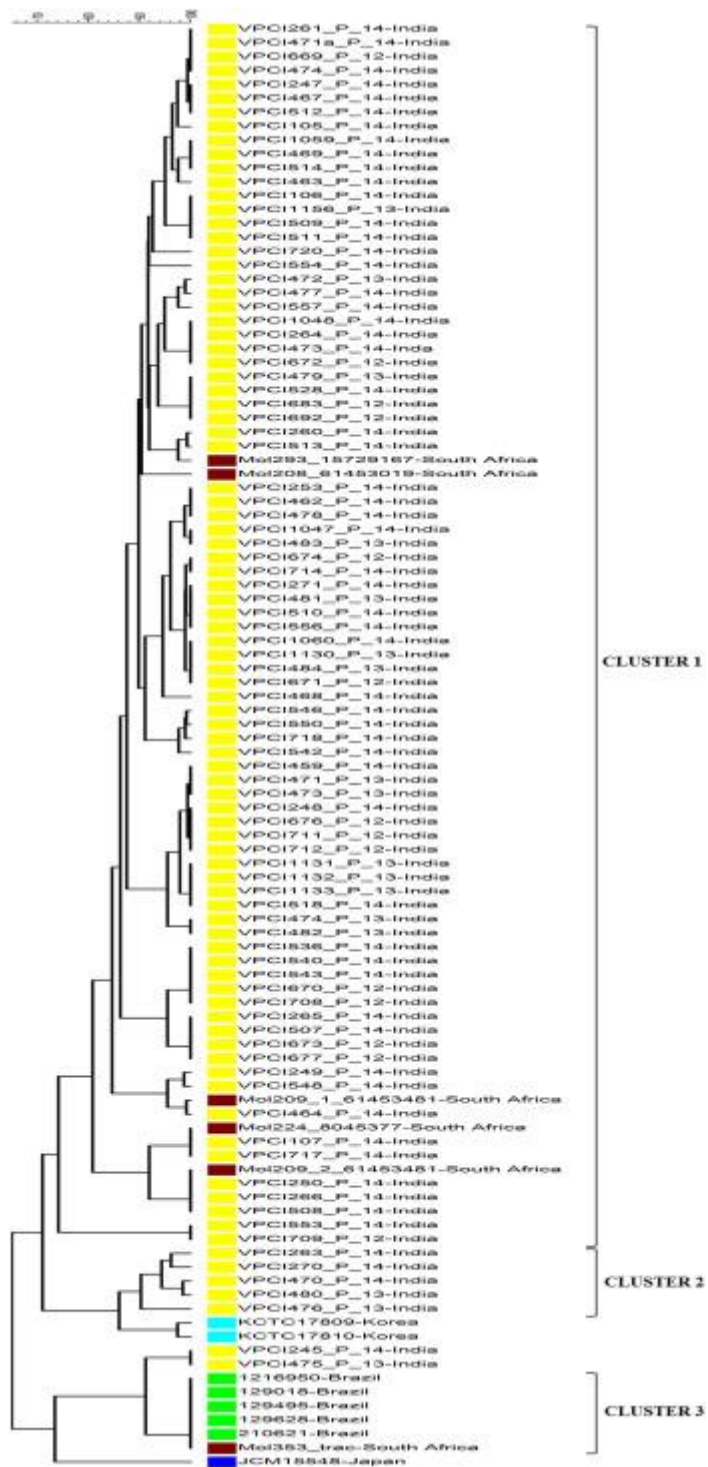
También se ha encontrado en otros sitios del cuerpo, como la bilis, el conducto auditivo, muestras de biopsia yeyunal, secreciones perioculares, líquido peritoneal, líquido pleural, vías respiratorias, orina, líquido vaginal y heridas. Sin embargo, es posible que muchos de estos sitios solo estén colonizados por *C. auris* y no representen una infección aguda. La candidemia por *C. auris* puede ser grave, con una tasa de mortalidad del 30% al 60%. El organismo puede cultivarse de la sangre por más de cinco días. (Harrison, 2019, cap. 211 párr. 23).

Factores de riesgo

En lo que toca a los factores de riesgo concomitante a infecciones por *Cándida*, se pueden dividir en dos grandes grupos: los que tienen relación con la atención en salud, como la utilización de catéteres, nutrición parenteral total, intervenciones quirúrgicas y uso de drogas antimicrobianas, y los asociados a estado del paciente como edad, enfermedades inmunosupresoras, deterioro clínico y comorbilidades. Dentro de los factores de riesgo para infecciones micóticas en paciente críticamente enfermo son quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inmunosupresión, uso reciente o recurrente de antibióticos, colonización micótica, malnutrición, estancia prolongada en UCI, sepsis y puntaje elevado en la escala de APACHE, entre otros. (Lazo *et al.*, 2018, p. 2).

Algo semejante ocurre con las infecciones causadas por *C. auris*, las cuales se muestran principalmente en el ambiente hospitalario en forma de infecciones del torrente sanguíneo, en heridas y en otitis. Asimismo, se ha cultivado en muestras de orina y en las vías respiratorias. No obstante, aún se desconoce si el aislamiento a partir de estas fuentes corresponde a una infección o a la colonización del microorganismo. Se ha identificado que *C. auris* causa infección en pacientes de cualquier grupo etario, y que los factores de riesgo asociados son similares a aquellos reportados en condiciones causadas por otras especies de *Cándida*: diabetes mellitus, intervenciones quirúrgicas recientes, tratamiento con antibióticos y presencia de catéter venoso central. Igualmente, se han reportado infecciones concomitantes con otras especies de *Cándida*, incluso cuando el paciente está siendo tratado con antifúngicos. (Instituto Nacional de Salud, 2019, p. 3).

Figura 12. Combinación del método epidemiológico de dendogramas con el de tipificación de PFGE



Nota: Calvo & Salmelo (2016, p. 12).

De donde se infiere que la incidencia de *C. auris* es significativamente mayor en pacientes con respuesta inmunitaria modificada primaria o adquirida, secundaria al tratamiento terapéutico de neoplasias hematológicas, trasplante de médula ósea y otras afecciones que requieren agentes inmunosupresores. Particularmente, dentro del informe del primer caso de transmisión de *C. auris* procede de un donante, un paciente con trasplante de pulmón, destacando varias implicaciones en la vigilancia microbiológica antes de los trasplantes. Se estima que la tasa bruta de mortalidad hospitalaria por *C. auris* oscila entre el 30 y el 72%. Los antecedentes disponibles sugieren que mayoría de las infecciones afectan a los adultos, con una tendencia a pacientes críticos en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los pacientes pediátricos solo se han notificado en Asia y América del Sur. (Cortegiani *et al.*, 2018, p. 8).

Desde otro punto de vista, con el muestreo ambiental del área clínica que rodea a los pacientes colonizados se demostró la contaminación con *C. auris* de superficies horizontales, como el piso en el entorno de los sitios de camas, *trolleys*, radiadores, alféizares, monitores de equipos y almohadillas de tecla, y de la misma manera una muestra de aire. Se prestó más atención a las medidas de prevención y control de infecciones (IPC). La observación prospectiva de *C. auris* de muestras clínicas y cribado de contactos positivos de pacientes con *C. auris* también se introdujo, para determinar activamente otras transmisiones. No se produjeron más casos durante un período de tres meses hasta finales de septiembre de 2015, cuando se produjo una serie de casos nuevos, y en noviembre de 2015 hubo un total de nueve casos de *C. auris*, incluidos varios con candidemia. (Schelenz, Hagen & Rhodes, 2016, p. 7).

Métodos de Diagnóstico

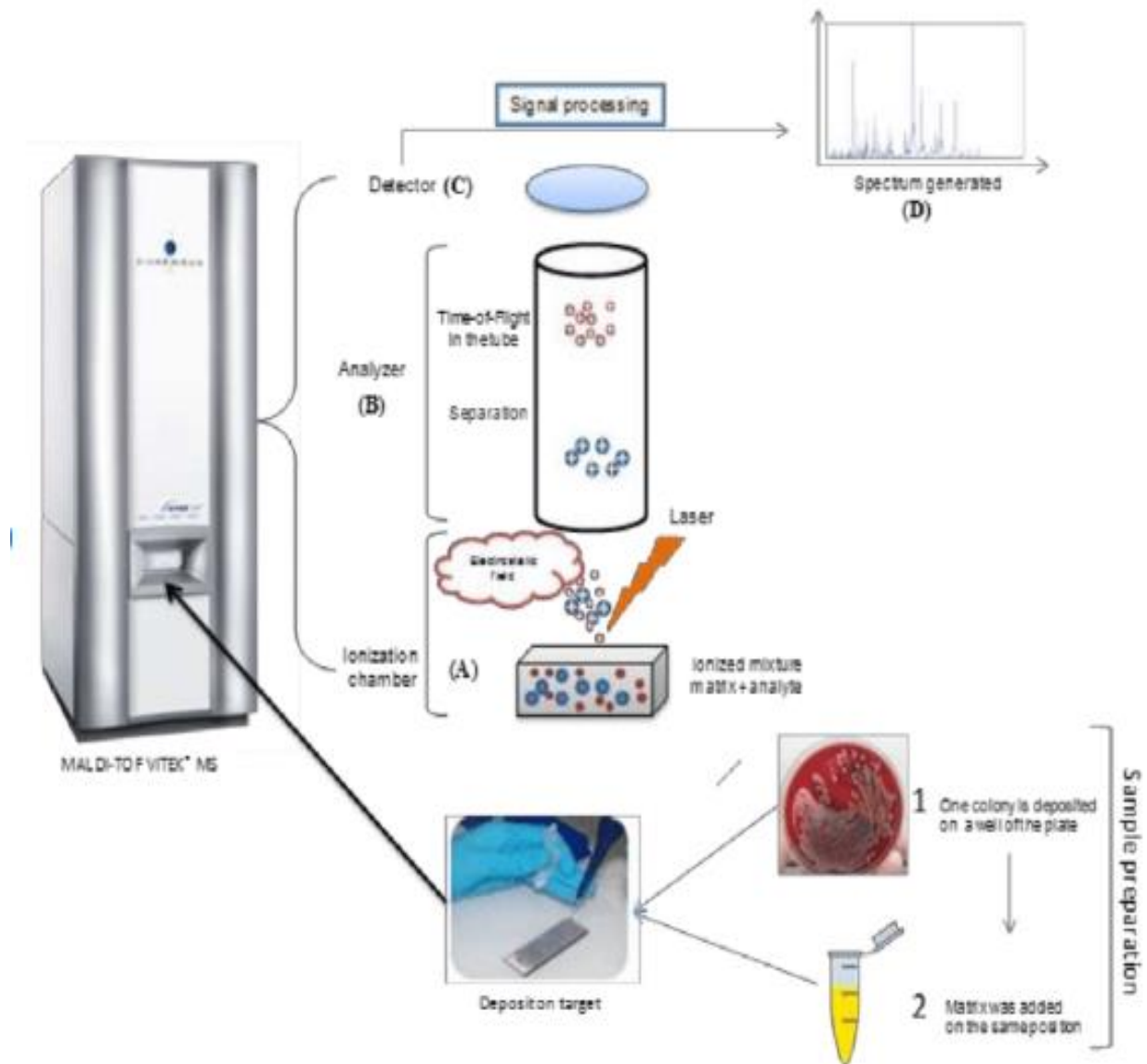
Es necesario recalcar que, al igual que otras infecciones por *Cándida*, las infecciones por *C. auris* generalmente se diagnostican por medio de un cultivo fúngico de sangre, fluidos corporales y pus del sitio afectado. No obstante, es más complicada de identificar a partir de cultivos en comparación de tradicionales con otras *Cándida* spp. Más, sin embargo, existen muchos retos en la identificación de este aislamiento. La mayoría de los laboratorios de todo el mundo utiliza pruebas bioquímicas disponibles en el mercado, como tiras de índice de perfil analítico y VITEK 2 para la identificación de levaduras; esto quiere decir que no pueden diferenciar *C. auris* de especies relacionadas, ya que no se ha incluido en su base de datos para identificación. (Sarma, 2017, p. 3).

Con esto se quiere decir que *C. auris* se diagnostica de forma equivocada en el laboratorio de microbiología, lo que frecuentemente deriva en el tratamiento inadecuado y en la demora de la implementación de las medidas apropiadas para controlar la infección. Las demostraciones preliminares, mediante cultivo del hongo y examen de la morfología de las colonias, cooperan con la identificación inicial, pero deben confirmarse con métodos diagnósticos más avanzados. Por ejemplo, las características, como la morfología de la levadura en gemación, ausencia de crecimiento de hifas o tubos germinales y el crecimiento de 40-42 °C (a diferencia de otras especies de *Cándida*) en CHROMagar con color blanco, rosa, rojo o púrpura pueden sugerir la presencia de *C. auris*. (Harrison, 2019, cap. 211 párr. 34).

Todas estas observaciones se relacionan también con la identificación definitiva de esta nueva especie, que debe realizarse mediante técnicas moleculares, como la secuenciación de las regiones ITS o D1/D2 del ADN ribosomal fúngico. Sin embargo, en los laboratorios asistenciales puede realizarse una identificación fiable y precisa de *C. auris* mediante dispositivos MALDITOF MS (VITEK MS® o Bruker Biotyper®), utilizando bases de datos actualizadas o la versión Research Use Only (RUO) de estos sistemas. En presencia de **C. auris** debe sospecharse ante todo aislamiento identificado como *R. glutinis*, *S. cerevisiae*, *C. haemulonii*, *C. famata*, *C.*

sake u otras especies de *Cándida* no-*C. albicans* con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de fluconazol inusualmente elevada ($>256\text{mg/l}$), u otro patrón de resistencia que no se corresponda con el habitual de la especie identificada. (Alastruey, Asensio & Calabuig, 2019, p. 109).

Figura 13. MALDITOF MS para el diagnostico en Laboratorio



Nota: Maldonado & García, 2017, p. 12

Se considera, en la actualidad, que la U.S. Food and Drug Administration autorizó una prueba diagnóstica *in vitro* múltiple automática, cualitativa de ácido nucleico de GenMark llamada panel ePlex Blood Culture Identification Fungal Pathogen (BCID-FP), para la prueba de *C. auris*. Asimismo, hay informes de que varios métodos de detección basados en la reacción en cadena de la polimerasa identificaron *C. auris* en varios especímenes, la cual muestra los pasos típicos para la toma de la determinación en el diagnóstico de *C. auris* con diferentes métodos. Generalmente, un espécimen con posibilidad de *C. auris* se envía a un laboratorio de referencia regional para pruebas adicionales y confirmación de *C. auris*. (Harrison, 2019, cap. 211 párr. 38).

Pruebas de diagnóstico en la población asintomática

Conforme a la mayoría de los hongos patógenos, la capacidad única de *C. auris* para persistir fuera del hospedador le permite diseminarse en los entornos hospitalarios. Así mismo, *C. auris* puede formar biopelículas muy resistentes a los fármacos en superficies poliméricas, como catéteres permanentes y otros dispositivos médicos invasivos. La apariencia de un catéter venoso central y otros dispositivos abióticos invasivos se han identificado como factores de riesgo para *C. auris*. Este hongo también puede colonizar la piel de los pacientes cerca de las axilas e ingles, así como en las superficies mucosas, sin causar una infección sintomática. En entornos sanitarios, *C. auris* también puede encontrarse en otras superficies abióticas, como ropa de cama, guantes, dispositivos médicos y ropa contaminada por pacientes colonizados o infectados. (Harrison, 2019, cap. 211 párr. 36).

Definitivamente, la colonización, o estar colonizado por *C. auris*, quiere decir que una persona tiene el hongo en alguna parte de su cuerpo, pero no tiene una infección o los síntomas de una infección. Se puede hacer una prueba simple para ver quién está colonizado por *C. auris*. Las personas que se encuentren colonizadas por *C. auris* podrían no saberlo y pasarle el hongo a otra persona. Las personas colonizadas por *C. auris* podrían enfermarse después debido a este hongo. Por esta razón, los proveedores de atención médica deberían considerar la posibilidad de tomar medidas adicionales para prevenir infecciones. (CDC, 2018, p. 6).

Tratamiento no farmacológico

No se encuentra información del tratamiento no farmacológico, por la dificultad de identificación con otro tipo de levaduras, por falta de equipos con amplio espectro de detección en los laboratorios, y dada la gran resistencia evidenciada por el microorganismo al tratamiento antifúngico, porque los pacientes, en su mayoría, se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos -UCI-.

Antifúngicos

Por lo que se refiere a los antifúngicos, constituyen un grupo de fármacos antimicrobianos; estos existen para diferentes tipos de hongos, de los cuales hay 200 000 especies conocidas, y las estimaciones de las dimensiones totales del reino Fungí superan el millón. Los moradores del mismo son muy diversos e incorporan levaduras, mohos, setas y hongos. Alrededor de 400 especies de hongos causan enfermedades en animales, e incluso menos cantidades causan enfermedades en humanos. Sin embargo, las infecciones micóticas se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas. (Goodman & Gilman, 2019, cap.13. párr. 2).

Simultáneamente, en comparación con los fármacos antibacterianos, se toman en cuenta relativamente pocos antimicrobianos, para el tratamiento de las infecciones micóticas. Muchas sustancias con acción antimicótica han evidenciado ser inestables o tóxicas para los seres humanos, o bien, tienen singularidades farmacológicas indeseables, como baja difusión a los tejidos. De los fármacos en uso clínico actual, los recientes compuestos azólicos tienen el más amplio espectro, con toxicidad significativamente menor, en comparación con otros antimicóticos. Un reciente género de fármacos con actividad contra la pared celular ofrece la esperanza de toxicidad selectiva, que proporcionan los betalactámicos para el tratamiento antibacteriano. (Sherris, 2017, cap.6 párr. 2).

Otro rasgo, por fortuna, es que la mayor parte de las infecciones micóticas ceden en forma espontánea y no necesitan quimioterapia. Con frecuencia se da tratamiento para las micosis superficiales, pero puede emplearse tratamiento tópico, lo que limita la toxicidad para el hospedador. Un grupo reducido de micosis profundas que no son controladas por la respuesta inmunitaria del hospedador demanda el uso de antimicóticos por periodos extendidos. Esto, combinado con el hecho de que la mayoría de los pacientes tiene inmunodepresión subyacente, los transforma en la enfermedad infecciosa más difícil de tratar. (Sherris, 2017, cap.6, párr. 4).

Las características de los antimicóticos empleados a la fecha se resumen en la siguiente figura:

Figura 14. Características de los antifúngicos

FÁRMACO	ACCIÓN	RESISTENCIA	VÍA	USO CLÍNICO
Polienos				
Nistatina	Poros de la membrana citoplasmática	Modificación de esterol	Tópica	Casi todos los hongos
Anfotericina B	Poros de la membrana citoplasmática	Modificación de esterol	Intravenosa	<i>Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Histoplasma, Sporothrix, Coccidioides</i>

Azoles				
Ketoconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)	Flujo de salida, alteración de la desmetilasa, desvío, sobreproducción ^a	Oral	<i>Candida</i> , dermatofitos, hongos dimórficos ^b
Fluconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)	Flujo de salida, alteración de la desmetilasa, desvío, sobreproducción ^a	Oral, intravenosa	<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , ^e <i>Coccidioides</i> ^e
Itraconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)	Flujo de salida, alteración de la desmetilasa, desvío, sobreproducción ^a	Oral, intravenosa	<i>Aspergillus</i> , <i>Sporothrix</i> , <i>Candida</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>
Voriconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)		Oral, intravenosa	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , algunos mohos saprofiticos

FÁRMACO	ACCIÓN	RESISTENCIA	VÍA	USO CLÍNICO
Posaconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)		Oral	<i>Candida, Aspergillus</i> (profilaxis), zigomicetos
Clotrimazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)	Desconocido ^c	Tópica	<i>Candida</i> , dermatofitos
Miconazol	Síntesis de ergosterol (desmetilasa)	Desconocido ^c	Tópica	<i>Candida</i> , dermatofitos
Alilaminas				
Terbinafina	Síntesis de ergosterol (escualeno epoxidasa)	¿Flujo de salida?	Oral, tópica	Dermatofitos
Flucitosina				
5FC	Síntesis de DNA, transcripción de RNA	Mutación de permeasa o enzimas modificadoras ^d	Oral	<i>Candida</i> y <i>Cryptococcus</i> ^f
Equinocandinas				
Caspofungina	Síntesis de glucano (glucano sintetasa)	Sintetasa alterada	Intravenosa	<i>Candida, Aspergillus</i>
Micafungina	Síntesis de glucano (glucano sintetasa)	Sintetasa alterada	Intravenosa	<i>Candida, Aspergillus</i>

FÁRMACO	ACCIÓN	RESISTENCIA	VÍA	USO CLÍNICO
Anidulafungina	Síntesis de glucano (glucano sintetasa)	Sintetasa alterada	Intravenosa	<i>Candida, Aspergillus</i>
Nikkomicinas	Síntesis de quitina (quitina sintetasa)			Desarrollo
Griseofulvina	Alteración de los microtúbulos	Desconocida	Oral	Dermatofitos
Yoduro de potasio	Desconocida	Desconocida	Oral	<i>Sporothrix schenckii</i>

Nota: Sherris (2017, cap. 6 párr. 7).

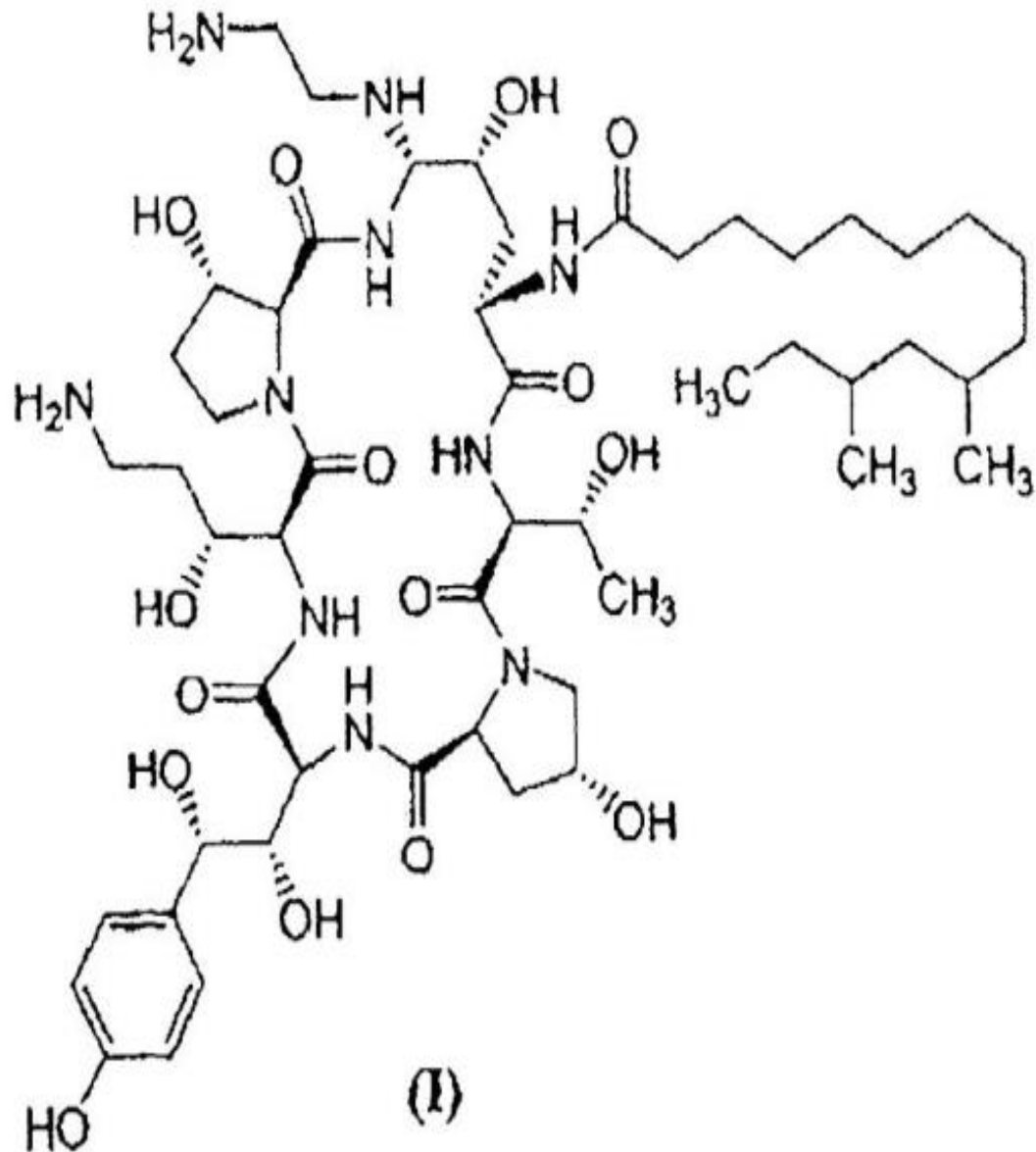
Aspectos generales de las Equinocandinas

Por lo que se refiere a las equinocandinas, son un grupo de fármacos antimicóticos con los que desde hace cuarenta años se trabaja en la síntesis de estas moléculas. La primera equinocandina en ser aislada fue la anidulafungina en 1974. Más adelante, las investigaciones llevaron en 1989 al descubrimiento de la caspofungina, a diferencia de la micafungina, la última en ser sintetizada, en 1990 a partir del compuesto (fk463). No obstante, solo en el 2001 fueron aprobados estos medicamentos para su uso en humanos, con la incorporación de la caspofungina al mercado, seguida por la micafungina en el 2005, y finalmente por la anidulafungina en febrero de 2006; en la actualidad todas están aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés). (Cortés & Russi, 2011, p. 2).

Se debe agregar que la estructura química central presenta una estructura similar al de aminoácido, que consiste en dihidroxiornitina-4, dihidroxiprolina, dihidroxihomotiroxina y 3-hidroxi-4-metilprolina; por ello, los tres medicamentos comparten mecanismo de acción y espectro antifúngico. También, la caspofungina presenta un ácido graso dimetil-oxo-tetradecilo, la micafungina un sulfoxi y un difenil-isoxazol, y la anidulafungina un alcoxi-trifenilo. En cuanto a estos componentes de la estructura, se concretan las diferencias en la farmacocinética, en los efectos adversos y en la capacidad de producir interacciones. (Azanza, 2016, p. 140).

En cuanto a la práctica clínica, se han expuesto pocas interacciones farmacológicas con las equinocandinas, primeramente, con caspofungina y micafungina. La administración concomitante de ciclosporina A y caspofungina puede ocasionar acenso de los niveles de caspofungina hasta un 35%, con incremento de los valores de transaminasas que desaparecen al suspender los fármacos. No obstante, en dos estudios con pacientes trasplantados, se ha demostrado que pueden administrarse conjuntamente con seguridad. La caspofungina disminuye la concentración sérica del tacrolimus un 20% cuando se administran conjuntamente, por lo que es obligado monitorizar los niveles de tacrolimus para ajustar la posología adecuadamente. (Catalán & Montejo, 2008, p. 99).

Figura 15. Estructura química del compuesto (fk463)



Nota: BELYK M. (2009, p .6).

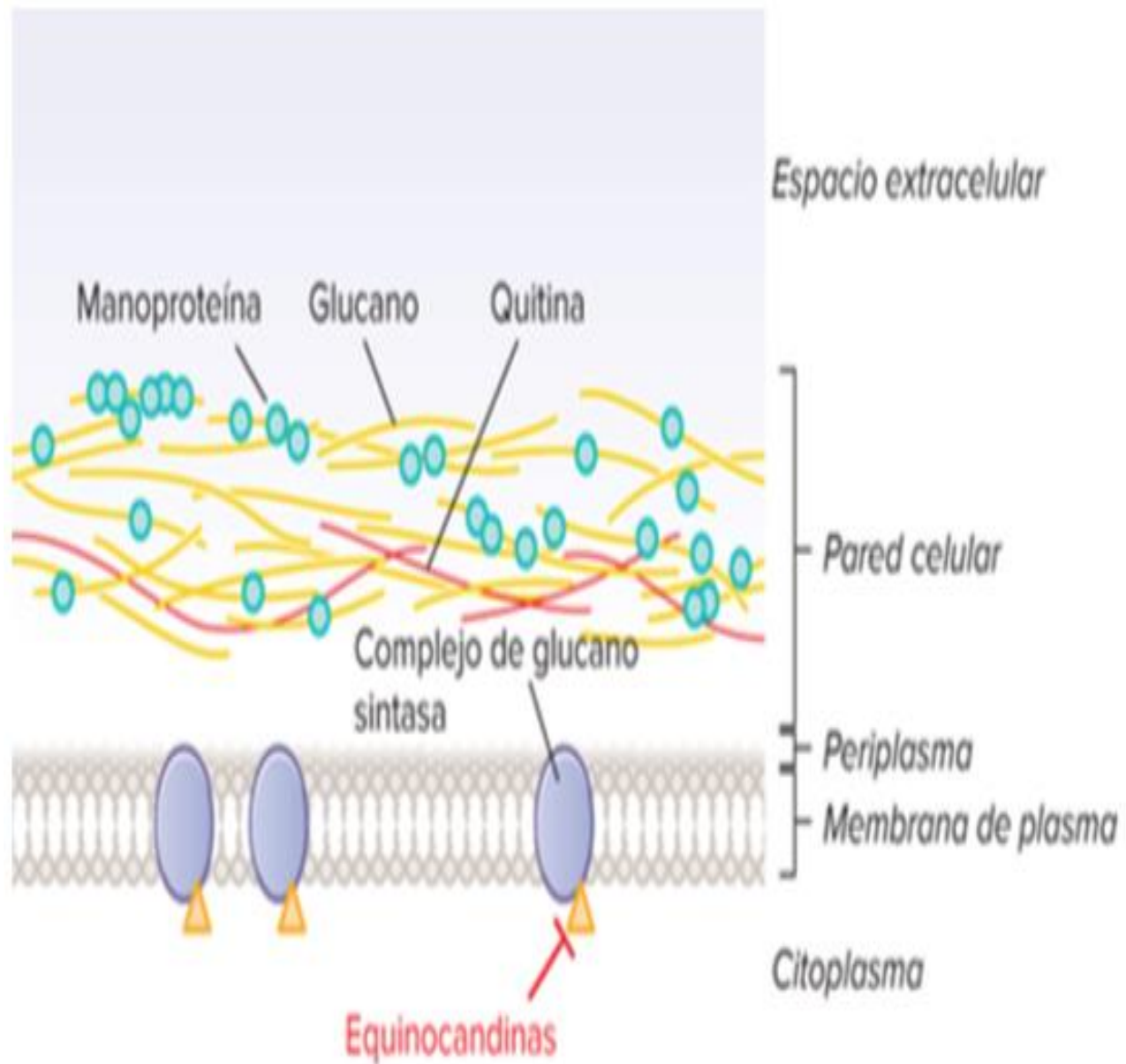
Características farmacológicas generales

Mecanismo de acción

Algo parecido sucede también con la acción de las equinocandinas. La resistencia de la pared fúngica se mantiene mediante polisacáridos fibrilares, en gran parte β -1,3-glucano y quitina, que

se unen de manera covalente entre sí y a las proteínas. Un complejo de glucano sintasa en la membrana plasmática cataliza la síntesis de β -1,3-glucano; el glucano es excluido hacia el periplasma e incorporado en la pared celular. Las equinocandinas inhiben la actividad del complejo de glucano sintasa, por lo que queda, como consecuencia, pérdida de la integridad estructural de la pared celular. Se considera que una subunidad de glucano sintasa designada como Fks1p es la diana de la equinocandina. Las mutaciones en Fks1p, codificadas por FSK1, producen resistencia a las equinocandinas. (Goodman & Gilman 2012, cap. 13 párr. 12).

Figura 16. Mecanismo de acción de las Equinocandinas



Nota: Goodman & Gilman (2012, cap.13, párr. 15).

Parámetros Farmacocinéticas de las Equinocandinas

Al considerar que el volumen de distribución de la anidulafungina es mayor al de los restantes miembros de la familia, esta característica puede tener relevancia cuando aumenta el volumen de

agua corporal o se presentan edemas, ya que el incremento del volumen de distribución va a ser mayor en los fármacos que tienen un volumen de distribución menor con riesgo potencial de reducción de las concentraciones plasmáticas. Se ha evaluado la distribución de estos fármacos a diferentes tejidos, especialmente en modelos animales, y se ha comprobado que alcanzan concentraciones elevadas en la mayor parte de los tejidos (pulmón, hígado, bazo, riñón), mientras que las concentraciones en el sistema nervioso central son bajas. (Azanza, 2016, p. 140),

Mientras tanto, la limitada biodisponibilidad oral que tienen todas las equinocandinas, inferior al 10%, en la práctica clínica el uso es exclusivamente parenteral. Tras la administración parenteral de todas las equinocandinas, muestran una cinética lineal. La caspofungina muestra un modelo tricompartmental, en comparación con el modelo bicompartimental, que se presenta en micafungina y la anidulafungina. Son fármacos que se caracterizan por su elevada unión a proteínas plasmáticas. No obstante, la anidulafungina presenta menor unión a albúmina (80%). El volumen de distribución alcanzado por la anidulafungina en equilibrio estacionario es de 30 a 50 litros, bastante mayor al alcanzado por el resto de fármacos del grupo. Las equinocandinas se distribuyen ampliamente en los tejidos, principalmente hígado, bazo, pulmón, riñón y pared intestinal. (Catalán & Montejo, 2008, p. 99).

Figura 17. Farmacocinética de las Equinocandinas

Farmacocinetica de las Equinocandinas			
	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Biodisponibilidad	< 10 %	< 10 %	< 10 %
VD	0,14 L/Kg	0,22 L/Kg	0,51 L/Kg
T _{1/2}	9-11 h	11-17 h	24-26 h
Fijación a proteínas	> 95 %	> 95 %	> 95 %
Metabolismo	Hidrolisis pectica, n acetilacion y degradacion espontanea	Arilsulfatasa, COMT	Degradación Química
Eliminación Urinaria activa	1,40%	< 1 %	< 1 %
Ajuste de la posología en la insuficiencia renal	No precisa	No precisa	No precisa
Ajuste de la posología en la insuficiencia hepática	Child pugh 7-9 dosis de mantenimiento : 35 mg/día child pugh >9; sin formulacion, ecvitar	Aumento de las concentraciones si la bilirrubina > 5mg/dl, precuación	No precisa

Nota: Catalán *et al.* (2008, p. 99).

Usos clínicos y efectos adversos

En contraste con lo anterior, actualmente, la caspofungina está aprobada para las infecciones por candidiasis diseminadas y mucocutáneas, así como para el tratamiento antifúngico empírico durante la neutropenia febril, y ha sustituido en gran medida a la anfotericina B para esta última indicación. Es de apartar que la caspofungina está solo autorizada para su uso en la aspergilosis

invasiva como terapia de rescate, en pacientes hospitalizados que no han respondido a la anfotericina B, y no como terapia primaria. La micafungina está aprobada para la candidiasis mucocutánea, candidemia y profilaxis de infecciones por *Cándida* en pacientes con trasplante de médula ósea. La anidulafungina está aprobada para el uso en la candidiasis esofágica y la candidiasis invasiva, incluida la candidemia. (Lange, 2018, cap. 14, párr. 13).

Dicho lo anterior, las equinocandinas son extremadamente bien toleradas, con efectos secundarios gastrointestinales inferiores y enrojecimientos de la piel reportados con limitada frecuencia. Se han contemplado numerosas enzimas hepáticas en varios pacientes que reciben caspofungina, en combinación con ciclosporina, y esta combinación se debe evitar. Se ha demostrado que la micafungina aumenta los niveles de nifedipino, ciclosporina y sirolimus. La anidulafungina no parece contener interacciones farmacológicas significativas, pero se puede producir una liberación de histamina durante la infusión intravenosa. La resistencia clínicamente significativa a las equinocandinas es una dificultad emergente, en especial con infecciones invasivas por *Cándida glabrata* en pacientes inmunocomprometidos. (Bertram, 2018, p. 61).

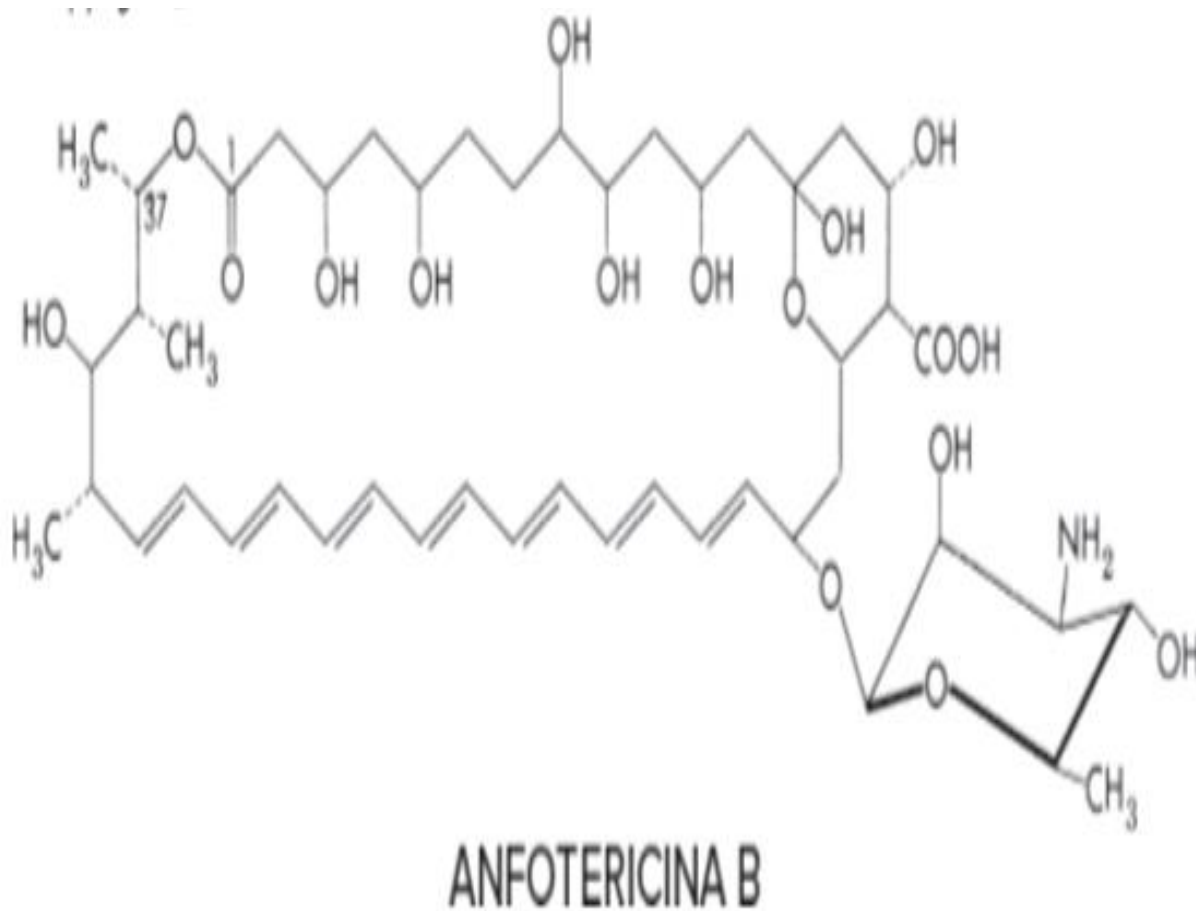
De manera análoga, su efectividad en el tratamiento de candidiasis resistente a equinocandinas fue principalmente demostrada por Pfaller y colaboradores, por medio de un estudio *in vitro*, al hallar una CIM menor o igual a 0,12 µg/ml en especímenes de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*, resistentes a caspofungina. Adicionalmente, demostraron que en las anteriores especies de *Cándida* la CIM era mucho menor, comparada con la de fluconazol, posaconazol, voriconazol y caspofungina. (p. 6)

Simultáneamente, el estudio realizado por Wiederhold y colaboradores confirmó que, además de actuar sobre los especímenes resistentes, también era mejor que la caspofungina sobre los especímenes de tipo silvestre de *C. albicans*. Con superioridad adicional, este agente permitiría evitar las interacciones medicamentosas, debido a que su mecanismo de acción es únicamente sobre los hongos y no en las células humanas. (Cortez, Hernández & Méndez, 2018, p. 4).

Aspectos generales de la Anfotericina B

El siguiente punto trata de Anfotericina B, que es una molécula natural fotosensible a ultravioleta, sintetizado por un microorganismo actinomicetal llamado *Streptomyces nodosus*. Fue hallado durante unos trabajos de prospección antibiótica que se originó en el valle del río Orinoco, en Venezuela. En 1957 se licenció como fármaco de uso clínico, a pesar de su toxicidad y limitada solubilidad, y se convirtió, en aquellos años, en el primer y casi único tratamiento eficaz de las infecciones fúngicas sistémicas. Nistatina, en su formulación convencional, produce unos efectos tóxicos tan graves que no puede emplearse en infusión parenteral, y solo se emplea en forma de ungüentos o soluciones en infecciones superficiales. (Cortés & Russi, 2011, p. 2).

Figura 18. Estructura química de la Anfotericina B



Nota: Goodman y Gilman (2012, cap.13 párr. 17).

Se debe agregar que la anfotericina B es una molécula macrólida poliena anfipática o anfotérica, con el espectro más extenso de acción de cualquiera de los fármacos antimicóticos

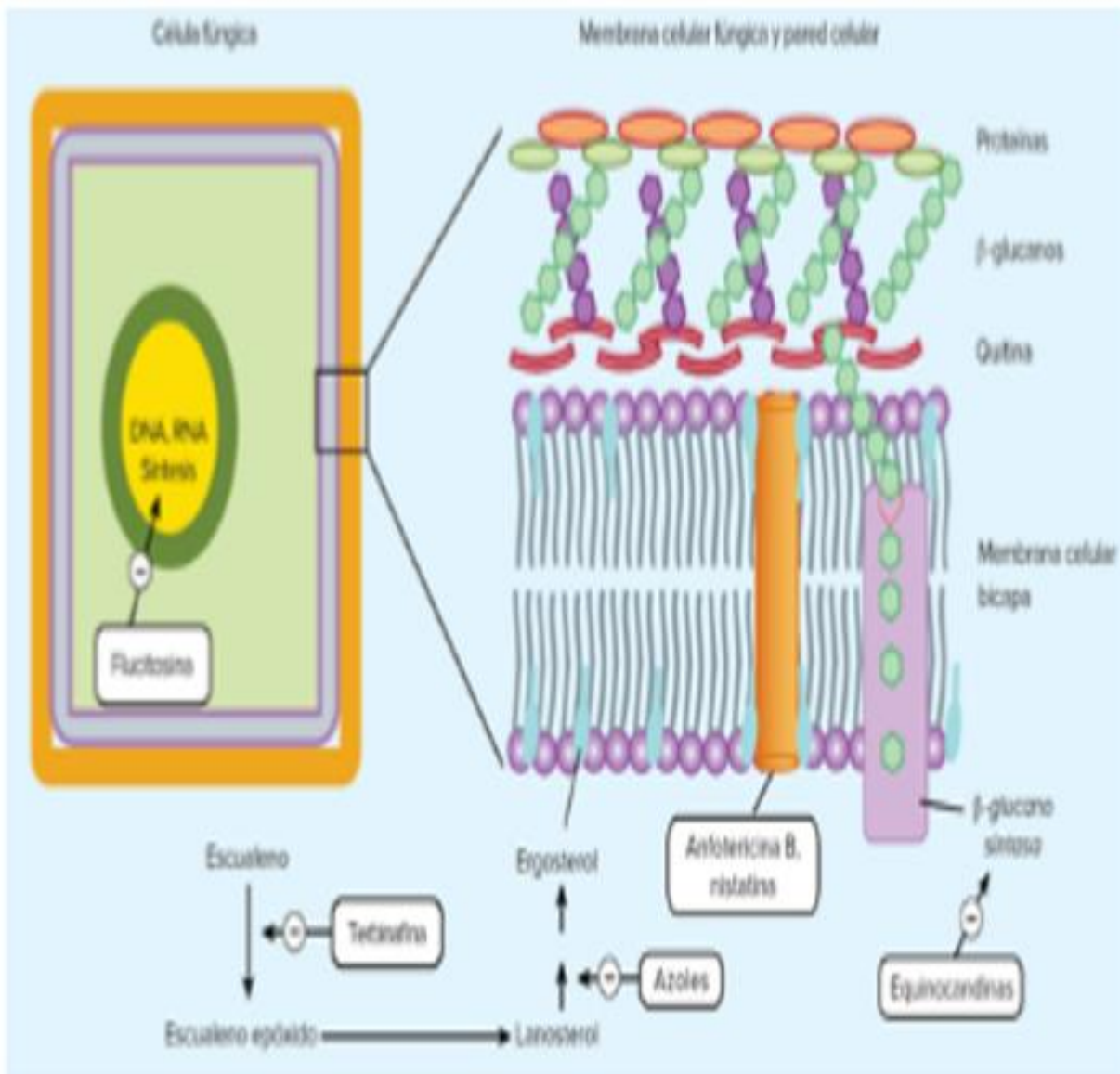
disponibles en la actualidad. Los compuestos de polieno macrólido dividen las características de cuatro a siete enlaces dobles conjugados, un éster cíclico interno, disminuida la solubilidad acuosa, toxicidad sustancial cuando se administran por vía sistémica y un mecanismo frecuente de acción antimicótica. La anfotericina B, un macrólido heptaeno, contiene siete enlaces transdobles conjugados y una 3-amino-3,6-dideoximanosa (micosamina) conectada al anillo macrólido mediante un enlace glucosídico. Las características anfóteras del fármaco, del que origina su nombre, se deben a la apariencia de un grupo carboxilo en el anillo principal y un grupo amino primario en la micosamina; estos grupos otorgan solubilidad acuosa a valores extremos de pH. (Goodman & Gilman, 2012, cap. 13, párr. 17).

Mecanismo de acción

A continuación, la actividad antimicótica de la anfotericina B depende primeramente de su capacidad para enlazarse al ergosterol en la membrana de hongos sensibles. Desde hace tiempo, se toma en cuenta que la anfotericina B forma poros o canales que aumentan la permeabilidad de la membrana, y confieren la fuga de moléculas de iones citosólicos, lo que conlleva a la pérdida de la integridad de la membrana. No obstante, la evidencia reciente sugiere que la anfotericina B forma agregados que se apropian del ergosterol de las bicapas lipídicas, de manera similar a una esponja, lo que resulta en la muerte de las células fúngicas. (Goodman & Gilman, 2012, cap.13, párr. 19).

En segunda instancia, se desconoce el mecanismo preciso por el cual se transfiere la anfotericina B desde el liposoma, atraviesa de la pared celular fúngica a la membrana fúngica. Es posible que el proceso sea facilitado por la mayor afinidad de unión de la anfotericina B por el ergosterol (el esteroles presente en las membranas celulares fúngicas), en comparación con el colesterol, que es el principal componente lipídico del liposoma. La temperatura, asimismo, parece ser importante en la transferencia de anfotericina B entre el liposoma y el hongo, y ocurre de manera más eficiente a la temperatura corporal. (Stone, Bicanic, Salim & Hope, 2017, p. 485).

Figura 19. Mecanismo de acción de la Anfotericina B



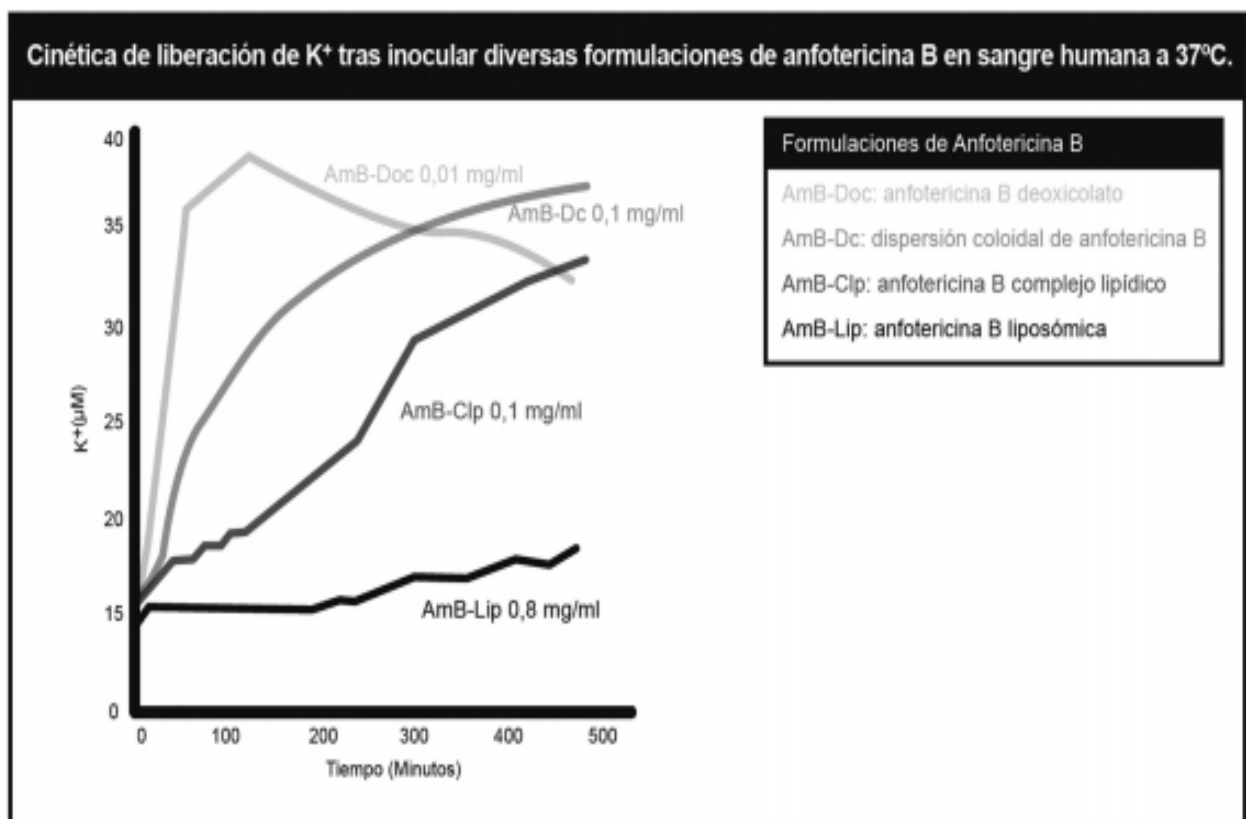
Nota: Lange (2018, cap. 14, párr. 18).

Farmacocinética de la Anfotericina B

El siguiente aspecto trata del desarrollo de varios modelos farmacocinéticos poblacionales, para explicar la farmacocinética de la Anfotericina B en pacientes inmunocomprometidos. Estos modelos proporcionan medidas de tendencia central para los valores de los parámetros del modelo, como el volumen y el aclaramiento, así como el grado de variabilidad interindividual en la

exposición a fármacos, para pacientes que reciben diversos regímenes de la Anfotericina B. Se contempla una disminución bi o trifásica en las concentraciones totales de anfotericina B. Estos modelos en distintas poblaciones de pacientes (algunos que reciben un régimen estándar de 3 mg / kg / día, a la vez que otros reciben un régimen intermitente de 10 mg / kg, seguido de dos dosis de 5 mg / kg / día) generan estimaciones comparables para el aclaramiento y volumen. (Stone, 2017, p. 488).

Figura 20. Cinética de la Anfotericina B



Nota: Avanza (2012, p. 31).

Usos clínicos y efectos adversos

Si se acepta que, debido a su amplio espectro de actividad y acción fungicida, la anfotericina B sigue distinguiéndose por ser un agente útil para casi todas las infecciones micóticas potencialmente mortales, aun cuando en la mayoría de las afecciones los agentes más nuevos y con menor toxicidad la han sustituido en gran parte. La anfotericina B se usa en mayor parte como un régimen de inducción inicial, para reducir rápidamente la carga fúngica, y luego se sustituye por uno de los nuevos fármacos azólicos (descritos a continuación) para la terapia crónica, o la prevención de la recaída. Tal terapia de inducción es de especial importancia en pacientes inmunosuprimidos, y aquellos con neumonía fúngica grave, meningitis criptocócica severa, e infecciones diseminadas con una de las micosis endémicas, como histoplasmosis o coccidioidomicosis. (Lange, 2018, cap. 14, párr. 18).

Se desea subrayar que las formulaciones lipídicas han indicado al menos una eficacia similar a la anfotericina B usual y un menor porcentaje de efectos adversos, aunque no se han realizado ensayos clínicos con suficiente poder estadístico para muchas de sus indicaciones. Cada formulación muestra unas propiedades farmacológicas propias, aunque una vez que se libera el polieno, la farmacocinética es similar a la expuesta anteriormente. No obstante, la formulación liposomal se ha consolidado en los últimos años como la mejor alternativa entre las presentaciones lipídicas, aunque tenga el precio más elevado de todas estas formulaciones. Estas primeras iniciativas permitieron el desarrollo de otras formulaciones, como AmB-Lip, que ya en los estudios⁴ mostraban su mejor tolerabilidad con una dosis letal 50 (DL50) en ratas o ratones de 50 y >175 mg/kg. (Cortés & Russi, 2011, p. 6).

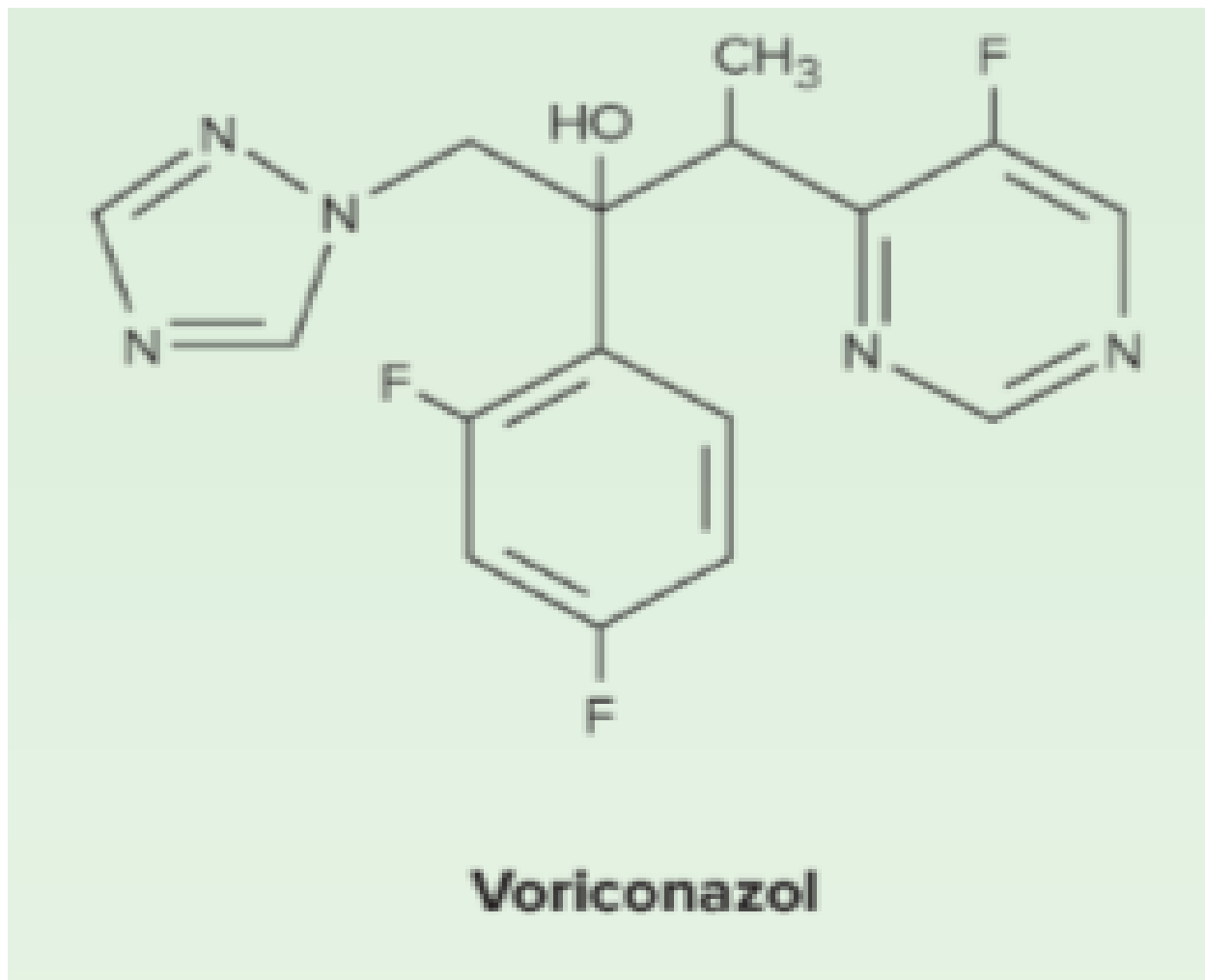
De manera puntual, el autor se refiere a que la infusión de anfotericina B convencional produce fiebre, escalofríos, hipotensión y tromboflebitis hasta en un 70% de los enfermos. Los efectos relacionados con la infusión pueden disminuirse con la administración de antihistamínicos, corticoides y paracetamol. La administración en perfusión continua y el precalentamiento de la mezcla reducen la reacción; puede ocurrir igual con algunas formulaciones lipídicas, por lo que también se recomienda la premedicación en el caso de Abelcet y de Amphocil. Solo no se intercede con la formulación liposomal. La toxicidad renal fija la dosis total de anfotericina B convencional que puede utilizarse, ya que no debe ser mayores a 5-10 g, pues el daño renal haría peligrar la vida

del paciente. Las formulaciones lipídicas, en especial la liposomal, reducen la toxicidad renal, aunque no están exentas de ella. (Cortés & Russi, 2011, p. 7).

Aspectos generales de Voriconazol

En lo que toca a Voriconazol, es el primero de la segunda generación de triazoles, con una transformación en la estructura del fluconazol por sustitución de un grupo fluoropiridina y la añadidura de un grupo metilo; conforme los otros, inhibe el citocromo P450. Fue aprobado por la FDA en el 2001 para las micosis sistémicas e invasivas; en mayo de 2002 se empleó su uso en el tratamiento de aspergilosis invasivas, así como de infecciones graves por *Fusarium* y *Scedosporium* (*P. boydii*), y, en el 2004, para el manejo de las candidosis sistémicas. (Micología, 2019, cap. 36 párr. 37).

Figura 21. Estructura química de Voriconazol



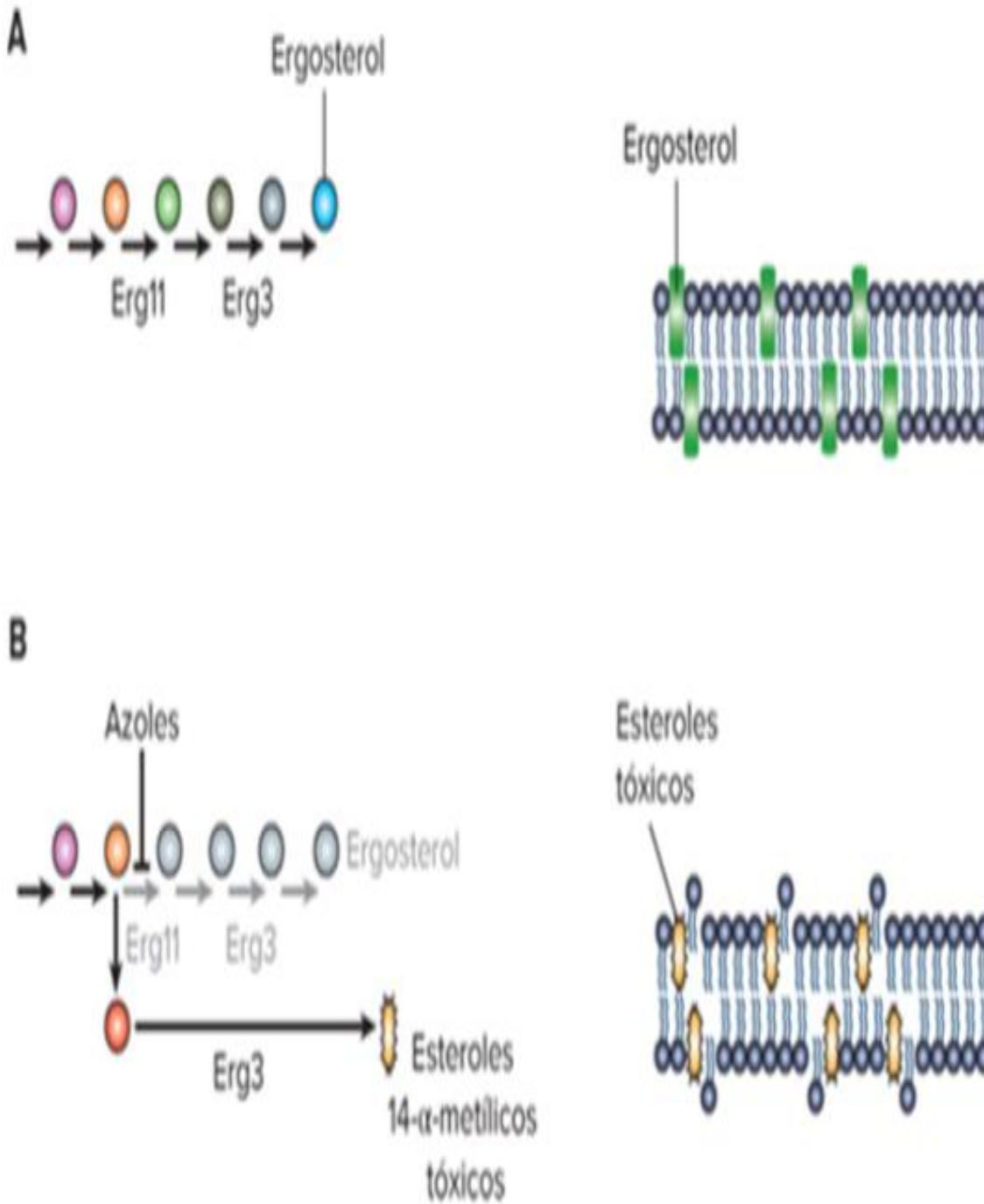
Nota: Lange (2018, cap. 14, párr. 21).

Se debe agregar que los compuestos azólicos son una gran familia de composición orgánica sintética, que incluye compuestos con propiedades antibacterianas, antimicóticas y antiparasitarias. Los compuestos azólicos antimicóticos de importancia para su administración sistémica son ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol. El clotrimazol y miconazol se limitan al uso tópico. Otros compuestos azólicos se encuentran bajo desarrollo o valoración. Su actividad se basa en la inhibición de la enzima 14 α -desmetilasa, que produce la conversión de lanosterol a ergosterol, el principal componente de la membrana citoplásmica micótica. Esto provoca acumulación de lanosterol y formación de membrana defectuosa. Los efectos en los precursores de algunas hormonas pueden causar reacciones secundarias de tipo endocrino, y limitan su uso durante el embarazo. (Sherris, 2017, cap. 6, párr. 45).

Mecanismo de acción

En el caso del mecanismo de acción principal del voriconazol, está la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediado por el citocromo P-450 fúngico, que constituye un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La aglomeración del 14 alfa-metil esteroides se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica, y puede ser responsable de la actividad antifúngica de voriconazol. Él es más selectivo para las enzimas del citocromo P-450 fúngico que para los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 de varios mamíferos, incluido el hombre. (Cortés & Russi, 2011, p. 10).

Figura 22. Mecanismo de acción de Voriconazol



Nota: Goodman & Gilman (2012, cap. 13, párr. 24).

Farmacocinética del Voriconazol

Todavía cabe señalar que el voriconazol tiene una farmacocinética no lineal, debido a la saturación de su metabolismo; por lo tanto, pequeños incrementos en la dosis resultan en aumentos exponenciales a nivel sanguíneo. No obstante, los niveles óptimos de voriconazol no están totalmente establecidos. Los estudios han expuesto los niveles aumentados, y estos se correlacionan con una mayor toxicidad y los niveles disminuidos con progresión de la enfermedad, por lo que se ha sugerido la monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Además, la correlación entre la dosis y los niveles sanguíneos de voriconazol es pobre, lo que se podría explicar por la variabilidad genética en la concentración de la enzima CYP2C19, encargada del metabolismo del medicamento, (Rivas & Cardona, 2009, p. 69).

Es necesario recalcar que la concentración del estado estable se logra luego de 5 a 6 días de tratamiento. La solubilidad en la presentación intravenosa se desarrolla con la adición de sulfobutil éter b-ciclodextrina, que puede acumularse en los pacientes con insuficiencia renal, lo que obliga a tener mayor precaución en los casos en los cuales la filtración glomerular es inferior a 50 ml/min. Posee una unión a proteínas plasmáticas del 58%, y penetra bien el LCR, donde desarrolla concentraciones hasta del 50% de la concentración sérica. Este fármaco es metabolizado en el hígado por el sistema CIT P 450 (CYP2C19 CYP3A4, CYP2C99). En pacientes con falla hepática moderada, se debe disminuir en un 50% la dosis usual de mantenimiento. Su uso no se recomienda en pacientes con cirrosis severa. (Rivas & Cardona, 2009, p. 69).

Usos clínicos y efectos adversos

Al proseguir con el presente análisis, el voriconazol exhibe un metabolismo no lineal, por lo que las dosis altas provocan un incremento mayor que el lineal en la exposición sistémica al fármaco. Los polimorfismos genéticos en CYP2C19 pueden causar hasta cuatro veces más diferencias en la exposición al fármaco: alrededor del 20% de los asiáticos son metabolizadores lentos homocigotos, en paralelismo con el 2% de los blancos y afroamericanos. Menos del 2% del fármaco original se recupera de la orina; el 80% de los metabolitos inactivos se excretan en la

orina. La dosis oral no tiene que ajustarse para azotemia o hemodiálisis. Los pacientes con cirrosis leve a moderada deben recibir la misma dosis de carga de voriconazol, pero la mitad de la dosis de mantenimiento. La formulación intravenosa de voriconazol contiene SBECD, que se excreta por el riñón. (Goodman & Gilman 2012, cap.13, párr. 26).

En vista de que la toxicidad observada incluye erupción cutánea y enzimas hepáticas elevadas, las alteraciones visuales son comunes; ocurren en hasta 30% de los pacientes que reciben voriconazol por vía intravenosa, e incluyen imágenes borrosas y cambios en la visión o el brillo del color. La dermatitis por fotosensibilidad se observa comúnmente en pacientes que reciben terapia oral crónica. El voriconazol es similar al itraconazol en su espectro de acción, y tiene una actividad excelente contra la *Cándida* sp. (incluyendo algunas especies resistentes al fluconazol como la *Cándida krusei*) y los hongos dimórficos. El voriconazol es menos tóxico que la anfotericina B, y es el tratamiento de elección para la aspergilosis invasiva y algunos mohos ambientales (véase recuadro: Meningitis fúngica iatrogénica). (Lange, 2018, cap. 14, párr. 58).

Mecanismos de Multi-Resistencia

Es necesario aclarar que la resistencia antifúngica continúa creciendo y evolucionando, a pesar de la aparición de nuevos fármacos, haciendo más difícil el manejo de los pacientes con infección fúngica invasora. Actualmente, hay disponibles dos estándares para la determinación de resistencia antifúngica: el "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) en Estados Unidos y el "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) en Europa, cuya principal utilidad es para permitir la detección de resistencia. De esta forma, una optimización de los métodos para la detección de resistencia asociada a la caracterización de mecanismos de resistencia, permite mejorar la eficacia de la terapia antifúngica. A su mismo tiempo, los estudios de vigilancia local y regional son fundamentales para realizar un seguimiento de las tendencias en resistencia. (Pfaller, 2012, p. 357).

De igual manera, Pfaller, en su artículo, define la resistencia antifúngica como el crecimiento del microorganismo infectante o el patógeno es inhibido por una concentración del agente antimicrobiano más alta que el rango observado para cepas silvestres. Resistencia clínica: el microorganismo infectante es inhibido por una concentración de agente antimicrobiano que se asocia con una alta probabilidad de falla terapéutica (no inhibido con las concentraciones alcanzadas con dosis normales de antifúngico). (p. 357).

Se empezará por considerar que la resistencia a fármacos antimicóticos es uno de los principales rasgos distintivos de las infecciones por *C. auris*, y de las principales razones para su aparición. Muchos de los aislamientos de *C. auris* tienen resistencia a múltiples fármacos, con MIC elevadas a las tres principales clases de antimicóticos, azoles, equinocandinas y polienos, lo que limita las opciones terapéuticas. Un estudio reciente de los CDC informó resistencia antimicótica en aislados de *C. auris* obtenidos de 54 pacientes en India, Pakistán, Sudáfrica y Venezuela: el 93% era resistente a fluconazol, el 35% a anfotericina B y el 7% a equinocandinas; el 41% era resistente a dos clases de antimicóticos y el 4% era resistente a las tres clases de estos medicamentos. Prácticamente, todos los aislados de *C. auris* identificados tenían MIC elevadas para fluconazol y varias susceptibilidades a otros azoles. (Harrison, 2019, cap. 211, párr. 70)

Al avanzar en el presente razonamiento, el mecanismo de resistencia antimicótica de *C. auris* no se comprende por completo todavía. En *C. albicans*, la resistencia a compuestos azol está bien caracterizada, e incluye expresión excesiva de transportadores farmacológicos y mutación en la lanosterol desmetilasa codificada por ERG11. Se presume que el genoma tiene casete de unión con ATP y bombas sustanciales para salida de la superfamilia de facilitador mayor. Además, la valoración de las secuencias ERG11 en una recolección global de 154 aislados de *C. auris* reveló que las mutaciones de sustitución, enlazadas con la resistencia a fluconazol en *C. albicans*, también están presentes en *C. auris*. Distintas mutaciones en ERG11 tuvieron una relación marcada con diferentes clados de *C. auris*; por ejemplo, F126T con el clado sudafricano, Y132F con el venezolano y Y132F o K143R con el clado indio/pakistaní. (Harrison, 2019, cap. 211, párr. 70).

En contraste con los mismos mecanismos de resistencia que se observan en las bacterias, se encuentran en los hongos. Aumentos importantes incluyen el uso mucho más elevado de mecanismos metabólicos, como las bombas de expulsión y los cambios en las vías de síntesis de los hongos. La desigualdad más notable es la ausencia completa de desactivación enzimática de los antimicóticos como mecanismo de resistencia. Esto tal vez esté relacionado con la falta de los hongos, que son los mecanismos más potentes para la transferencia génica, como la conjugación y transposición. (Sherris, 2017, cap. 36, párr. 9).

Se debe agregar que aún no existen puntos de corte para la susceptibilidad de *C. auris* a los antifúngicos. Esta especie es en gran medida resistente a fluconazol (CIM90 > 64 mg/L), y un tercio de los aislados muestra una CIM elevada a voriconazol (≥ 2 mg/L) y a anfotericina B. Pocas cepas tienen CIMs elevadas a equinocandinas. Su perfil de resistencia a las tres grandes familias de antifúngicos delimita las alternativas terapéuticas. Esta especie se encuentra relacionada genéticamente con *C. haemulonii*, que tiene resistencia intrínseca a anfotericina B y fluconazol. Por el momento no se conocen claramente los mecanismos de resistencia. Al parecer sería

inducible por la presión de selección, produciendo cambios mutacionales rápidos. (Chowdhary *et al.*, 2017, p. 209).

Al mismo tiempo, un estudio genético nuevo demostró que esta especie tendría copias únicas de varios genes relacionados con resistencia a los antifúngicos como ERG3, ERG11, FKS1, FKS2 y FKS3, además de una superior proporción de genes de familias de transportadores ABC y MSF (bombas de eflujo), que podrían explicar la multirresistencia. Es probable que el uso no meditado de antifúngicos se haya traducido en la emergencia de *C. auris* como un patógeno multirresistente exitoso. Dado el incremento de las CIMs a anfotericina B, como terapia de primera línea debieran usarse equinocandinas, con prueba de susceptibilidad antifúngica. Además, debe vigilarse la susceptibilidad antifúngica en pacientes infectados o colonizados por este agente. (Chowdhary *et al.*, 2017, p. 209).

Tratamiento de primera Línea

Al avanzar en el presente razonamiento, la terapia de primera línea sigue siendo una equinocandina, en demora de pruebas de susceptibilidad específicas, que deben llevarse a cabo lo antes posible. Sin embargo, el medicamento de elección dependerá del informe de susceptibilidad al medicamento del aislado. Esto demanda la identificación adecuada de la cepa infectante y la determinación de laboratorio de la susceptibilidad a los medicamentos de la cepa. Algunos médicos prefieren utilizar el fármaco antimicótico, para tratar estos microorganismos invasivos de MDR. Actualmente, no hay evidencia o experiencia para apoyar la terapia combinada en infecciones invasivas con este microorganismo, y se les aconseja a los médicos que tomen decisiones caso por caso. (Sarma, 2017, p. 3).

Estrategia alternativa para la prevención de la infección por *Cándida auris*

En lo que toca a las vacunas, han sido una estrategia efectiva y más económica para prevenir varias enfermedades infecciosas mortales, incluidas infecciones virales y bacterianas. No obstante, a pesar de estos logros en la prevención de infecciones, por ahora no hay en existencia una vacuna autorizada para las infecciones micóticas. Últimamente, se confirmó que una vacuna con aluminio adyuvante, NDV-3A, con una proteína 3 semejante a aglutinina N-terminal recombinante (Als3p, una adhesina y molécula de invasión conocida) de *C. albicans*, es inocua, con alta competencia inmunógena y efectiva para prevenir la candidosis vulvovaginal recurrente. Asimismo, en fecha reciente se informó que *C. auris* contiene homólogos de Als3p de *C. albicans*. Además, se demostró que NDV-3A induce anticuerpos y respuestas de linfocitos T con reactividad cruzada contra *C. auris* en ratones. (Harrison, 2019, cap. 211 párr. 17).

Agentes inmunomoduladores

Por otra parte, entre los agentes inmunomoduladores se encuentran las citocinas, los factores estimulantes de colonias, los anticuerpos y las vacunas. Citocinas como el interferón gamma (INF- γ) son útiles para recuperar la salud y el manejo de infecciones fúngicas como la candidiasis. El INF- γ potencia los efectos citotóxicos de macrófagos y neutrófilos, además de estimular la respuesta de los linfocitos Th1 en las candidiasis invasivas. En segundo lugar, los factores estimulantes de colonias, como el factor estimulante de colonias granulocíticas y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, participan en la activación de los neutrófilos, potenciando su actividad antifúngica. Por otra parte, los anticuerpos han sido estudiados ampliamente ante la candidiasis invasiva. (Cortés *et al.*, 2018, p. 15).

En otras palabras, el anticuerpo monoclonal anti-Hsp 90 inhibe el progreso de la resistencia frente a los antifúngicos, recibe el nombre de Efungumab y actúa al unirse a la proteína Hsp 90, previniendo un cambio conformacional necesario para la viabilidad del hongo. El anti-Hsp90 tiene

actividad intrínseca contra *Cándida* spp. y exhibe sinergia *in vitro* al combinarse con caspofungina; por último, las vacunas tienen dos mecanismos de acción: unas generan la activación de Th1 y Th17, lo cual desencadena la respuesta inflamatoria con el reclutamiento de macrófagos, citocinas y neutrófilos en el sitio de infección. Este tipo de vacuna se basa en la respuesta inmune del paciente frente al hongo. Por otro parte, las vacunas mediadas por anticuerpos actúan por la activación del complemento, neutralizando factores como las adhesinas, e incluso desencadenando directamente la muerte celular fúngica. (Cortés *et al.*, 2018, p. 15).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque

Hernández (2014), en su libro muestra cómo el enfoque cualitativo tiene su origen en otro pionero de las ciencias sociales: Max Weber (1864-1920), quien introdujo el término *verstehen* (en alemán, “entender”), reconociendo que además de la descripción y medición de variables sociales, deben considerarse los significados subjetivos y la comprensión del contexto en el que ocurre el fenómeno. Weber propuso un método híbrido, con herramientas como los tipos ideales, en el que los estudios no sean únicamente de variables macrosociales, sino de instancias individuales. Por ejemplo, no se puede definir y seleccionar la muestra si aún no se ha establecido las hipótesis. Tampoco es posible recolectar o analizar datos si previamente no se ha desarrollado el diseño o no se ha definido la muestra. (p. 4).

Es esta la razón por la cual se basa la presente investigación en un método cualitativo, ya que se tiene una serie de descripciones y mediciones de variables sociales por medio de fuentes bibliográficas que, durante la investigación, mediante el análisis de una *Cándida auris*, su mejor forma de abordaje es por medio del mejor tratamiento con antifúngicos.

Diseño de la Investigación

Según Hernández, Fernández & Baptista (2014), “los diseños transversales evalúan la relación entre dos o más variables en un mismo grupo de sujetos, sin considerar una de ellas como dependiente de la otra; es decir, sin asumir ninguna secuencia temporal ni relación causa-efecto entre ellas.

La revisión bibliográfica implica detectar, consultar y obtener la bibliografía (referencias) y otros materiales que sean útiles para los propósitos del estudio, de donde se tiene que extraer y recopilar la información relevante y necesaria para enmarcar el problema de investigación. Esta revisión debe ser selectiva, puesto que cada año se publican en el mundo miles de artículos en revistas académicas y periódicos, libros y otras clases de materiales sobre las diferentes áreas del conocimiento. Si al revisar la literatura se encuentra con que en el área de interés hay 5 000 posibles referencias, es evidente que se requiere seleccionar solo las más importantes y recientes. (Hernández *et al.*, 2014, p. 61).

Por lo tanto, la investigación sigue un diseño descriptivo, debido a que se pretende detallar las diferentes variables, como lo son las distintas tasas de efectividad de las terapias utilizadas en la Cándida auris, así como análisis de la incidencia de la levadura, y lo oportunista que es esta Cándida que busca sistemas inmunes debilitados en humanos, ya que este método científico implica observar y describir el comportamiento en este caso de la Cándida auris ante infecciones oportunistas, sin influir sobre la patología de ninguna forma.

Criterios de inclusión

En esta investigación se utilizarán artículos, revistas, protocolos, entre otros, con un rango de hasta 10 años, comprendiendo el periodo del 2010 al 2020, tanto en idioma inglés como en español. Se utilizarán aquellos artículos u otras fuentes de información que estén dentro de este periodo, y

que contengan información sobre *Cándida auris*, Transmisión hospitalaria, Patologías relacionadas, Sistema Inmune, Métodos de diagnóstico. Se utilizó cualquier sexo y edad para el uso de las Equinocandinas, Anfotericina B, Voriconazol y Resistencia antifúngica.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos que fueron publicados antes del 2010, así como publicaciones que hablaran de *Cándida spp* no específica, o información que no tenga relación alguna con el tema y que pueda comprometer la veracidad de la información recopilada, la cual pueda provenir de bases de datos poco confiables, o que estén en otro idioma diferente al español o inglés.

Fuentes de información

Se tomaron en cuenta aquellas fuentes de información que cumplan con los criterios de inclusión establecidos, los cuales estaban disponibles en universidades y bibliotecas públicas, tales como Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Internacional de la Américas (UIA) y Universidad Latina de Costa Rica (U Latina). Además, en bibliotecas virtuales conectadas a bases de datos como Direct Science, Medline y PubMed, Redalyc, Scielo, Dialnet, Latindex, Ebsco, Scopus, DOAJ. Se identificaron los siguientes documentos:

Tabla 1. Notas de Información

Artículo	Resumen
<p>2012. Zaragoza, R, Pemán, J, “Opciones terapéuticas para el tratamiento antifúngico en el paciente crítico”. España.</p>	<p>Acerca de esta investigación, consistió en analizar las altas tasas de morbilidad y los elevados costes sanitarios asociados. Las infecciones fúngicas invasivas en el paciente crítico son un adecuado objetivo para el desarrollo de estrategias terapéuticas, tanto profilácticas como empíricas o anticipadas. Para intentar disminuir su elevada mortalidad, se han desarrollado nuevas técnicas de laboratorio que ayudan a la instauración temprana del tratamiento.</p>
<p>2013. Álvarez, R., Osorno, L., Gonzalez, D., Zapata, S., Roa, M, “Evaluación, control y vigilancia de <i>Cándida auris</i> en Medellín”. Colombia.</p>	<p>En cuanto a su boletín epidemiológico en pacientes con <i>Cándida auris</i>, se sintetizó evidencia actual sobre el efecto que tienen las equinocandinas, que son medicamentos en la disminución de la concentración mínima inhibitoria, así como el desempeño que tienen sobre los demás antifúngicos del mercado.</p>
<p>2014. Rindidzani, E. Magobo, C., Corcoran, Sharona Seetharam y Nelesh, P., Govender, “<i>Cándida auris</i>-Candidemia asociada, Sudáfrica”. Sudáfrica.</p>	<p>Acerca de este artículo, comparan la seguridad y eficacia de las Equinocandinas como el tratamiento de primera línea, en las cuales evalúan efectos adversos y seguridad, pero no se cuenta con evidencia</p>

	suficiente sobre el tratamiento apropiado, así como la susceptibilidad a los antimicóticos.
<p>2015 Shallu, K., Pradeep, S, Sharma, S., Prakash, Aradhana, M., Anil, K., Chowdharya, A.</p> <p>“Multidrug-Resistant <i>Cándida auris</i> Misidentified as <i>Cándida haemulonii</i>: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method”. India.</p>	<p>Acerca de este artículo, comparan la seguridad y eficacia de Equinocandinas, Voriconazol y Anfotericina B en concentraciones mínimas inhibitorias, obtenidos por 3 métodos diferentes para <i>Cándida auris</i>, con una muestra de 90 pacientes.</p>
<p>2016. Azanza, J. “Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología”. España.</p>	<p>En cuanto al uso de las equinocandinas, comparten las propiedades farmacodinámicas, pero presentan algunas diferencias en su comportamiento farmacocinético. Se sintetizó evidencia actual sobre el efecto que tienen estos medicamentos en su distribución en el organismo; es un tanto especial, ya que alcanzan concentraciones intracelulares elevadas, aunque en alguno de los fármacos puede ser reducida.</p>

<p>2016. Fisher, M., James, D., Trimlett, Shackleton, J., Rvan, L., Hall, A., Chowdhary, A., Abdolrasouli, A., Rhodes, J. & Schelenz, S. "Primer brote hospitalario de <i>Cándida auris</i> emergente a nivel mundial en un hospital europeo". España.</p>	<p>Acerca de esta investigación, consistió en analizar y repasar la patogénesis de la candidiasis en relación con las características de los hongos e interacciones del hongo y el huésped, datos como la farmacocinética, farmacodinamia, farmacología y datos clínicos, interacciones, contraindicaciones, dosis, vía de administración, así como precauciones.</p>
<p>2017. Fakhim, H., Chowdhary, A., Prakash, A., Vaezi, A. & Dannaoui, E. "Interacciones <i>in vitro</i> de equinocandinas con triazoles contra <i>Cándida auris</i> resistente a múltiples fármacos". Irán.</p>	<p>Con respecto a la comparación de las interacciones <i>in vitro</i> entre equinocandinas y azoles contra 10 cepas de <i>Cándida auris</i> resistentes a múltiples fármacos, mediante el uso de una técnica de tablero de microdilución, este arrojó como resultado que las que tenían mayor eficacia y seguridad eran las equinocandinas, con respectó al índice de concentración inhibitoria fraccional.</p>
<p>2017. Lockhart, S., Etienne, K., Vallabhaneni, S., Foorqi, J., Chowdhary, A., Govender, N., Colombo, A., Calvo, B., Cuomo, C. & Desjardins C. "Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant <i>Cándida auris</i> on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses". EE.UU.</p>	<p>En cuanto al uso de Equinocandinas, Voriconazol y Anfotericina B en pacientes con <i>Cándida auris</i>, se sintetizó evidencia actual sobre el efecto que tienen estos medicamentos en la disminución de la concentración mínima inhibitoria, así como el desempeño frente la levadura, de los cuales hubo aislamientos de 54 pacientes con infección por <i>C. auris</i> de Pakistán, India, Sudáfrica y Venezuela durante 2012-2015, y</p>

	la muestra tipo de Japón. La información del paciente estaba disponible para 41 de los aislamientos.
2017. Ruiz, A., Moret, A., López, J. & Molina, J. "Nosocomial fungemia by 'Cándida auris'". España.	Con respecto a los antecedentes, <i>Cándida auris</i> es una levadura multirresistente de reciente aparición, que puede causar infecciones invasivas asociadas con una elevada mortalidad. Habitualmente, <i>C. auris</i> es resistente al fluconazol y el voriconazol, y en algunos casos, también a las equinocandinas y la anfotericina B.
2017. Viñuela, L. & Falces, I. "Candidemia and colonization by <i>Cándida auris</i> , a diagnostic challenge". España.	Por lo que se refiere al objetivo de esta investigación, se centra en determinar la eficacia y la seguridad de las Equinocandinas, el tratamiento de la <i>Cándida auris</i> por medio de un método de diagnóstico, en el cual se evalúa la monoterapia con este medicamento, así como el uso concomitante con otros principios activos del mercado.
2018. Alemán, T. "Determinación de la sensibilidad antifúngica en aislamientos clínicos de <i>Cándida auris</i> asociados a procesos invasivos y de colonización	En este artículo se evaluó un total de 50 cepas provenientes de Cartagena. De las 50 cepas de <i>C. auris</i> , 27 provienen de procesos invasivos y 23 de procesos de colonización.

recuperados en Cartagena, Colombia”. Colombia.	Para cada cepa se realizó la susceptibilidad antifúngica por duplicado, para confirmar su concentración inhibitoria mínima (CIM).
2018. Cortegiani, A., Misseri, G., Fasciana, T., Giammanco, A. & Guiarrato, A. “Epidemiología, características clínicas, resistencia y tratamiento de infecciones por <i>Cándida auris</i> ”. Italia.	En cuanto al uso de Equinocandinas, Anfotericina B y Voriconazol en pacientes con <i>Cándida auris</i> , se sintetizó evidencia actual sobre el efecto que tienen estos medicamentos en la disminución de la concentración mínima inhibitoria, así como el desempeño que tienen para evitar las muertes.
2018. Sardi, O., Silva, D., Méndez, S. & Rosalen, P. “ <i>Cándida auris</i> : epidemiología, factores de riesgo, virulencia, resistencia y opciones terapéuticas”. Brasil.	El siguiente ensayo y metaanálisis promueve el control de la <i>C. auris</i> y la identificación errónea, con el objetivo de evaluar la efectividad comparativa entre Equinocandinas, Voriconazol y Anfotericina B, en comparación con otros medicamentos antifúngicos orales, dando como resultado que las Equinocandinas son los más efectivos.
2019. Centers for disease control and prevention (CDC). “ <i>Cándida auris</i> es un hongo emergente que presenta una grave amenaza para la salud mundial”. EE.UU.	El siguiente ensayo expone los antecedentes, métodos diagnósticos conjuntos, con criterios de laboratorio y criterios a distinguir.

<p>2019. Kean, R. & Ramage, G. "Combined antifungal resistance and biofilm tolerance: the global threat of <i>Candida auris</i>". EE.UU.</p>	<p>En cuanto a esta revisión, destaca la importancia clínica de la resistencia antifúngica en <i>C. auris</i> y explora la comprensión actual de los mecanismos asociados con la resistencia a azol, polieno y equinocandina. También se discute el impacto de la tolerancia fenotípica, con especial énfasis en la resistencia mediada por biopelículas,</p>
<p>2019. Lone, S. & Ahmad, A. "Cándida auris: la amenaza creciente para la salud mundial". EE.UU.</p>	<p>Por lo que se refiere a este artículo, en el que determinaron, a nivel mundial, desde la aparición de la <i>Candida auris</i> como un problema epidemiológico, la resistencia a los medicamentos y las pruebas de susceptibilidad, los desafíos de diagnóstico, las características microbiológicas, las opciones terapéuticas y prevención y control de infecciones asociadas con este patógeno.</p>
<p>2020. Horton, M., Johnson, C., Kernien, J. & Nett, J. "Cándida auris forma biopelículas de alta carga en condiciones de nicho de piel y en piel porcina". EE.UU.</p>	<p>Con respecto a un reciente estudio, revelan que <i>C. auris</i> forma biopelículas de alta carga en condiciones que imitan el sudor en la superficie de la piel. Estas comunidades de biopelículas adherentes persisten en las condiciones ambientales esperadas en el entorno hospitalario. Al usar un modelo de piel de cerdo, demostraron que <i>C. auris</i> también forma estructuras de biopelícula de alta carga en la superficie de la piel.</p>

<p>2020. Kean, R., Brown, J., Gulmez, D., Were, A. & Ramage, G. "Cándida auris: a decade of understanding of an enigmatic pathogenic yeast". Reino Unido.</p>	<p>Por lo que se refiere al objetivo de esta investigación, se centra en determinar la epidemiología, niveles elevados de resistencia y una indicación de patógenos conservados, y los únicos rasgos en modelos <i>in vivo</i> de candidiasis invasiva, para estudiar el huésped-C. Interacciones auris.</p>
---	--

Procedimiento de recolección y análisis de datos

El procedimiento de recolección y análisis de los datos implicó tres fases, desde la recolección de la información hasta la presentación del informe final.

Fase 1. Durante esta fase se realizó el planteamiento del tema de investigación, la definición de los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos, y la búsqueda bibliográfica exhaustiva, tanto en bibliotecas físicas como virtuales.

Fase 2. Durante esta etapa se valoró la información obtenida, mediante una aplicación más exhaustiva de los criterios de inclusión y las categorías de análisis descritas, vinculadas con el proceso investigativo.

Fase 3. En esta fase se analizan los datos con base en los objetivos específicos del estudio, se analizan e interpretan. Seguidamente, se realiza la valoración general de la investigación, planteando conclusiones y, finalmente, se presenta el reporte final.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

A continuación, en este capítulo se presenta el análisis de resultados, basado en una revisión bibliográfica, tomando en cuenta los objetivos específicos, para dar respuesta a la pregunta, al objetivo general y a los objetivos específicos planteados en el Capítulo I. Lo anterior implicó realizar una presentación de los datos, considerando la efectividad y la seguridad de la terapia con Equinocandinas, en comparación con Voriconazol y Anfotericina B, en pacientes con *Cándida auris* a nivel internacional, ordenados según las categorías de análisis establecidas para la realización de esta tesis.

Categoría 1. Eficacia de las Equinocandinas y Voriconazol y Anfotericina B en pacientes con *Cándida auris*

Respecto a la repercusión que ha tenido la aparición de la *Cándida auris* en los antifúngicos contemplados en este estudio, se ha presentado una gran variabilidad en este parámetro, ya que existen cepas de la levadura en las que las MIC de estos medicamentos son inferiores a otras, lo que demuestra la existencia de distintos grados de resistencia entre las diferentes cepas de este microorganismo. Este fenómeno se presentó, en diferentes proporciones, en estudios realizados en diversos países de distintas zonas geográficas.

Sobre los antifúngicos, Zaragoza *et al.* (2012) plantean que son numerosos los estudios basados en la evidencia a partir de los nuevos antifúngicos. Voriconazol también ha demostrado que es eficaz y bien tolerado para infecciones fúngicas refractarias y/o emergentes, como fusariosis, escedoporiosis, peniciliosis o criptococosis. En un estudio sobre uso compasivo de voriconazol, en el tratamiento de candidemia y candidiasis invasiva, en pacientes con intolerancia a otros antifúngicos o con infección refractaria a estos, se demostró que este nuevo fármaco era eficaz como tratamiento de rescate, incluso en presencia de uso previo de azoles e infecciones por *C. krusei*, hallazgos que, a su vez, dos grupos españoles han corroborado. (p. 10).

Un ejemplo de lo mencionado en el párrafo anterior es el estudio llevado a cabo por Sardi *et al.* (2018) en Brasil, donde se realizaron mediciones de las MIC de diferentes antifúngicos, entre las que se encontraba la Anfotericina B, frente a 16 cepas de aislados clínicos de *C. auris*, de las cuales 8 presentaron resistencia antimicrobiana mediada a los polienos. En este ensayo clínico se pudo registrar que la MIC de la Anfotericina B frente a estas cepas de *C. auris* tuvo valores que estuvieron entre un rango 0.03-8 mg / L, dejando en evidencia la gran variación del efecto que tienen en la eficacia de este polieno, inclusive entre muestras de levaduras recolectadas en un mismo país. (p.11).

Por su parte, existe otra investigación elaborada en Sudáfrica por Magobo *et al.* (2014), donde se analizó la susceptibilidad de cepas de la *C. auris* con resistencia frente a varios antifúngicos como a Voriconazol, por medio de la determinación de la MIC de este fármaco. En este estudio se observó que los aislados 209 y 224 mostraron una susceptibilidad reducida, el rango de los valores de MIC de Voriconazol fue de 1 µg / ml y 2 µg / ml, siendo la media 1.5 µg/mL, respectivamente, mostrando una mayor variabilidad en el efecto de las mutaciones mencionadas en la eficacia de la Voriconazol.

Figura 23. Valores de MIC de Voriconazol en los aislados 209 y 224 *C. auris* recolectadas en Sudáfrica en el 2014

Identificación y resultados de susceptibilidad antifúngica de 4 aislados de *Cándida auris* de 4 pacientes masculinos con candidemia , Sudáfrica, octubre del 2012 a octubre del 2013

Identificación del aislamiento	Edad del paciente	Unidad hospitalaria	Vitec-2 YST	API20 CAUX	Análisis de secuencia de ADN	MIC								
						AMB	FLX	VRC	POS	ITC	5FC	CAS	MFG	AFG
208	85	Cuidado	<i>C. haemulonii</i>	Rhodotonia	<i>C. auris</i>	1	> 1	0,5	0,03	0,12	0,12	0,25	0,06	0,25
209	6060	UIC	<i>C. haemulonii</i>	R.glitinis	<i>C. auris</i>	0,5	> 1	0,5	0,06	0,12	0,12	0,12	0,06	0,12
224	73	Quemar	<i>C. haemulonii</i>	R.glitinis	<i>C. auris</i>	0,5	> 1	1	0,06	0,25	0,12	0,25	0,12	0,25
293	23	Trauma UCI	<i>C. haemulonii</i>	R.glitinis	<i>C. auris</i>	1	> 1	0,25	0,015	0,06	0,03	0,06	0,06	0,06

Nota: Mongobo *et al.* (2014, p. 1252).

Esto significa que la *C. auris* que afectan la eficacia de Anfoterencina B lo cual lo convierte en el antifúngico menos eficaz y, por ende, los otros antifúngicos tuvieron una mejor respuesta, puesto que sus valores estuvieron por debajo de el de Anfoterencina B siendo las más eficaces las

Equinocandinas los cuales fueron muy superiores al resto con un rango de valores de MIC de 0,06 $\mu\text{g} / \text{ml}$ para micafungina, observada en de las cepas analizadas, como se puede ver en la Figura. 23.

En cuanto al estudio realizado por Shullu *et al.*, entre el 2010 y el 2014, ejecutado en 4 hospitales de atención terciaria en Delhi al norte de la India, hicieron una selección de los pacientes que presentaban infecciones invasivas por *Cándida*, para determinar las caracterización fenotípicas; se identificaron mediante procedimientos micológicos estándar, incluido el color de la colonia en medio CHROMagar *Cándida*; por otra parte, la morfología por medio de agar de Tween 80 y en cuanto a los patrones de crecimiento a diferentes temperaturas, 37 °C, 42 °C y 45 °C, para el perfil de asimilación de todos los aislados de levadura se realizó mediante tiras API disponibles comercialmente (ID32C, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia), que se leyeron e interpretaron a las 48 h. (p. 8).

Así mismo, los investigadores evaluaron posibles factores predictores de eficacia de los antifúngicos, en los que se analizó la susceptibilidad antifúngica *in vitro*, que se determinó utilizando la microdilución de caldo CLSI (CLSI-BMD), la prueba de susceptibilidad antimicótica Vitek 2 y el método Etest. Se analizó la susceptibilidad de la muestra en 90 aislamientos, que dieron positivo para *C. auris*, arrojando los siguientes valores para los fármacos usados: con Voriconazol (VRC) se encontraron los valores de la MIC de este medicamento, que fue de menos de 1,01 $\mu\text{g}/\text{mL}$; por otra parte, los valores de MIC de Anfotericina B (AMB) 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y las Equinocandinas, las MIC fueron para Micafungina (MFG) 0,11 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Los valores obtenidos en esta investigación son muy parecidos a los obtenidos por Magobo *et al.* (2008) en Sudáfrica, mostrando, al igual que este, una variación mayor de valores.

No obstante, en este estudio también se pudo apreciar que un mayor número de cepas de *C. auris* con mayor efecto en la eficacia en Micafungina, ya que el valor de MIC promedio ascendió a 0.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$, superando de esta manera los valores obtenidos en los estudios descritos

anteriormente de este parámetro que fueron de apenas 0,8 µg/mL. La distribución de los valores de MIC en las cepas.

Sin embargo, en un ensayo clínico realizado en países del hemisferio norte como lo es Londres, por Schelenz et al. (2017), entre abril de 2015 y julio de 2016 se observaron resultados distintos a los obtenidos en los ensayos que se realizaron en países del hemisferio sur, este informe explica un brote continuo de 50 casos de *C. auris* dentro de un único Hospital Trust en Londres. Un total de 44% (n = 22/50) de los pacientes desarrollaron infección por *C. auris* posible o comprobada, con una tasa de candidemia del 18% (n = 9/50). Durante este período hubo un total de 50 casos de *C. auris* (17 mujeres, 33 hombres; edad promedio 53 años, rango 19-78). (p. 2).

Así mismo, se debe poner atención en la tolerabilidad, ya que la tasa de los aislamientos expresó un alto nivel de resistencia, en el cual se observaron resultados de *C. auris*, que aparecieron como colonias de color beige en agar cromogénico, y las especies se confirmaron mediante análisis MALDI-TOF. Los aislamientos de *Cándida* de muestras clínicas, de pacientes, el personal y los hisopos ambientales se colocaron en placas de agar de dextrosa Sabouraud, y se identificaron usando agar cromogénico. (Agar Brilliance *Cándida*, Thermo Scientific, Basingstoke, Reino Unido). (p. 2).

Tabla 2. Valores de MIC de levaduras de un brote de 50 casos de *Cándida auris* recolectadas en Londres entre abril de 2015 y julio de 2016

Cepas (n=50) detectadas con análisis MALDI-TOF	MIC de <i>Cándida auris</i> (mg/L)
Levaduras tratadas con Equinocandinas	(0.06-0.25 mg / L)
Levaduras tratadas con Anfotericina B	(0.5-2 mg / L)
Levaduras tratadas con Azoles	(256 mg / L)

Nota: Schelenz et al. (2016, p. 6).

De lo expuesto se desprende claramente la variación existente en el efecto que han ejercido en la eficacia de las Equinocandinas, ya que en las cepas de *C. auris* presentes en el hemisferio

norte del mundo se requiere una cantidad mucho menor de este fármaco para su erradicación, al ser sus MIC mucho más bajas que las encontradas en países hemisferio sur como Sudáfrica, donde las MIC son de hasta 0,25 µg/mL. De manera que se puede decir que la *C. auris* mencionadas han afectado en mayor medida la efectividad de la Anfoterencina B y los Azoles en los países del hemisferio sur que en los países del hemisferio norte.

El siguiente punto trata de una investigación comparativa de Equinocandinas versus triazoles contra *Cándida auris* resistente a múltiples fármacos *in vitro*, realizada en Irán, en la cual utilizaron el método de microdilución de tablero de ajedrez para analizar las interacciones farmacológicas. Las muestras para interacciones de caspofungina (CAS) y micafungina (MCF) con fluconazol (FLU) o voriconazol (VRC) se investigaron empleando un método de tablero de microdilución, basado en la técnica de referencia CLSI con placas de microtitulación de 96 pocillos. (Fakhim *et al.*, 2017, p. 56).

Hay que mencionar, además, que de las 10 muestras *in vitro* de *Cándida auris*, los resultados para los fármacos ensayados, solos y en combinación, tuvieron una eficacia en rangos MIC de los medicamentos solos contra las cepas, y fueron de 32 a ≥ 64 µg / ml para (FLU) de 0,5 a 8 µg / ml para VRC, de 0,5 a 4 µg / ml para CAS y de 0,125 a 8 µg / ml para MCF. Según los resultados del ensayo de microdilución de tablero de ajedrez, cuando la CAS se combinó con FLU, los rangos de MIC disminuyeron a 0.25 a 2 µg / ml y 8 a 64 µg / ml, respectivamente; la combinación exhibió actividad indiferente contra las 10 cepas índice de concentración inhibitoria fraccional (FICI, 0.56 a 2). Cuando se combinó CAS con VRC, los rangos de MIC disminuyeron a 0.25 a 2 µg / ml y 0.063 a 4 µg / ml, respectivamente, y demostraron actividad indiferente contra todas las cepas (FICI, 0.62 a 2).

Al mismo tiempo, los resultados mostraron efectos de sinergismo por potenciación de micafungina con voriconazol contra los 10 aislados de *C. auris* resistentes a múltiples

fármacos (FICI, 0,15 a 0,5); los rangos de MIC de micafungina y voriconazol se redujeron a 0.008 a 2 µg / ml y 0.125 a 1 µg / ml, respectivamente. En general, no se observaron efectos antagónicos para ninguna combinación. La investigación demostró que la eficacia de la reducción de MIC fue significativamente comparable con otras monoterapias, esta combinación fue eficaz cuando la monoterapia no fue efectiva.

Con respecto al estudio realizado en la Universidad de Oxford por Lockhart et al. (2017), en el cual obtuvieron aislamientos de 54 pacientes con infección por *C. auris* de Pakistán, India, Sudáfrica y Venezuela durante 2012-2015 y la prueba tipo de Japón, la información clínica aprovechable mostró que el 41% de los pacientes tenía diabetes mellitus, el 51% se había sometido a una cirugía reciente, el 73% tenía un catéter venoso central y el 41% estaba recibiendo terapia antimicótica sistémica en el momento que se aisló la *C. auris*. La mediana del tiempo, desde que entró hasta la infección, fue de 19 días (rango intercuartil, 9-36 días), el 61% de los pacientes contenía infección del torrente sanguíneo y el 59% murió.

Todavía cabe señalar que los resultados de este estudio, utilizando estrictos puntos de ruptura, mostraron que el 93% de los aislamientos fueron resistentes al fluconazol, el 35% a la anfotericina B y el 7% a las equinocandinas. El 41% era resistente a 2 clases de antimicóticos, y el 4% era resistente a 3 clases. Las muestras de susceptibilidad antimicótica y secuenciación del genoma completo (WGS) explicó que los aislamientos se agruparon en caldos únicos por región geográfica. Las muestras estaban separadas por miles de polimorfismos de un solo nucleótido, pero dentro de cada caldo los aislamientos eran clonales. Este resultado fue estadísticamente significativo, en cuanto a la efectividad de este medicamento para el tratamiento de esta patología.

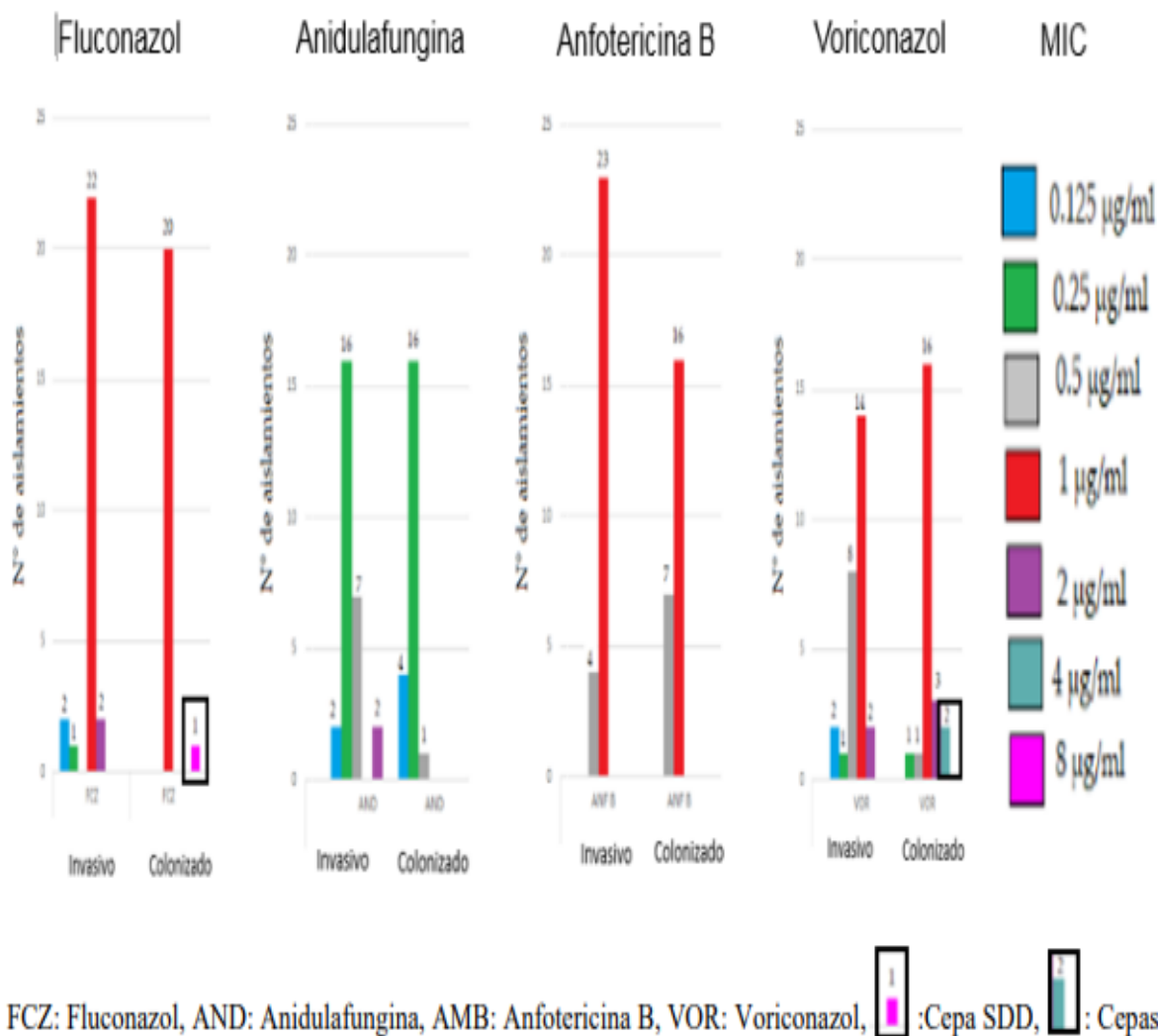
Con respecto al estudio realizado en España, prospectivo, observacional, con el fin de evaluar seguridad y eficacia de los antifúngicos, el cual describe las características clínicas y microbiológicas de los primeros cuatro casos de episodios de fungemia por *C. auris* observados en el continente europeo, los cuatro pacientes eran adultos; de estos tres eran hombres y una mujer con edades de 26-66 años; todos estaban en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos, En total,

se analizaron 8 aislamientos (dos por paciente). Todos los aislamientos se identificaron erróneamente como *Saccharomyces cerevisiae* por AuxaColor 2 y como *Cándida sake* por API ID20C. El sistema VITEK MS identificó erróneamente un aislamiento como *Cándida lusitaniae*, y otro como *C. haemulonii*, La identificación de *C. auris* se confirmó mediante secuenciación de la región ITS del ADNr. (Ruiz *et al.*, 2017, p. 2).

Se debe agregar que los ocho aislamientos de *C. auris* mostraron una misma disminución de la MIC antimicótica, independientemente de la muestra o del paciente. En los que recibieron Fluconazol y voriconazol, las MIC fueron ≥ 256 mg / l y 2 mg / l, respectivamente, y en los que solo recibieron de los otros agentes antifúngicos oscilaron entre ≤ 0.06 mg / l deflucitossina a 0.5 mg / l de anfotericina B, aunque no hay puntos de corte definidos para esta especie, con base en los establecidos para otras especies de *Cándida*.

Con respecto al estudio hecho por Alemán *et al.* (2018), donde se midió la susceptibilidad de 50 cepas de *C. auris*, 27 provienen de procesos invasivos y 23 de procesos de colonización; mediante la determinación de la MIC para cada cepa se realizó la susceptibilidad antifúngica por duplicado en cada una ellas. Se determinó el perfil de sensibilidad antifúngica, mostrando un 98,5% de sensibilidad a los principales antifúngicos empleados, y se encontró que el rango de los valores de este parámetro varió en el 1% de las cepas de *C. auris* que dio resistente a Voriconazol, y el 0.5% de las cepas dio a Fluconazol. (p. 10).

Figura 24. Comparación de distribución de los valores de MIC de aislamientos invasivos y colonizados de *C. auris* por antifúngicos



FCZ: Fluconazol, AND: Anidulafungina, AMB: Anfotericina B, VOR: Voriconazol, 1: Cepa SDD, 2: Cepas resistentes

Nota: Alemán (2018, p. 55).

Complementariamente, en este mismo ensayo se realizó una comparación de la distribución de los valores de MIC en las cepas de *Cándida auris* estudiadas, entre la Anidulafungina, Voriconazol y Anfotericina B, con el fin de determinar la magnitud del efecto del perfil de sensibilidad antifúngica y en la eficacia, encontrándose que este efecto es sumamente inferior en

la Voriconazol, cuya MIC máxima fue de 0.25 µg/mL, que se presentó en menos del 4,2% de las cepas, que en la Anidulafungina, que presentó una MIC máxima de 0.125 µg/mL observada en más de un 12.5% de las cepas analizadas, y que se presentó en menos de 60,4% de las cepas, que en la Anfotericina B, que presentó una MIC máxima de 0.5 µg/mL, observada en más de un 22% de las cepas analizadas.

Sin embargo, en ensayos clínicos realizados en países del hemisferio occidentales, como es el caso de Brasil, entre los que se encuentra el de Sardi, Méndez, Silva & Rosalen (2018), se observaron resultados que confirman los obtenidos en los ensayos que se realizaron en países orientales, por cuanto en esta investigación, en la que se tomaron en cuenta 16 cepas aisladas de *Cándida auris*, llamada SCY-078, que es un inhibidor de la triterpeno glucano sintasa (GSI), dio como resultado estos aislamientos con menor resistencia fue fluconazol, lo que respalda la hipótesis de que las cepas virulentas que causan fungemia, además pecan en ser más resistente a varias drogas. Las cepas probadas mostraron altos valores de MIC para fluconazol, anfotericina B, voriconazol e itraconazol. Entre los azoles, el isavuconazol fue el más activo. El estudio, asimismo, verificó que las cepas presentaron una susceptibilidad variada a la clase de equinocandinas.

Así mismo, en otros ensayos, como el de Cortegiani *et al.* (2018), se determinó la carga europea de brotes de *C. auris*, que manifiesta estar aumentando, aunque el perfil epidemiológico no está completamente definido. La capacidad de *C. auris* para aumentar resistencia a múltiples agentes antifúngicos comúnmente empleados pueden ser responsables de sus elevadas tasas de mortalidad. Los estudios de susceptibilidad antifúngica publicados hasta ahora señalan que algunas cepas de *C. auris* exhiben una concentración inhibitoria mínima (CIM) alta para tres clases principales de fármacos antimicóticos; es decir, azoles, polienos y equinocandinas. (p. 15).

Tabla 2. Rango MIC Y puntos de corte tentativos de *Cándida auris* para los fármacos antimicóticos más comunes recolectadas en Italia en 2018

Drogas	Rango de MIC (mcg / ml)	Puntos de interrupción tentativos de MIC (mcg / ml)
Triazoles		
Fluconazol	0,12 a > 64	≥ 32
Voriconazol (y otros azoles de 2 ^o generación)	0,032–16	N / A
–		
Polienos		
Anfotericina B	0,06–8	≥ 2
–		

Equinocandinas		
Anidulafungina	0,015–16	≥ 4
Caspofungina	0,03–16	≥ 2
Micafungina	0,015–8	≥ 4

Nota: Cortegiani *et al.* (2018, p. 16).

Según Kaen *et al.* (2019), por lo que respecta a la fecha, 39 países han informado casos documentados de infección por *C. auris*, con casos clínicos informes de todos los continentes habitados. Estas los informes iniciales indicaron una infección micótica poco frecuente, que se limitó predominantemente al oído y a aislamientos. En el 2011 se describieron los primeros casos de candidemia en Corea del Sur, uno de los cuales databa de hasta 1996. En esa ocasión, las infecciones invasivas, especialmente la candidemia, se han elevado en gran medida. La emergencia de *C. auris* ha cambiado la epidemiología de la candidemia en ciertos países, incluso superando a la mayoría *Cándida albicans*, un patógeno fúngico común en varios centros de Sudáfrica.

Categoría 2. Seguridad de las Equinocandinas y Voriconazol y Anfotericina B en pacientes con *Cándida auris*

En cuanto al uso continuo de Anfotericina B, según infecciones fúngicas invasivas (IFI) en los pacientes críticos, que es el comparador por excelencia en casi todos los ensayos clínicos en candidemia realizados, da una alerta por la elevada tasa de nefrotoxicidad (53%), limita su uso e impide alcanzar las concentraciones plasmáticas necesarias para tratar la mayoría de las IFI. En este estudio también se pudo apreciar la única limitación para el uso de voriconazol en pacientes con insuficiencia renal grave, que es la acumulación, y la posible toxicidad secundaria, del excipiente usado en su formulación intravenosa (ciclodextrina), por lo que no se recomienda su uso en pacientes con valores de creatinina sérica superiores a 2,5 mg/dl, si bien no hay datos sobre su uso en los pacientes en los que se realice algún tipo de depuración extrarrenal. (Zaragoza *et al.*, 2012, p. 109).

Hay que mencionar, además, que el ensayo de Zaragoza *et al.* Señaló beneficios de las Equinocandinas; desde su introducción hace casi una década, han representado significativo avance en el tratamiento de pacientes con IFI, y su uso se asocia a una mejoría en el pronóstico de los pacientes. En un estudio comparativo con diseño antes-después retrospectivo presentan una mejoría en la supervivencia de una forma estadísticamente significativa, excelente perfil de seguridad y actividad sobre biopelícula. Las Equinocandinas deberían considerarse como tratamiento antifúngico de primera elección en pacientes con insuficiencia renal, dispositivos intravasculares, en tratamiento con inmunosupresores o ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI). Aunque no hubo diferencias en la mortalidad a las 6-8 semanas, la toxicidad fue mayor en el grupo de la anfotericina B.

En relación con las Equinocandinas, según Azanza *et al.* (2016), plantean que son, con toda probabilidad, los antifúngicos con mejor perfil de interacciones; entre ellas recalca la anidulafungina por la ausencia de interacciones. Por su parte, la micafungina generó un aumento del Área Bajo la Curva (AUC) en comparación con la de anfotericina B, de aproximadamente un 30%, mientras que la ciclosporina A puede ser capaz de aumentar la concentración de la micafungina, esto hecho en un estudio en ratas, al reducir el aclaramiento biliar aproximadamente

un 80%, De igual manera, la combinación de la anidulafungina con el voriconazol no produce modificaciones de la farmacocinética ni toxicidad asociada.

Figura 25. Perfil de seguridad de las diferentes Equinocandinas

Farmacocinetica de las Equinocandinas			
	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Biodisponibilidad	< 10 %	< 10 %	< 10 %
VD	0,14 L/Kg	0,22 L/Kg	0,51 L/Kg
T _{1/2}	9-11 h	11-17 h	24-26 h
Fijación a proteínas	> 95 %	> 95 %	> 95 %
Metabolismo	Hidrolisis pectica, n acetilacion y degradacion espontanea	Arilsulfatasa, COMT	Degradación Química
Eliminación Urinaria activa	1,40%	< 1 %	< 1 %
Ajuste de la posología en la insuficiencia renal	No precisa	No precisa	No precisa
Ajuste de la posología en la insuficiencia hepática	Child pugh 7-9 dosis de mantenimiento : 35 mg/dia child pugh >9; sin formulacion, evitar	Aumento de las concentraciones si la bilirrubina > 5mg/dl, precaución	No precisa

Nota: Azanza (2016, p. 143).

Con respecto al estudio realizado por Fakhim et al. (2017), el cual, según las directrices de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), para el diagnóstico y el tratamiento de la candidiasis aconseja evaluar los efectos y uso de azoles, polienos y equinocandinas, en especial los efectos tóxicos de la anfotericina B que restringen su aplicación clínica. Así mismo, la resistencia a azoles y equinocandinas en especies de *Cándida* se ha

convertido en un desafío clínico grave. La fungemia debida a *C. auris* se asocia con una elevada tasa de mortalidad y fallo en el tratamiento, además de ser potencialmente resistente a los azoles, polienos y equinocandinas. Por lo tanto, la identificación precisa de *C. auris* y las pruebas de susceptibilidad antimicótica *in vitro* son muy recomendables.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de pacientes con infecciones por *Cándida auris* en Pakistán, India, Venezuela y Sudáfrica, 2012-2015

Antifúngico	Rango MIC, µg / mL	MIC ₅₀ , µg / ml	MIC ₉₀ , µg / ml
Fluconazol	4–256	128	256
Voriconazol	0,03–16	2	8
Itraconazol	0.125–2	0.5 0.5	1
Posaconazol	0,06–1	0.5 0.5	1
Caspofungina	0,03–16	0.25	1
Anidulafungina	0.125–16	0.5 0.5	1
Micafungina	0,06–4	0.25	2
Flucitosina	0,125–128	0,125	0.5 0.5
Anfotericina B	0.38–4	1	2

Nota: Lockhart (2017, p. 138).

Con respecto a los datos presentados anteriormente, se puede decir, que a pesar de que las variaciones en las prueba de susceptibilidad antifúngica se realizaron 54 aislamientos. En este estudio se realizaron dos muestras una para el 50% de los aislamientos y otra con el 90% de los aislamientos que se muestran en la tabla 4, y la distribución de MIC. Usando puntos de ruptura estrictos, donde arrojaron resultados los 50 aislamientos (93%) fueron resistentes al fluconazol, 29 (54 %) a voriconazol (≥ 2 $\mu\text{g} / \text{ml}$), 19 (35%) a anfotericina B (7 de Pakistán y 12 de India), 4 (7%) a equinocandinas (2 de India y 2 de Sudáfrica), y 3 (6%) (India) fueron resistentes a la flucitosina. Dos aislamientos, ambos de la India, fueron resistentes a triazoles, equinocandinas y anfotericina B. En total en este estudio se observó que, 22 aislamientos que represento un (41%) fueron resistentes a ≥ 2 clases de antifúngicos por lo cual refuerza la idea de que el fármaco más seguro son las Equinocandinas en el tratamiento de las infecciones *C. auris* en la actualidad.

Mientras tanto, en los resultados de la seguridad de los aislamientos fueron altamente resistentes al fluconazol y al voriconazol, pero susceptibles a otros antifúngicos experimentados. En relación con estos resultados y los reportados por otros autores, parece que *C. auris* es una especie que es globalmente resistente al fluconazol y al voriconazol, y susceptible a otros antifúngicos, aunque resistente a las equinocandinas y, así mismo, se hace reseña de la anfotericina B. En estos cuatro casos, parece que no hay relación entre fluconazol previo tratamiento y fungemia de *C. auris*, ya que solo dos pacientes recibieron fluconazol antes del inicio de la candidemia, y el estudio reveló que el uso de Equinocandinas en la atención de cuidados intensivos es más efectivo, ya que es más susceptible y seguro contra *C. auris* y sus principales complicaciones. (Ruiz et al., 2017, p. 5).

Por su parte, Alemán (2018) menciona, en su estudio, que los mecanismos de resistencia antifúngica continúan evolucionando y aumentando; los más conocidos y estudiados mostraron una resistencia adquirida a azoles, persuadidos por bombas de eflujo codificadas por los genes MDR o CDR, y la adquisición de mutaciones puntuales en el gen que codifica para la enzima blanco de estos fármacos (gen ERG11). Si hay sobreexpresión de bombas de eflujo y mutaciones de ERG11, el nivel de resistencia a voriconazol y fluconazol es mucho más superior (efecto aditivo), a diferencia de la resistencia adquirida de especies de *Cándida* a equinocandinas. (p. 52).

Así mismo, se debe poner atención, puesto que, según los resultados de la dosificación en niños, no puede extrapolarse a partir de datos de adultos, a causa de que la fisiopatología de estas infecciones, la respuesta inmune y la disposición de los medicamentos discrepan de los adultos. La farmacocinética y la farmacodinámica juegan un papel importante para la dosificación de los medicamentos; estas se hallan bien definidas en un amplio rango de edad, especialmente en Fluconazol; su capacidad de introducirse en el LCR y el tracto urinario de este antifúngico la hace un agente útil contra la candidiasis neonatal invasiva; existe un amplio conocimiento y disponibilidad en los datos de seguridad, principalmente en adultos.

Por otra parte, Cortegiani *et al.* (2018) describen que, en cuanto a las Equinocandinas, los cuatro aislamientos resistentes tenían una *sustitución de aminoácidos S639F* equivalente a la mutación en la posición *S645* del punto caliente 1 de *FKS1*, que está asociada con la resistencia a las equinocandinas en *C. albicans*. En contraste, en los 34 restantes *C. auris* de los aislamientos, se observó fenotipo de tipo salvaje, y los aislamientos exhibieron MICs de baja equinocandina. Además, se investigó un solo aislado de *C. auris* resistente a las equinocandinas. (p. 17).

Mientras tanto, en los resultados de la seguridad de Voriconazol y Anfotericina B, en la investigación realizada por Cortegiani *et al.* (2018), en este estudio encontraron que, a pesar de que WSG reveló que los aislamientos identificaron tasas de resistencia más elevadas a la anfotericina B en las regiones del norte, en comparación con el centro de Colombia, también se ha encontrado que la resistencia a la anfotericina B está significativamente asociada a cuatro mutaciones no sinónimas recientemente identificadas. La resistencia a Voriconazol está mediada por mutaciones exactamente en el gen de lanosterol 14 α -desmetilasa (*ERG11*). No obstante, la expresión del gen *ERG11* se puede aumentar de cinco a siete veces en presencia de fluconazol. Este gen, en algunas cepas, puede estar presente en un superior número de copias, lo que sugiere que un mayor número de copias puede ser un mecanismo de resistencia a los medicamentos en *C. auris*.

Categoría 3. Comparación de la eficacia y la seguridad de las Equinocandinas y Voriconazol y Anfotericina B

Sobre estos medicamentos, Zaragoza et al. (2012) plantean que en los últimos años se ha evaluado el papel de los nuevos antifúngicos, dadas las infecciones fúngicas invasivas en el paciente crítico, que son un objetivo para el desarrollo de estrategias terapéuticas, tanto profilácticas como empíricas o anticipadas, debido a las altas tasas de morbimortalidad y a los elevados costes sanitarios asociados. Para intentar disminuir su elevada mortalidad, se han desarrollado nuevas técnicas de laboratorio, que ayudan a establecer una temprana medicación. La mayoría de las guías y las recomendaciones publicadas respaldan la estrategia de desescalada terapéutica, especialmente en el paciente con inestabilidad hemodinámica, aconsejando el uso de equinocandinas como primera opción en la candidiasis invasiva, y de voriconazol para el tratamiento de la aspergilosis invasiva. (p. 1).

De manera que, según lo expuesto anteriormente, se puede decir que las Equinocandinas todavía presentan una clara ventaja frente a la Anfotericina B en el tratamiento de la *Cándida auris*, ya que deberían considerarse como tratamiento antifúngico de primera elección en pacientes con insuficiencia renal, dispositivos intravasculares, en tratamiento con inmunosupresores o ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI), tal como se recomienda en las últimas guías publicadas. A pesar de la respuesta clínica, fue favorable con caspofungina en el 73,4% de los casos y con anfotericina B desoxicolato en el 61,7%; no obstante la diferencia en la mortalidad a las 6-8 semanas, la toxicidad fue mayor en el grupo de la anfotericina B. Otros dos estudios han corroborado su eficacia, tanto en pacientes críticos como en pacientes inmunodeprimidos.

Figura 26. Cuadro comparativo de seguridad y eficacia de ANB, VRC y Equinocandinas

Tabla 1
Antifúngicos sistémicos disponibles y su uso en pacientes críticos

Clase	Fármaco	Ventajas	Inconvenientes
Polienos	Anfotericina B desoxicolato (ABD)	Eficacia clínica y amplio espectro. Uso seguro en insuficiencia hepática. Actividad sobre biopelículas	Nefrotoxicidad y otros efectos adversos, especialmente los relacionados con la infusión. Actualmente se desaconseja su uso en el paciente crítico
	Anfotericina B complejo lipídico (ABL)	Eficacia clínica y amplio espectro. Uso seguro en insuficiencia hepática. Actividad sobre biopelículas. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos. Menor nefrotoxicidad que ABD. Mejor coste-efectividad que ABL	Un único estudio retrospectivo publicado en candidiasis, uso en insuficiencia renal y otros efectos adversos, especialmente los relacionados con la infusión
	Anfotericina B liposómica (ABL)	Eficacia clínica y amplio espectro. Uso seguro en insuficiencia hepática. Actividad sobre biopelículas. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos. Menor nefrotoxicidad que ABD y ABCL. Actividad frente a hongos emergentes. No superada en ensayos clínicos	Uso en insuficiencia renal y otros efectos adversos
Equinocandinas	Anidulafungina	Superioridad demostrada en ensayo clínico publicado, amplio espectro, muy buen perfil de seguridad, uso en insuficiencia renal. No metabolismo hepático ni problemas con ciclosporina. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos Uso documentado en hemofiltración venovenosa continua (HFVVC)	Menor actividad frente a <i>C. parapsilosis</i>
	Caspofungina	Eficacia clínica demostrada en ensayo clínico Amplio espectro, muy buen perfil de seguridad, uso en insuficiencia renal y neutropenia Posibilidad de combinación con otros antifúngicos	Candidemia de brecha por <i>C. parapsilosis</i>
	Micafungina	Eficacia clínica demostrada en dos ensayos clínicos Amplio espectro, muy buen perfil de seguridad, uso en insuficiencia renal. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos Mayor número de pacientes críticos incluidos en sus ensayos Uso documentado en HFVVC	Candidemia de brecha por <i>C. parapsilosis</i>
Azoles	Fluconazol	Eficacia clínica, perfil de seguridad, bajo coste. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos	Pobre actividad frente a <i>C. glabrata</i> y nula actividad sobre <i>C. krusei</i> Interacciones Infradosificación en HFVVC
	Itraconazol	Perfil de seguridad, bajo coste	No ensayo clínico en infecciones por <i>Candida</i> , interacciones medicamentosas, la formulación intravenosa no debe utilizarse en insuficiencia renal grave. Escasa actividad sobre <i>C. glabrata</i> y nula frente a <i>C. krusei</i>
	Posaconazol	Eficacia clínica y amplio espectro, buen perfil de seguridad. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos Actividad frente a <i>Mucor</i> spp.	Sólo disponible por vía oral
	Voriconazol	Eficacia clínica demostrada en ensayo clínico, amplio espectro, muy buen perfil de seguridad, posibilidad de combinación con otros antifúngicos Primera opción frente a <i>Aspergillus</i> spp. Actividad frente a hongos emergentes	Interacciones medicamentosas, la formulación intravenosa no debe utilizarse en insuficiencia renal grave Necesidad de determinación de concentraciones en suero en determinadas situaciones

Nota: Zaragoza (2011, p. 109).

Con lo que respecta a la eficacia comparativa de las Equinocandinas, Voriconazol y Anfotericina B, Shalla, K. (2015), plantea que todos los medicamentos han demostrado ser eficaces al reducir los niveles de MIC; no obstante, hay diferencias en la magnitud del efecto. El medicamento que es más eficaz en la reducción de la MCI es el de las Equinocandinas; con una disminución del 37% de los casos tuvo una disminución de 0.58 µg / ml para Caspofungina y Micafungina un 0.11 µg / ml. Sin embargo, el que menos eficacia demostró fue la Anfotericina B,

con excepcionalmente elevadas MIC de un ≥ 8 $\mu\text{g} / \text{ml}$. La fortaleza del presente estudio es que desarrolló una base de datos de referencia integral, construida con una gran cantidad de cepas de *C. auris*, caracterizadas molecularmente de diferentes regiones geográficas de la India, para complementar la biblioteca Bruker Biotyper.

Por su parte, los resultados del análisis revelaron que tanto los pacientes que fueron medicados con Equinocandinas como los que lo fueron con Anfotericina B, presentaron una disminución en las MIC de las levaduras del microorganismo; sin embargo, aunque las equinocandinas tuvieron mayor eficacia demostrada en sus MIC con valores de 0.06-0.25 mg / L, en comparación con Anfotericina B, las CMI fueron de 0.5-2 mg / L. En algunos casos los pacientes desarrollaron candidamia, a pesar del uso de equinocandinas, que tampoco redujeron la colonización de la piel, lo que indica que ambos medicamentos tuvieron problemas relacionados con el tratamiento. (Schelenz, 2016, p. 13).

Hay que mencionar, además, en cuanto a la comparación de la seguridad y tolerabilidad de estos medicamentos, demostraron que las equinocandinas no se eliminan por vía renal, y esto justifica que no se hayan detectado alteraciones farmacocinéticas en pacientes que presentaban alteración de la función renal. Además, esta investigación refleja que se presenta un elevado tamaño de las moléculas, unido a la elevada fijación a proteínas, lo cual supone que la probabilidad de eliminar estos fármacos a través de los diferentes tipos de diálisis sea muy limitada. En cuanto a los estudios específicos para las tres equinocandinas, se evalúa su comportamiento farmacocinético en estas situaciones, y se ha confirmado la ausencia de modificaciones relevantes en los parámetros, aunque se asume que puede existir cierto grado de adherencia de las moléculas a los filtros. (Azanza, 2016, p. 142).

El siguiente punto trata de una investigación que llevo a cabo Fakhim *et al.* (2017) que se encontró el uso comparativo de las Equinocandinas, Anfotericina B y Voriconazol. el cual recomienda el uso de equinocandinas como el tratamiento para pacientes con actividad potente, un excelente perfil de seguridad y farmacocinética favorable, pero el tratamiento equivocado

de infecciones por *C. auris* con fluconazol, voriconazol, anfotericina B, ha sido reportado. Hay que mencionar, además, que la micafungina se usa para la profilaxis, y también fue efectiva *in vivo* para disminuir la carga fúngica en ratones infectados con *C. glabrata* con mutaciones *fkS*; a concentraciones disminuidas de drogas causan menos efectos secundarios y mejoran los resultados del tratamiento.

Figura 27. Cuadro comparativo in vitro de seguridad y eficacia de ANB, VCR y CAS recolectado de la India 2017

TABLA 1

Interacciones *in vitro* de caspofungina con fluconazol y voriconazol contra *Candida auris*

Colar no.	CAS + GRIPE ^b				CAS + VRC ^b			
	MIC (µg / ml)			FICI / INT	MIC (µg / ml)			FICI / INT
	CAS	GRIPE	CAS / GRIPE		CAS	VRC	CAS / VRC	
VPCI 482 / P / 13 ^a	2	≥64	1/32	0,75 / IND	2	2	1 / 0.5	0,75 / IND
VPCI 1132 / P / 13 ^a	2	32	1/8	0,75 / IND	2	0.5 0.5	1 / 0.063	0.62 / IND
VPCI 1133 / P / 13 ^a	4 4	≥64	2/64	1 / IND	4 4	1	2 / 0.25	0,75 / IND
VPCI 265 / P / 14 ^a	4 4	32	2/32	1.5 / IND	4 4	8	2 / 0.25	0,75 / IND
VPCI 1510 / P / 14 ^a	0.5	32	0.5 / 32	2 / IND	0.5 0.5	4 4	0.5 / 4	2 / IND
VPCI 1514 / P / 14 ^a	1	≥64	0.5 / 32	0,75 / IND	1	0.5 0.5	1 / 0.25	1.5 / IND
VPCI 266 / P / 14 ^a	2	≥64	1/32	0,75 / IND	2	0.5 0.5	1 / 0.25	1 / IND
VPCI 267 / P / 14 ^a	2	32	1/8	0,75 / IND	2	0.5 0.5	2 / 0.063	0.62 / IND
VPCI 487 / P / 14 ^a	1	≥64	0.5 / 8	0,56 / IND	1	1	0.5 / 0.125	0.62 / IND
VPCI 518 / P / 14 ^a	0.5	≥64	0.25 / 8	0,56 / IND	0.5 0.5	1	0.25 / 0.25	0,75 / IND

^a Aislamientos resistentes a fluconazol (n = 10).

^b CAS, caspofungina; FLU, fluconazol; VRC, voriconazol; FICI, índice de concentración inhibitoria fraccional; IND, indiferencia; SYN, sinergia; INT, interpretación.

Nota: Fakhim *et al.* (2017, p. 58).

Cabe destacar que, en el estudio de Ruiz *et al.* (2017), también se encontró que aunque no hay puntos de corte definidos para esta especie, con base en los establecidos para otras especies de *Cándida*, estos provocan un alto nivel de resistencia antifúngica en otros azoles, como la fluconazol y la voriconazol, que no causaban el mismo efecto en la equinocandinas, comparando estos resultados con los reportados por otros autores, ya que esta droga siguió siendo efectiva frente a las cepas que la poseían, demostrando, así, que este fármaco era el más eficaz.

Los resultados de la investigación retrospectiva indican que para el control de la *Cándida auris*, además de sus características fenotípicas de la colonia, también es de ayuda para el diagnóstico el perfil de sensibilidad al fluconazol. A pesar de la resistencia de la levadura al fluconazol, la respuesta clínica fue satisfactoria, puesto que las CMI de este antifúngico frente a *C. auris* son generalmente muy elevadas. Cabe destacar que de la micafungina se ha demostrado tener más eficacia sin importar el género, ya que la levadura es muy sensible en ambos casos. Con base en el descubrimiento, podría ocurrir que la presencia de esta levadura esté infradiagnosticada, que quizás no siempre origine brotes y que este caso (baja transmisibilidad y virulencia) no sea único.

Figura 28. Sensibilidad a antifúngicos de los aislados de *Cándida auris*

Sensibilidad a antifúngicos de los aislados de <i>Cándida auris</i>		
Antifungico	1. Varón	2. Mujer
5 Fluorcitosina	0,12	0,12
Anfoterencina B	1	1
Anidulafungina	0,12	0,12
Caspofungina	0,06	0,06
Micafungina	>256	>256
Itraconazol	0,5	0,5
Fluconazol	0.06	0.06
Posaconazol	0,25	0,25
voriconazol	4	8

Nota: Viñuela /2017, p. 4).

Respecto a investigaron retrospectivamente de la *C. auris*, en el estudio llevado a cabo por Viñuela *et al.* (2017) en España se encontró que en tres casos las cepas de *Cándida auris* analizadas se observaron que los pacientes se encontraban en la (UCI). El tratamiento antifúngico empírico fue instaurado por clínicos del servicio de Neurología, se trató con fluconazol durante dos días de forma empírica. A pesar de la resistencia de la levadura al fluconazol, la respuesta

clínica fue satisfactoria, además de las características fenotípicas de la colonia, también es de ayuda para el diagnóstico el perfil de sensibilidad al fluconazol, puesto que las CMI de este antifúngico frente a *C. auris* son generalmente muy elevadas. En base a nuestros hallazgos, podría ocurrir que la presencia de esta levadura esté infradiagnosticada, que quizás no siempre origine brotes y que nuestro caso (baja transmisibilidad y virulencia) no sea único.

De igual forma, en el trabajo de Sardi *et al.* (2018) se observó que las Equinocandinas fueron efectivas frente a las 16 cepas de *Cándida auris*, considerándolas terapia de primera línea para las infecciones por *C. auris*, pero la susceptibilidad al patógeno debe realizarse siempre que sea posible antes de utilizar cualquier antifúngico. Este mismo estudio revela que la tasa de resistencia al fluconazol fue del 60%, y el 13% tenía una CIM superior a 1 mg / L para anfotericina B. Los mecanismos moleculares encargados de esta resistencia a los antimicóticos de levadura aún no han sido completamente dilucidados; no obstante, los datos preliminares sugieren el flujo de salida de bombas y mutaciones en lanosterol 14-. El gen alfa-desmetilasa (ERG11) puede ayudar a explicar la elevada tasa de resistencia al fluconazol.

El siguiente punto trata de una investigación donde se aborda la Epidemiología, resistencia y tratamiento de infecciones por *Cándida auris*, realizada en Italia en el 2018, donde proponen como tratamiento de primera línea a las Equinocandinas, dada la resistencia a los azoles y la Anfotericina B. Como también se ha descrito la resistencia a las Equinocandinas, los pacientes deben someterse a un seguimiento cercano y a una reevaluación basada en cultivos microbiológicos, para detectar el fracaso terapéutico y el desarrollo eventual de resistencias. En casos de falta de respuesta a las equinocandinas, se debe prescribir la anfotericina B liposomal (como terapia única o combinada con una equinocandina). (Cortegiani *et al.*, 2018, p. 19).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este apartado se presentan las conclusiones y sus respectivas recomendaciones, derivadas del análisis de los artículos científicos obtenidos de la investigación, y contemplados con los objetivos propuestos y la pregunta de investigación.

Conclusiones

En cuanto al efecto que han ejercido las levaduras por *Cándida auris* en la eficacia de los antifúngicos denominados Equinocandinas, Voriconazol y la Anfotericina B, se observaron variaciones en este, que dependieron en gran parte de la ubicación geográfica y la fecha de realización de los estudios analizados en cuatro continentes.

Del mismo modo, de la comparación de los valores de MIC promedio y máxima, que presentaron los antifúngicos frente a las levaduras de la *Cándida auris*, con los valores de punto de ruptura de la susceptibilidad en este microorganismo

En los estudios analizados, se pudo establecer que los efectos anteriormente tuvieron un gran impacto en el Voriconazol y la Anfotericina B, influyendo en que estos fármacos sean muy poco eficaces para tratar la *Cándida auris*, causada por la levadura multirresistente.

Por otra parte, las Equinocandinas, en la mayor parte de los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica, mostraron una buena actividad frente a las levaduras multirresistentes de la *Cándida auris*, demostrando, así, que estas tuvieron un menor efecto en la eficacia de este fármaco; por esta razón es considerado un tratamiento de primera línea.

Se encontró que, según los resultados de los trabajos revisados, la más eficaz fue la de las Equinocandinas, seguida de la Voriconazol, y en último lugar, la Anfotericina B.

En consecuencia, a los resultados de MIC promedio y máxima obtenidos en los estudios realizados con el Voriconazol y Anfotericina B frente a las cepas *Cándida auris* multirresistente a los antifúngicos, y la relación de estos con el punto de quiebre de la susceptibilidad en estos microorganismos, no resulta recomendable el uso de estos fármacos como tratamiento de la Candidemia.

Según los resultados obtenidos en los ensayos con la Voriconazol, este Triazol se puede considerar como una opción para el tratamiento de la *Cándida auris* en pacientes alérgicos a las Equinocandinas, o que estén infectados con cepas resistentes a este tipo de fármacos antifúngicos.

Hay que mencionar, además, que los efectos adversos a nivel de nefrotoxicidad se presentaron en ambos medicamentos, Voriconazol y Anfotericina B; no obstante, fueron más severos en Anfotericina B.

Cabe destacar que estos efectos tienden a disminuir, al ir disminuyendo la dosis paulatinamente; mientras que Voriconazol, aparte de presentar efectos nefrotóxicos, presentó interacciones medicamentosas, además de visión borrosa, náuseas y diarreas.

En relación con la seguridad a nivel renal, toxicidad e interacciones medicamentosas, las Equinocandinas son las únicas que cuenta con un estudio que las respalda,

Destacando que el uso de este medicamento reduce la mortalidad, ya que es menos susceptible a la *Cándida auris*; así mismo, hay una disminución de la nefrotoxicidad en la mortalidad.

Por último, en concordancia con lo expuesto anteriormente, se puede decir que, a pesar de que las variaciones en la multirresistencia de esta levadura a los tres antifúngicos estudiados se dan, en su mayoría, por ser mejor tolerados por los pacientes, al presentar menos efectos secundarios.

Según lo observado en los estudios realizados en los últimos diez años analizados, la eficacia de Voriconazol y la Anfoterencina B se vio mucho más afectada que la de las Equinocandinas, lo que significa que esta última es relativamente más eficaz en el tratamiento de la *Cándida auris* multiresistente frente a los antifúngicos que la Anfoterencina B y Voriconazol.

Recomendaciones

Por lo que respecta a los profesionales de salud en general (médicos, farmacéuticos), se les recomienda impartir charlas de actualización sobre el conocimiento de los antifúngicos de última generación, como lo son los Equinocandinas, en los diferentes colegios profesionales, tanto de Farmacéuticos como de Médicos, facultades de las distintas y universidades del país, que imparten alguna profesión relacionada con la salud pública del mismo.

De igual manera, se le recomienda, a la Caja Costarricense del Seguro Social, iniciar con la implementación de estos medicamentos en su esquema básico, debido a que el uso, tanto en monoterapia como en terapia combinada de estos fármacos, favorece la reducción MCI, al ser superiores al resto de medicamentos antifúngicos y de establecer un manejo óptimo de los pacientes con *Cándida auris*. Por otra parte, se le recomienda hacer un estudio cualitativo, debidamente aprobado por el comité de ética, sobre estos medicamentos, ya que en el país no se cuenta con ningún ensayo hasta el momento.

Por otra parte, que se promueva, a nivel de servicios de salud privados, esta investigación, para que se puedan tomar las mejores decisiones y medidas necesarias, que se ajusten al manejo correcto de la enfermedad. Ellos deben brindar y actualizar sobre la educación a los familiares de los pacientes con *Cándida auris*, debido a que se convierten en el primer apoyo para esta población.

A futuros investigadores, se les incita a realizar estudios similares a este, a nivel nacional, con el fin de advertir si se dan variaciones significativas en los resultados, y generar y recopilar la información para establecer si los antifúngicos en cuestión (Equinocandinas, Voriconazol y Anfotericina B) se deberían usar en el tratamiento de infecciones por *Cándida auris*, y cuál de ellas es la mejor elección para tratar estas patologías en el país. Así mismo, se les recomienda realizar estudios similares con otros antifúngicos de la “nueva generación”, con el fin de determinar si otro

de estos fármacos podría considerarse como una elección a futuro para el tratamiento de la *Cándida auris*.

A las universidades que cuenten con una facultad de ciencias de la salud, velar por que se genere conciencia en sus estudiantes acerca de la problemática que ha generado la aparición de hongos multirresistentes -*Cándida auris*- en la salud pública a nivel mundial, e incluir, en sus programas de estudio, formas de prevenir dicho problema.

Referencias

- Herrera López, A.C., D.A. (2016). La enseñanza de las células eucariotas y procariotas mediante una secuencia de . *Universidad de Antioquia*. Recuperado de:
http://ayura.udea.edu.co:8080/jspui/bitstream/123456789/2407/1/JE01057_adriana_dayson_1eny.pdf
- Almanza, T.M. (2018). Determinación de la sensibilidad antifúngica en aislamientos clínicos de *Cándida auris*. *Pontificia Universidad Javeriana*, 1-65. Recuperado de:
<https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/39322/Documento%28%20repositorio%29%20final%20trabajo%20de%20grado%20C.%20auris..pdf?sequence=3&isAllowed=y>
- Ana Alastruey-Izquierdo, A. A.-R. (2019). Recomendaciones GEMICOMED/GEIRAS-SEIMC para el manejo de las infecciones y colonizaciones por *Cándida auris*. *Revista Iberoamericana de Micología*, 36(3), 109-114. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-recomendaciones-gemicomed-geiras-seimc-el-manejo-infecciones-S1130140619300415?referer=buscador>
- Andrea Cortegiani, 1. G. (2018). Epidemiología, características clínicas, resistencia y tratamiento de infecciones por *Cándida auris*. *Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.*, 100.
- Andrea Cortegiani, 1. G. (2018). Epidemiología, características clínicas, resistencia y tratamiento de infecciones por *Cándida auris*. *Biblioteca Nacional de EE.UU.*, 69(6), 1-20. Recuperado de:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206635/>
- Andrea Patricia Cortés Hidalgo, O.H. (2018). Opciones terapéuticas frente a especies de *Cándida* resistentes a las equinocandinas. *Pontificia Universidad Javeriana*, 59(2). Recuperado de:
[https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/59-2%20\(2018-II\)/231054933012/](https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/59-2%20(2018-II)/231054933012/)
- Andrew M. Borman, A.S. (2017). Los aislamientos del patógeno emergente *Cándida auris* presente en el Reino Unido tienen varios orígenes geográficos. *Medical Mycology*, 563-567.
- Barrón, L.C. (2015). ¿Qué es y cómo funciona el. *ciencia*, 7. Recuperado de:
https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/66_2/PDF/Sistema_Inmune.pdf
- Batarce, C. T. (abril de 2017). *Cándida auris* multi-resistente en infecciones nosocomiales. *Scielo*, 34(2), 1. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000200015>
- Cardona-Castro, A.M. (2009). Antimicóticos de uso sistémico: ¿Con qué?. *Rev CES Med*, 23(1), 61-76. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v23n1/v23n1a07.pdf>
- Caridad Suárez Machín*, N. A.-C.-R. (enero-abril de 2016). Levadura *saccharomyces cerevisiae*. *Instituto Cubano de Investigaciones*, 50. Recuperado de:
<https://www.redalyc.org/pdf/2231/223148420004.pdf>

- Carratalà, C.G. (2011). Patogenia de la infección fúngica invasora. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 11.
- Cássia Orlandi Sardi .J- 1, S. D.-G. (2018). Cándida auris: epidemiología, factores de riesgo, virulencia, resistencia y opciones terapéuticas. 116-121. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30205192>
- Catalina de Bedout1, B L. (2010). Cándida y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Scielo*, 3-7. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922010000600008
- Cázares-Núñez, A.J. (2017). Alerta epidemiológica: infección. *Dermatología Revista mexicana*, 533-535.
- Chowdhary A., V.A. (2017). Cándida auris multi-resistente en infecciones nosocomiales. *Revista Chilena de Infectología*, 5.
- Chowdhary, A. (4 de abril de 2018). Un estudio multicéntrico de los patrones de susceptibilidad antifúngica entre 350 aislados de Cándida auris (2009-17) en India: papel de los genes ERG11 y FKS1 en la resistencia a azol y equinocandina. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 73, (Número 4), 891-899.
- Claudia M. Parra-Giraldo, S. L.-F.-L.-G.-M. (2018). Primer informe de casos esporádicos de Cándida auris en Colombia. *Elsevier*, 1.
- Clinical, C. F. (2018). Alerta clínica a las instalaciones de atención médica de los EE. UU. -junio de 2016-. *Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas*, 21. Recuperado de: https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/candida-auris-alert.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Ffungal%2Fdiseases%2Fcandidiasis%2Fcandida-auris-alert.html#
- Gaitán, A. (2017). Nosocomial fungemia by "Cándida auris". *Fundacion Dinaet*, 1. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6309027>
- Gallastegui, C. (2011). Inmunología. *Farmacia Hospitalaria*, 30. Recuperado de: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP11.pdf>
- González, M.C. (2008). Nueva aportación en terapia antifúngica: anidulafungina. *Revista Iberoamérica*, 25(1), 92-100. Recuperado de: <http://www.reviberoammicol.com/2008-25/092100.pdf>
- Hamed Fakhim, A.C. (2017). Interacciones *in vitro* de equinocandinas con triazoles contra Cándida auris resistente a múltiples fármacos. *American Society for Microbiology*, 61(11). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655075/>
- Hernández, R. (2014). *Metodología de la Investigación*. México: McGraw-Hill. Recuperado de: <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>
- Hidalgo, A.P. (2018). Therapeutic options in the management of echinocandin resistant Cándida species. *Pontificia Universidad Javeriana*, 59(2), 15. Recuperado de: [https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/59-2%20\(2018-II\)/231054933012/](https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/59-2%20(2018-II)/231054933012/)

- J. Larry Jameson, A.S. (2019). *Harrisons Manual of Medicine*. En *Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo* (Vol. 20, , cap. 211). Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=227732356&bookid=2461&ResultClick=2#1166161914>
- Janet Iwasa, W.M. (2018). Octava edición KARP biología celular. En W.M. Janet Iwasa & J. Merediz (Ed.), *Capítulo 1: Introducción al estudio de la célula y la biología molecular* (cap. 1). Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2817>
- Kenneth J. Ryan, C.G. (2017). *Cándida*. En C. G. Kenneth J. Ryan, *Sherris. Microbiología médica*. (Sexta ed., p. 46). Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=162985368&bookid=2169&ResultClick=2>
- Lone, S.L. (2019). *Cándida auris: la amenaza creciente para la salud mundial. Microbiología Clínica e infecciosa*, 62(8), 1-18. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/331170800_Candida_auris_-_the_growing_menace_to_global_health
- M., P. (2012). Antifúngicos y resistencia. *Scielo*, 29(3), 357. Recuperado de: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000300020
- Mark, V. & Horton, C.J. (2020). *Cándida auris* forma biopelículas de alta carga en condiciones de nicho de piel y en piel porcina. *American Society for Microbiology*, 5(1), 910-919. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/338609413_Candida_auris_Forms_High-Burden_Biofilms_in_Skin_Niche_Conditions_and_on_Porcine_Skin
- Meis, J.F., C.A. (2018). *Cándida auris: a global fungal public health threat. US National Library of Medicine, National Institutes of Health*, 3.
- Mendoza, H.L. (abril de 2015). Inmunología. *Revista de ciencia*. Recuperado de: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/66_2/PDF/Presentacion.pdf
- Mendoza, M. (2005). Importancia de la identificación de levaduras. *Scielo*, 1-15. Recuperado de: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562005000100004
- N., J.A. (2011). *Equinocandinas. Scielo*, 28(6), 1-10. Recuperado de: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000700004
- Nafees Ahmad, P. (s.f.). El reino de los hongos y su impacto en los humanos. . En C. R. St, & M. Kenneth J. Ryan (Ed.), *Sherry Medical Microbiology*. (Sixth ed., pp. 100-153).
- Montaño Arias, N.M. A. L. (2018). Los microorganismos. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*, 17(77), 15-23. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/294/29411989003.pdf>
- Osorno, M.O. (2019). “Evaluación, control y vigilancia de *Cándida auris* en. *Secretaría de la Salud. Medellín* , 11.
- Pardo, Z.Q. (agosto de 2017). Boletín epidemiológico de Perú. *Boletín epidemiológico de Perú*, 26.

- Escandón, P. C. D. (agosto de 2019). *Alerta por emergencia global de infecciones invasivas causadas por la levadura multirresistente, Cándida auris*. Recuperado de: Instituto Nacional de Salud: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/ins-alerta-colombia-candida-auris.pdf>
- Perea, J.R. (setiembre de 2016). Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología. *Revista Iberoamericana de Micología*, 140-144. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-equinocandinas-aspectos-aplicados-farmacologia-S1130140616000164>
- Perea, J. R. (2016). Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología. *Revista Iberoamericana de Micología*, 33(3), 140-144. Recuperado de: [file:///C:/Users/OSCAR%20SOTONOMBRE/Downloads/S1130140616000164%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/OSCAR%20SOTONOMBRE/Downloads/S1130140616000164%20(1).pdf)
- Prevention, C. F. (2019). *Cándida auris*. *Centers for disease control and prevention*. Recuperado de: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/candida-auris/case-definition/2019/>
- R., L.V. (marzo de 2018). Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Scielo Perú*, 18(1), 1-12. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000100011
- Ramage, R.K. (2019). Combinación de resistencia antimicótica y tolerancia a biopelículas: la amenaza global de *Cándida auris*. *American Society for Microbiology*, 4(4). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669339/>
- Remedios, A. (abril de 2016). Evolución del pensamiento en inmunología. *Revistas Científicas de América Latina*, 14, 10. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/1800/180045580015.pdf>
- Rindidzan, I.E. & Magobo, C.C. (julio de 2014). *Cándida auris*-Candidemia asociada, Sudáfrica. *Emerg. Infect. Dis.*, 20(7), 1250-1252. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073876/>
- Arenas Guzmán, R. E. T. (2019). Antimicóticos. En E. T. Roberto Arenas Guzmán. (Sexta ed.), *Micología médica ilustrada* (p. cap. 36). Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2791§ionid=234753110>
- Ruiz-Gallardo, M.-I. B.-R. (2018). Los microorganismos en la educación primaria. Ideas de los alumnos de 8 a 11 años e influencia de los libros de texto. *Enseñanza de las ciencias*, 36(1), 79-98. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/323521908_Los_microorganismos_en_la_educacion_primaria_Ideas_de_los_alumnos_de_8_a_11_anos_e_influencia_de_los_libros_de_texto
- Ryan Kean 1, J.B. (2020). *Cándida auris*: a decade of understanding of an . *Journal of Fungi*, 30(6), 1-13. Recuperado de: <https://www.mdpi.com/2309-608X/6/1/30>
- Saez, P. O. (10 de abril de 2019). *Cándida auris*: un hongo multirresistente del que nadie quiere hablar. *Nación farma*, p. 10.
- Salud, O.P. (2016). Alerta epidemiológica: brotes de *Cándida auris* en servicios de atención de salud. *Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud*, 9.

- Sarma, S., U. S. (junio de 2017). Perspectiva actual sobre emergencia, diagnóstico y resistencia a los medicamentos en *Cándida auris*. *Departamento de Microbiología Shalini Upadhyay*, 10, 155-165. Recuperado de: <https://www.dovepress.com/current-perspective-on-emergence-diagnosis-and-drug-resistance-in-cand-peer-reviewed-article-IDR>
- Sekyere, J.O. (2018). *Cándida auris*: una revisión sistemática y un metanálisis de las actualizaciones actuales sobre un patógeno emergente resistente a múltiples fármacos. *Microbiologyopen*, 4-6. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mbo3.578>
- Shallu Kathuria, A.P. (2015). Multidrug-resistant *Cándida auris* misidentified as *Cándida*. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(6), 1820-1830. Recuperado de: <https://jcm.asm.org/content/jcm/53/6/1823.full.pdf>
- Shawn, R. & Lockhart, K.A. (2017). Emergencia simultánea de *Cándida auris* resistente a múltiples fármacos en 3 continentes confirmada por secuenciación del genoma completo y análisis epidemiológicos. *Clinical Infectious Diseases*, 64(2), 134-140. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article/64/2/134/2706620>
- Silke Schelenz, F. H.-J. (octubre de 2016). Primer brote hospitalario de *Cándida auris* emergente a nivel mundial en un hospital europeo. *Antimicrob Resist Infect Control*, 35(5). Recuperado de: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-016-0132-5>
- Trujillo, A.B. (2017). Micología médica básica, 5e. En A. B. Trujillo, *Micología médica básica, 5e.* (p. 101).
- Vatanshenassan, M. (2019). Identificación de *Cándida auris* y pruebas rápidas de susceptibilidad antimicótica contra equinocandinas por MALDI-TOF MS. *Micribiologia Celular y de infecciones*, 5.
- YanChun Zhu, B.O. (diciembre de 2019). Laboratory snalysis of an outbreak of *Cándida auris* in new from 2019 to2018-impact and lessons learned. *American Society for Microbiology*. Recuperado de: <https://jcm.asm.org/content/jcm/early/2019/12/16/JCM.01503-19.full.pdf>
- Zaragoza, R.Y. (2011). Opciones terapéuticas para el tratamiento antifúngico en el paciente crítico. *Rev. Iberoam. Micológica*, 29(2), 108-113. Recuperado de: <http://www.reviberoammicol.com/2012-29/108113.pdf>