

Revisión de la literatura

Explorando una nueva perspectiva de las *Candida no albicans*: Su microbiología, epidemiología, patogenicidad, respuesta inmune y resistencia antifúngica.

Exploring a new perspective on non-*Albicans Candida*: Microbiology, epidemiology, pathogenicity, immune response, and antifungal resistance.

Álvaro José Caicedo-La Rotta^{1,a}, Laura Sofía Solarte^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Alvaro José Caicedo

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0006-9154-7598>

Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

E-mail: alvaro65123@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 27 de noviembre de 2024.

ACEPTADO: 12 de septiembre de 2025.

RESUMEN

Las *Cándidas no albicans* (CNA) son un grupo de hongos oportunistas que causan infecciones cada vez más frecuentes en humanos. Estas infecciones pueden tener un gran impacto clínico en los servicios hospitalarios, ya que suelen ser difíciles de tratar y pueden llegar a provocar complicaciones graves. La epidemiología de las infecciones por CNA, como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida auris* y *Candida guilliermondii*, varía según la ubicación geográfica, y se ha observado un aumento en la incidencia de estas infecciones en comparación con *C. albicans*. Diversos factores biológicos contribuyen a su patogénesis, entre ellos los cambios morfológicos frente a situaciones de estrés celular, así como la secreción de enzimas hidrolíticas y antioxidantes que favorecen la supervivencia y adaptación a diferentes microambientes del hospedero. El sistema inmune desempeña un papel fundamental en el control de la infección mediante el reconocimiento de antígenos fúngicos, lo que activa la respuesta inmune innata y adaptativa para la eliminación de las CNA. El manejo de estas infecciones implica el uso de fármacos antifúngicos, como los azoles o las equinocandinas; sin embargo, los mecanismos de resistencia mediados por mutaciones han conducido al fracaso de numerosos tratamientos farmacoterapéuticos. A pesar de su gran relevancia clínica, la literatura existente sobre las CNA es fragmentada y muchos estudios integrales son antiguos. Por lo tanto, en este artículo se realizó una revisión actualizada de la literatura sobre la microbiología, epidemiología, patogenicidad, respuesta inmune y resistencia antifúngica de las CNA de relevancia clínica.

Palabras clave: Virulencia, microbiología, patogenicidad, resistencia antifúngica, epidemiología, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida auris*, *Candida guilliermondii*.

ABSTRACT

Non-*albicans Candida* (NAC) species are a group of opportunistic fungi that cause increasingly frequent infections in humans. These infections can have a significant clinical impact on hospital services, as they are often difficult to treat and may lead to severe complications. The epidemiology of NAC infections, such as *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida auris*, and *Candida guilliermondii*, varies according to geographic location, and an increase in the incidence of these infections has been observed compared with *C. albicans*. Various biological factors contribute to their pathogenesis, including morphological changes in response to cellular stress, as well as the secretion of hydrolytic and antioxidant enzymes that promote survival and adaptation to different host microenvironments. The immune system plays a fundamental role in controlling infection through the recognition of fungal antigens, which activates innate and adaptive immune responses for the elimination of NAC species. The management of these infections involves the use of antifungal drugs, such as azoles or echinocandins; however, resistance mechanisms mediated by mutations have led to the failure of many pharmacotherapeutic treatments. Despite their significant clinical relevance, the existing literature on NAC species is fragmented, and many comprehensive studies are outdated. Therefore, this article presents an updated review of the literature on the microbiology, epidemiology, pathogenicity, immune response, and antifungal resistance of clinically relevant NAC species.

Key words: Virulence, microbiology, pathogenicity, drug resistance fungal, virulence factors, epidemiology, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida auris*, *Candida guilliermondii*

Caicedo-La Rotta AJ, Solarte LS. Explorando una nueva perspectiva de las *Candida no albicans*: Su microbiología, epidemiología, patogenicidad, respuesta inmune y resistencia antifúngica. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(4):61-79.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por especies del género *Candida* han sido una preocupación médica durante muchos años debido a su alta prevalencia y a las complicaciones que pueden causar. Las infecciones más comunes relacionadas con *Candida spp.* son las infecciones mucocutáneas, como las candidiasis vulvovaginales (CVV), y las candidiasis invasivas, como las candidemias. Las CVV son consideradas la segunda causa más común de vaginitis después de la vaginosis bacteriana.¹ Por otra parte, las candidiasis invasivas son consideradas infecciones fúngicas comúnmente asociadas al cuidado crítico y a la producción de biopelículas, y constituyen la tercera infección más común relacionada con la atención en salud;² tradicionalmente, la mayoría de estas infecciones se asocian con *Candida albicans*, la especie más común de hongos que genera infecciones oportunistas. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento significativo en las infecciones causadas por especies de *Candida no albicans* (CNA), llegando incluso, en algunas regiones, a presentarse aislamientos en más del 50 % de los casos, una tendencia que ha ido en aumento en los últimos años.³ Este cambio epidemiológico se ha asociado al uso de fármacos inmunosupresores, intervenciones invasivas que puedan alterar las barreras naturales del cuerpo,^{4,5} el uso de terapias antifúngicas inapropiadas, automedicadas o prolongadas, así como el abuso de antibióticos de amplio espectro, que pueden resultar en la selección de CNA resistentes a los antimicrobianos disponibles,⁶ las cuales deben ser revisadas de manera independiente, ya que cada *Candida no albicans* presenta características particulares que pueden cambiar el abordaje que se hace de estas infecciones.

Se han descrito 100 diferentes especies de *Candida no albicans*, de las cuales en este artículo nos enfocaremos en seis, como lo

son *Candida auris*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* y *Candida guilliermondii*, que en la actualidad han emergido como patógenos clínicamente muy relevantes, con patrones de resistencia fúngica robustos y otras características microbiológicas que plantean desafíos en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las candidiasis.⁴ La revisión de la literatura sobre las diferentes especies de CNA ha revelado dos tendencias principales. Por un lado, se han publicado estudios integrales que abordan estas especies de manera conjunta, considerando sus características generales. Sin embargo, estos estudios son relativamente antiguos, con más de 10 años de antigüedad. Por otro lado, se han publicado estudios más recientes que se centran en cada especie de *Candida* de manera independiente, enfocándose en enfermedades y especialidades específicas. Esto evidencia una fragmentación de la bibliografía disponible; es por ello que en este artículo se revisará la microbiología, epidemiología, patogenicidad, respuesta inmune y resistencia antifúngica descritas en el estado del arte de las CNA de relevancia clínica, en donde se recopile y se integre la importancia de conocer y entender a las CNA, basada en su elevado potencial de patogenicidad, su creciente resistencia a los tratamientos antifúngicos convencionales y la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas específicas.

CANDIDA GLABRATA

Microbiología

Candida glabrata es una levadura haploide asexual de relevancia médica, causante de candidiasis particularmente en pacientes críticamente enfermos, inmunodeprimidos y con neoplasias sólidas o hematológicas.⁷ Es un patógeno que coloniza las superficies epiteliales y puede ser parte de la microbiota normal sin especificidad de edad.⁸ *C. glabrata* crece únicamente en forma unicelular de

Tabla 1. Características microbiológicas de las *Candidas no albicans*.

Especie	Ploidía	Morfología celular	Tamaño de las levaduras	Biopelícula	Color de la colonia de agar Chrom
<i>Candida glabrata</i>	Haploide	Levadura	4 µm	+	Blanco, Rosado, Morado
<i>Candida tropicalis</i>	Haploide	Levadura con hifas y pseudohifas	5 µm	-	Azul oscuro, color crema
<i>Candida krusei</i>	Diploide	Levadura con pseudohifas	2.5 µm	+	Blanco
<i>Candida parapsilosis</i>	Haploide	Levadura con pseudohifas	4µm	+	Rosado, azul
<i>Candida auris</i>	Haploide	Levadura rara vez forma pseudohifas	5 µm	+	Rosadas, moradas, blancas
<i>Candida guilliermondii</i>	Diploide	Levadura con pseudohifas	5 µm	-	Crema

levadura o blastoconidia de 4 µm; las colonias en el agar CHROM pueden ser blancas, rosadas o moradas (Tabla 1). Históricamente se clasificó inicialmente en el género *Torulopsis* debido a que no forma pseudohifas. Sin embargo, en 1978 se determinó que esto no era un factor distintivo y confiable para las especies del género *Candida*, por lo que se propuso que *Torulopsis glabrata* podría clasificarse como una *Candida*.⁹

Epidemiología

C. glabrata es un patógeno de interés clínico por causar infecciones mucocutáneas y alrededor del 15% de todas las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a candidiasis.¹⁰ En un estudio con mujeres en seguimiento por CVV, *C. glabrata* fue la segunda especie más frecuentemente identificada en el cultivo fúngico en un 28,4 % de los casos, después de *C. albicans* en el 69,8%.¹ En las candidiasis invasivas, la frecuencia de aislamientos de esta especie patógena puede variar dependiendo de la ubicación geográfica. En Europa y en Norteamérica fue la principal especie de CNA causante de candidemia en los más de 200 estudios analizados hasta el 2018;⁴ en EE.UU. las CNA representan 2/3 de todos los casos, con un aumento específico de *C. glabrata*.¹¹ Su incidencia varía con la edad, siendo mayor en adultos en comparación con los niños y mucho menor en neonatos.¹² En Colombia el aislamiento de esta especie no es común, correspondiendo a <5% de los casos reportados en la literatura;^{13,14} sin embargo, un estudio en pacientes oncológicos de la ciudad de Barranquilla con candidiasis oral reportó que *C. glabrata* fue la segunda especie más común en ser aislada.¹⁵

Patogenicidad

En el proceso de infección de *C. glabrata* se deben resaltar las adhesinas como factores de patogenicidad. Los genes para las adhesinas epiteliales (EPA) de las candidas hacen parte de una gran familia de al menos 23 genes 1617, siendo las adhesinas más importantes EPA1, EPA6 y EPA7 (Figura 1H), las cuales poseen sitios de unión para residuos terminales de galactosa unidos a proteínas de superficie en las células del hospedero.¹⁸ Estudios *in vitro* han evidenciado que la adherencia es principalmente mediada por la lectina mayor EPA1, mientras que las otras adhesinas se expresan en menor nivel.¹⁶ Por otro lado, las adhesinas EPA6 y EPA7 se han visto asociadas a la formación de biopelículas (Figura 1G).¹⁹ Se conoce que la regulación transcripcional de los genes para EPA es controlada por factores locales del hospedero, como los niveles de ácido nicotínico. *C. glabrata* no presenta la mayoría de los genes para la vía de síntesis de ácido nicotínico (NAD⁺); por tanto, requiere absorber todos los precursores del NAD⁺ del entorno del hospedero mediante los transportadores TNA1, TNR1 y TNR2.²⁰ Una vez *C. glabrata* ha invadido el tejido del hospedero, hay factores de patogenicidad que permiten su adaptación al medio y el crecimiento, como la familia de

proteínas ACE2 (Figura 1I), factores de transcripción asociados con la expresión de genes implicados en la separación celular, considerados como factores de hipervirulencia. Las delecciones en laboratorio de este gen se asocian con la aparición de defectos en la separación celular, resultando en el crecimiento de pseudohifas, aglutinación celular e invasión detectable del agar en cultivo.²¹

Se ha reportado que, ante estímulos estresantes como las altas temperaturas y un pH ácido, aumenta la expresión de factores de transcripción codificados por los genes TEC1 y STE12. Estos estimulan la cascada de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), que genera una respuesta adaptativa, resultando en la formación de biopelículas, el aumento del crecimiento y la filamentación, que facilitan la supervivencia en microambientes con mayor acidez. Esto permite la colonización del tejido y la posibilidad de generar una infección.²²

C. glabrata puede evadir la respuesta inmune del hospedero por medio de varios mecanismos. La producción de moléculas antioxidantes es considerada como un factor de patogenicidad que favorece la evasión de la respuesta inmune, en particular la eliminación a cargo del fagolisosoma (Figura 1J).²³ Uno de estos mecanismos es la producción de pigmentos derivados del indol, como el indol-3-aldehído,²⁴ que poseen propiedades antioxidantes que permiten contrarrestar el daño por las especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas por células del sistema inmune del huésped.²⁵ El aminoácido triptófano es necesario como fuente de nitrógeno para la producción de estos pigmentos, los cuales son similares en composición química a los pigmentos producidos por la levadura *Malassezia furfur*,²⁴ pero distintos a los producidos por otros hongos patógenos en la vía de síntesis de la melanina.²⁶ La producción de pigmentos en *C. glabrata* por la vía de Ehrlich ocurre mediante reacciones de transaminación catalizadas por aminotransferasas aromáticas, y la delección del gen ARO8, que codifica la aminotransferasa aromática ARO8, conduce a una reducción de la pigmentación.²⁷ También se ha reportado que las especies de *C. glabrata* que prescinden del gen CTA1, que codifica para la catalasa, son hipersensibles al peróxido de hidrógeno (H₂O₂), lo cual confirma la importancia de la producción de antioxidantes en el proceso patológico de este hongo.²⁸ En general, la síntesis de antioxidantes de la levadura disminuye el daño ocasionado por los ROS, cuya producción es desencadenada por la adhesión del hongo.²⁹

Respuesta inmune

Las células fagocíticas de la respuesta inmune innata, como los macrófagos, las células dendríticas y los neutrófilos, actúan en el reconocimiento y en la eliminación de los patógenos fúngicos (Figura 2A). Una vez reconocido, el hongo es rápidamente fagocitado y entra en la vía fagocítica, que es un ambiente extremadamente hostil para estos microorganismos. Durante la biogénesis del fa-

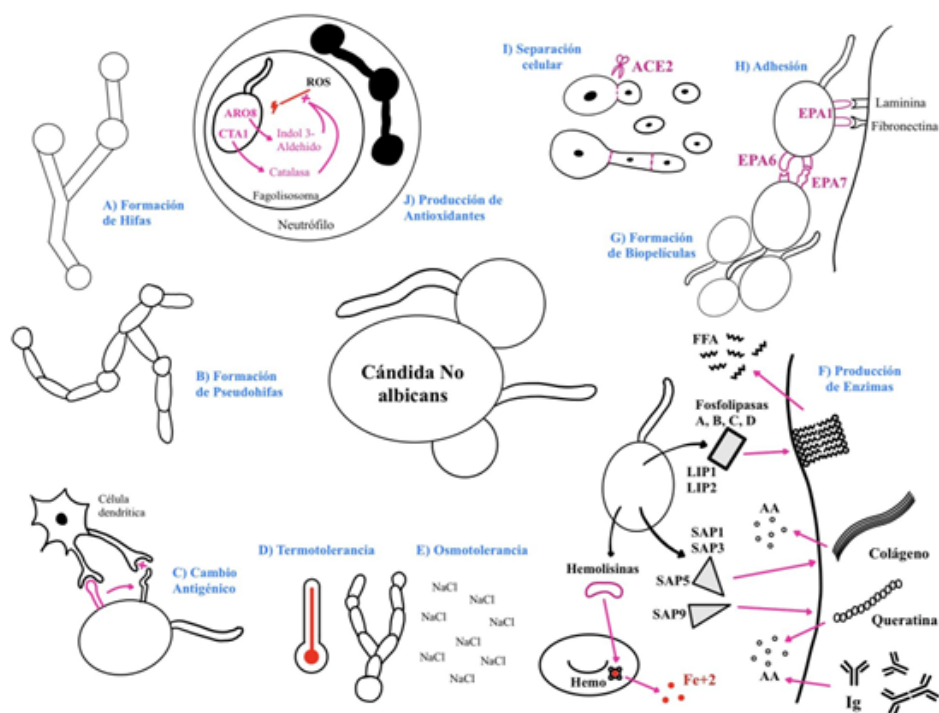


Figura 1. Estructuras y Patogenicidad las CNA. A. La formación de hifas. B. La formación de pseudohifas es un cambio morfológico que permite la supervivencia. C. El cambio antigénico permite que las células presentadoras de antígenos no reconozcan las proteínas inmunogénicas. D. La Termotolerancia permite que sobrevivan a altas temperaturas. E. La Osmotolerancia que permite adaptarse a ambientes altos en solutos. F. La producción de enzimas como las Lipasas LIP 1 y LIP2, y Fosfolipasas A, B, C y D favorecen la degradación de componentes lipídicos en la membrana celular hospedera y liberación de ácidos grasos libres. Las proteasas secretadas como la SAP1, 3, 5 y 9 degradan proteínas de matriz como el Colágeno y la Queratina, así como proteínas antimicrobianas como las Inmunoglobulinas (Ig). Las hemolisinas favorecen la obtención de hierro ferroso a partir de los eritrocitos. G. La formación de biopeículas es favorecida por la expresión de las adhesinas EPA6 y EPA7. H. Adhesión mediada por la adhesina EPA1 a componentes de matriz como la Laminina y la Fibronectina. I. Las proteínas ACE2 participan en los procesos de separación celular, su ausencia resulta en el acúmulo celular. J. La producción de antioxidantes: el gen ARO8 codifica para el Indol 3-Aldehído y el gen CTA1 para la catalasa, el aumento de expresión de estos genes disminuye la producción de ROS y el daño que generan a la levadura.

gosoma son transportados a este orgánulo ROS, especies reactivas de nitrógeno y péptidos antimicrobianos; dentro del fagolisosoma también se activan las hidrolasas ácidas y proteasas lisosomales, como la cathepsina D (Figura 2B). La acción combinada de todos estos factores normalmente es suficiente para eliminar la mayoría de los microorganismos fagocitados.³⁰

La respuesta inmune también implica la activación de las células dendríticas (DC) y otras células presentadoras de antígenos, que integran la respuesta inmune innata con la adaptativa; además, se consideran las mejores células presentadoras de antígenos. Las DC infectadas por *C. glabrata* expresan marcadores de activación, como CD83; moléculas coestimuladoras, como CD80, CD86, CD54, CD58 y CD40; y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad MHC I y MHC II.³¹ También producen IL-12, que provoca la activación indirecta de las células NK sanguíneas,

cuya función es más pronunciada que en las infecciones por *C. albicans* (Figura 2C).³²

Las células fagocíticas también modulan la respuesta inmunitaria al presentar antígenos, secretar citoquinas y quimioquinas pro y antiinflamatorias, aumentando el reclutamiento de células inmunitarias al sitio de la infección y activando células de la inmunidad adaptativa. Los linfocitos T CD4⁺ son cruciales en la respuesta inmune adaptativa contra *C. glabrata*. Estas células reconocen antígenos específicos del hongo y, una vez se activan, pueden diferenciarse a los perfiles Th1, Th2, Th17 y T reguladores, según las citoquinas y factores de transcripción regulados (Figura 2E). Los linfocitos T CD8⁺ activados también son muy importantes para reconocer y eliminar las células que han sido invadidas por el hongo, contribuyendo así a la resolución de la infección (Figura 2D).³³

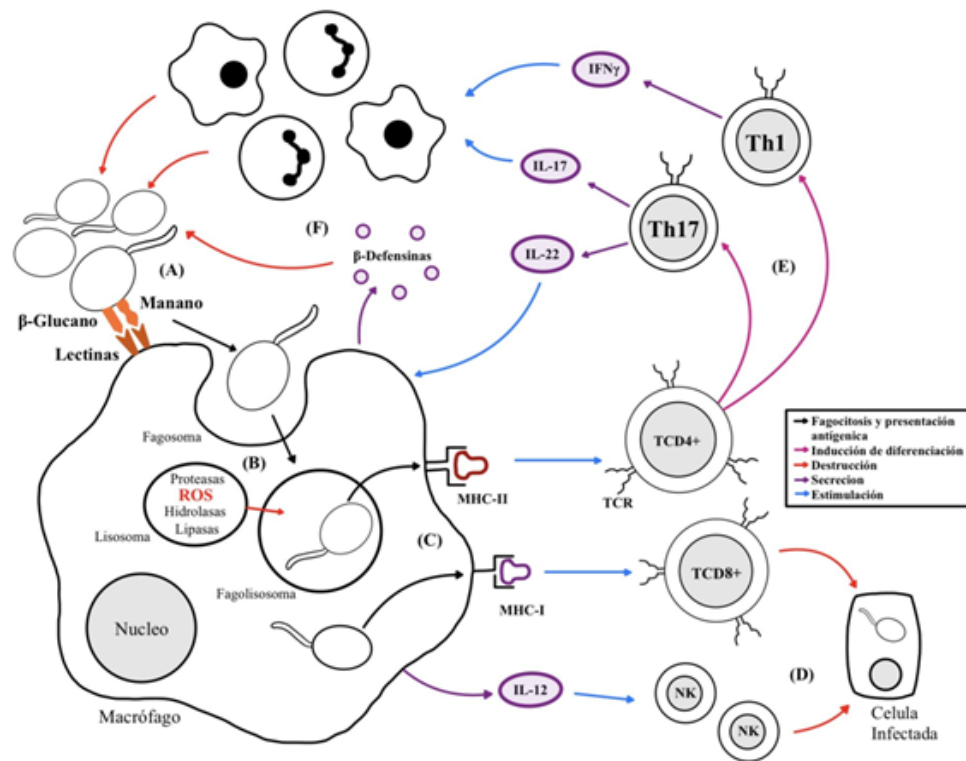


Figura 2. Respuesta inmune desencadenada por las CNA. A. El reconocimiento de los PAMPs de las CNA como el β -Glucano y el manano por los PRRs en los macrófagos, principalmente las lectinas. Esto desencadena la fagocitosis de la levadura. B. Una vez se forma el fagosoma, se fusiona con el lisosoma formando el fagolisosoma en el que diferentes enzimas junto a los ROS degradan el contenido de la vesícula. C. Presentación de antígenos por medio del MHC de clase II a partir de productos derivados del procesamiento lisosomal de las CNA. También se presentan antígenos producto de la degradación citoplasmática en células infectadas a través del MHC de clase I. D. El MHC-I activa los linfocitos TCD8+ citotóxico que eliminan las células infectadas. Las células presentadoras de antígenos sintetizan IL-12 la cual estimula la acción de las células NK también con efectos citotóxicos. E. El MHC-II activa los linfocitos TCD4+ que inducen la diferenciación en los perfiles Th1 y Th17. F. El perfil Th1 produce IFN γ que estimula la función de las células fagocíticas. El perfil Th17 producen IL-17 que estimula a las células fagocíticas, y produce IL-22 que induce la síntesis de β -Defensinas para la eliminación del hongo.

C. glabrata puede acceder al torrente sanguíneo y diseminarse a diferentes órganos en pacientes susceptibles, lo que, junto con las estrategias que ha desarrollado para eludir la respuesta inmune del hospedero, favorece la capacidad para generar enfermedades sistémicas.³³ Se ha encontrado que *C. glabrata* induce una alta expresión de IFN- β y activación de la vía de IFN-I, que promueven la persistencia de *C. glabrata* en los tejidos, lo cual sugiere que el IFN-I dificulta la eliminación de *C. glabrata*, aumentando la carga micótica y la severidad de la patología.³⁴ Esta cándida es conocida por su habilidad para minimizar la secreción de citoquinas y así suprimir las respuestas inflamatorias, contribuyendo a su capacidad de evadir el sistema inmunológico.³⁵

Resistencia antifúngica

En estudios *in vitro* en *C. glabrata* han reportado una alta tasa

de resistencia antifúngica, principalmente a terbinafina (96,40%), voriconazol (32%), fluconazol (26,4%) e itraconazol (17,4%), mientras que la resistencia a otros antifúngicos, como la 5-FU, la caspofungina y la anfotericina B, es baja.¹

Las especies de CNA generalmente se asocian con mayor resistencia a los azoles.³⁶ En el caso de *C. glabrata*, presenta una baja susceptibilidad intrínseca a estos antimicóticos, entre los que se encuentran imidazoles como el miconazol o los triazoles como el fluconazol y el voriconazol. Los genes ERG, relacionados con la síntesis de la enzima lanosterol 14 α -desmetilasa (necesaria en la vía de síntesis del ergosterol), son los principales factores implicados en el desarrollo de la resistencia a los azoles en esta especie, entre los que se encuentran ERG1, ERG3, ERG6, ERG7, ERG9 y ERG11. Este último gen se ha asociado con el aumento de la síntesis de ergosterol posterior al efecto de los azoles en la

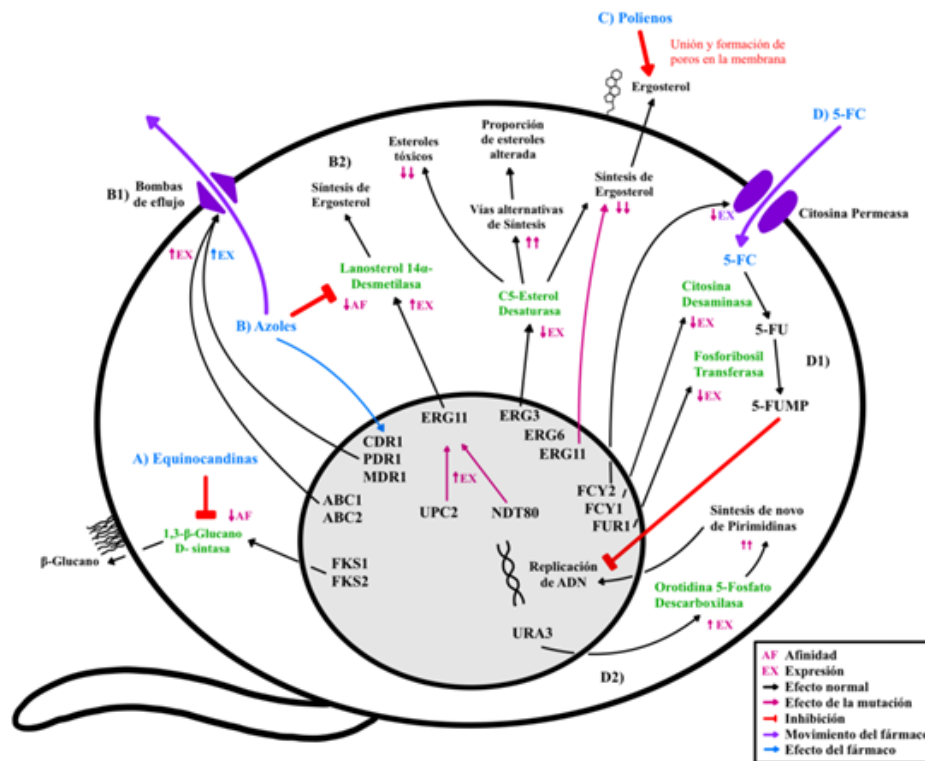


Figura 3. Mecanismos de resistencia antifúngica. A. Las mutaciones en los genes FKS1 y FKS2 disminuyen la afinidad de la 1-3 β -glucano D-sintasa por las Equinocandinas. B1. Los azoles aumentan la expresión de los genes CDR1, PDR1 Y MDR1 que codifican para bombas de eflujo. Mutaciones en los genes ABC1 y ABC2 aumentan la síntesis de otro tipo de bombas de eflujo que también aumentan la expulsión del fármaco de la célula. B2. Mutaciones en el gen ERG11 disminuyen la afinidad de la Lanosterol 14 α -Desmetilasa por los Azoles. Mutaciones en los genes UPC2 y NDT80 aumentan la expresión del gen ERG11 que aumenta la expresión de la Lanosterol 14 α -Desmetilasa. Ambos mecanismos ayudan a mantener la síntesis de ergosterol. C. Las mutaciones en el gen ERG6 disminuyen la expresión de la C5-Esterol desaturasa, lo que estimula vías alternativas de síntesis de esteroides. Uno de estos efectos es la disminución de la síntesis de esteroides tóxicos lo cual favorece la supervivencia de la levadura. Esto se complementa con las mutaciones del gen ERG11 que disminuyen la síntesis de ergosterol, que junto a la estimulación de vías alternativas, se altera la proporción de los esteroides en la membrana fúngica, llevando a la disminución del sitio diana de los Polienos. D1. La 5-Flucitosina ingresa a la célula por la citosina permeasa (gen FCY2), y es metabolizada en 5-Fluorouracilo (5-FU) por la citosina desaminasa (gen FCY1) y luego a 5-fluorouridina monofosfato (5-FUMP) por la Fosforibosil transferasa (gen FUR1) para poder interferir con la síntesis del ADN. Mutaciones en los anteriores genes disminuyen la expresión de las proteínas y por ende la acción de la 5-FC. D2. Mutaciones en el gen URA3 aumentan la expresión de la Orotidina 5-fosfato descarboxilasa, necesaria para la síntesis de novo de pirimidinas, cuya acumulación impide el efecto de la 5-FC.

membrana celular fúngica (Figura 3-B2).³⁷ Otros mecanismos implicados en la resistencia a azoles son la reducción en la afinidad de la enzima lanosterol 14 α -desmetilasa o el aumento de la expresión de los genes CDR1 y PDR1, que han sido asociados a multiresistencia por medio de la síntesis de bombas de eflujo, inducidas por la exposición a estos antifúngicos (Figura 3B1).³⁸

Las equinocandinas son fármacos de primera línea para el manejo de las candidiasis invasivas por *C. glabrata*; sin embargo, en EE. UU. se ha reportado resistencia a estos grupos farmacológicos entre el 6-12% de los aislados. También se ha presentado resis-

tencia cruzada con estos fármacos y los azoles en 1/3 de estos casos.³⁹ La resistencia se ha asociado con la sustitución F659V en la proteína FKS2.⁴⁰ En cepas de *C. glabrata* resistentes tanto a azoles como a equinocandinas, se han encontrado mutaciones en los genes FKS1 y FKS2, que codifican para el complejo enzimático de la 1,3- β -D-glucano sintasa encargada de la síntesis de β -glucano, uno de los componentes de la pared fúngica (Figura 3A). Estos cambios resultan en una elevada concentración mínima inhibitoria (CMI) y el fracaso terapéutico.³⁹ La resistencia a los polienos, como la anfotericina B (AMB), también se ha relacionado con mutaciones sin sentido en los genes ERG, especialmente

en ERG3 y ERG6, lo cual lleva a niveles bajos de ergosterol en la membrana y la consecuente resistencia a AMB (Figura 2-C).⁴¹ Por otra parte, la resistencia al 5-FC puede presentarse por la inactivación de proteínas relacionadas con la biotransformación de este antimicótico dentro de la célula fúngica, como son el transportador citosina permeasa (CaFcy2p), que importa la 5-FC; la citosina desaminasa (CaFcy1p), que desamina y convierte el 5-FC en 5-FU; y la fosforribosil transferasa (CaFur1p), que convierte el 5-FU a 5-FUMP (Figura 3D1).⁴²

CANDIDA TROPICALIS

Microbiología

C. tropicalis es una levadura oportunista común en el medio ambiente, que además puede ser un microorganismo comensal en humanos. Al ser parte de la microbiota normal, su relación con el hospedero varía de levadura saprófita a agente patógeno.⁴³ Este hongo crece formando estructuras similares a las clamidoconidias, pero con paredes más delgadas que las blastoconidias; en las levaduras estas estructuras son necesarias para la reproducción asexual por medio de blastoconidiogénesis. Estas levaduras tienen forma de pequeñas células redondas de un tamaño de 5 µm, que se pueden alargar para formar pseudohifas;⁴⁴ además, *C. tropicalis* produce blastosporas de forma ovalada e hifas verdaderas (Tabla 1). Las colonias en cultivos suelen ser de color crema con un borde ligeramente micelial.⁴⁵ Hay un número limitado de estudios que describen la morfología de las células fúngicas y las manifestaciones histopatológicas asociadas con las infecciones causadas por *C. tropicalis*. En varios casos, la manifestación histopatológica se ha descrito solo en términos generales.⁴⁶

Epidemiología

C. tropicalis es la segunda especie más aislada de CNA en pacientes con CVV,¹ aunque su incidencia en diferentes tipos de candidiasis varía según la ubicación geográfica. En Asia es la especie más aislada en pacientes hospitalizados y en UCI;⁴ en India y China es la principal CNA aislada en muestras de hemocultivos, de orina de pacientes con catéter urinario y flujo vaginal,^{47,48} y en Pakistán ocupa el tercer puesto en hemocultivos.⁴⁹ En Colombia se ha reportado como la tercera especie de CNA en hemocultivos¹³ y en pacientes oncológicos que desarrollaron candidiasis mucocutánea oral,¹⁵ y la segunda especie en infecciones nosocomiales, incluyendo candidiasis invasivas e infecciones del tracto urinario.¹⁴

Patogenicidad

La patogenicidad de *C. tropicalis* está mediada por varios factores, entre los que se destaca la producción de enzimas hidrolíticas como proteasas, fosfolipasas y hemolisinas. También tiene gran

capacidad de adherencia (Figura 1H) y formación de biopelículas en el tejido del hospedero, así como en dispositivos biomédicos (Figura 1G). Además, posee mecanismos para evadir las defensas del huésped, como el dimorfismo y la capacidad para formar hifas, que facilitan la invasión tisular (Figura 1A).⁵⁰

La actividad proteolítica en el tejido infectado está mediada por las enzimas aspartil-proteasas secretadas (SAP), como la SAP5 y SAP9. Estas proteínas están involucradas en la adherencia tisular, el daño tisular, la degradación de proteínas de la barrera epitelial y de mucosas, como el colágeno y la queratina, que favorecen el aporte nutricional para el crecimiento del hongo.⁵¹ Por otro lado, las proteasas pueden afectar la respuesta celular y las funciones humores del sistema inmune por medio de la degradación de inmunoglobulinas y factores del sistema del complemento.⁵² Mientras que las fosfolipasas extracelulares desempeñan un papel importante en la degradación de membranas celulares y la obtención de nutrientes. También factores hemolíticos permiten que la levadura adquiera micronutrientes como el hierro a partir de la destrucción de los eritrocitos circulantes (Figura 1F).⁵³

Respuesta inmune

Como en otras infecciones por CNA, el primer paso para iniciar la respuesta inmune es el reconocimiento de componentes de la pared celular, que contienen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (PRR) ubicados principalmente en la superficie celular de las células inmunes. Los PAMPs de la pared celular más comunes de las especies de CNA son la quitina, los β-1,3-glucanos, los β-1,6-glucanos y los mananos, y en especial el fosfomano para *C. tropicalis* (Figura 2A).⁵⁴ A pesar de contener componentes muy inmunogénicos, no en todos los tejidos se activa la respuesta inmune antifúngica; así, *C. tropicalis* puede colonizar el tracto gastrointestinal y hasta la fecha sigue siendo incierto el papel mutuo de los factores microbianos y otros factores predisponentes del huésped que permiten esta interacción sin desencadenar una respuesta inmune.⁵⁵

Los neutrófilos son la primera línea de defensa contra esta especie, la cual tiene una alta susceptibilidad al daño generado por la acción de estas células fagocíticas.⁵⁶ Las infecciones por esta levadura requieren la evasión del sistema inmune para poder lograr su diseminación;⁹ por esto, generalmente se asocian a pacientes inmunocomprometidos, con tumores malignos. Se han reportado candidiasis invasivas con mayor frecuencia en pacientes neutropénicos que reciben tratamiento para leucemia aguda o trasplantes de médula ósea.⁵⁷ También se sabe que los neutrófilos y los monocitos que carecen de mieloperoxidasa o de la capacidad de generar peróxido de hidrógeno o anión superóxido no son capaces de destruir eficazmente estos microorganismos.⁴³ En piel, los queratinocitos epidérmicos desempeñan un papel im-

portante en la respuesta inmune cutánea, mediante la producción de citoquinas y quimioquinas, incluida la proteína 10 (IP-10), inducible por interferón gamma (IFN- γ). Se ha demostrado que *C. tropicalis* disminuye la expresión de IP-10 al incrementar los niveles de prostaglandina E2, lo cual interfiere con la amplificación temprana de la respuesta inmune.⁵⁸

Según observaciones clínicas y estudios experimentales sobre candidiasis en mucosas, la respuesta inmune adaptativa mediada por linfocitos T CD4+ y T CD8+ es el principal mecanismo de defensa del hospedero contra *C. tropicalis* (Figura 2C y D).⁵⁹ Los linfocitos T son importantes en la respuesta local; por esto se considera que la disminución del recuento de linfocitos T CD4+ es un factor que aumenta el riesgo de candidiasis vaginal en mujeres infectadas por el VIH. Algunos productos metabólicos, como las aflatoxinas o endoglucanasas, que probablemente se producen en mayor cantidad en un huésped con deficiencia de células T, podrían ser muy citotóxicos y ocasionar interacciones sinérgicas con las células huésped, que terminarían en desenlaces desfavorables para los pacientes inmunocomprometidos.⁴⁶ En lo que respecta a la respuesta mediada por linfocitos B, la deficiencia de estas células no respalda una mayor susceptibilidad a la infección por *C. tropicalis*.⁶⁰

Resistencia antifúngica

C. tropicalis ha desarrollado resistencia a los azoles y en especial al fluconazol, al presentar mutaciones en el gen ERG11 que codifica para la enzima 14 α -desmetilasa.⁶¹ Se han descrito mutaciones de cambio de sentido que conducen a producir una enzima con afinidad disminuida por los azoles. Por otro lado, la sobreexpresión del gen que codifica para el factor de transcripción UPC2 se ha relacionado con mutaciones de ganancia de la expresión génica, que generan una mayor producción de la 14 α -desmetilasa y así reducen el efecto del antifúngico por sobreproducción del sitio diana (Figura 3B2).⁶² También se ha descrito que la sobreexpresión de los genes MDR1 y CDR1, que codifican para bombas de eflujo de la familia de superfacilitadores mayores (MFS) y transportadores asociados a ATP (ABC), respectivamente, disminuyen las concentraciones del fármaco dentro de la célula, impidiendo su efecto terapéutico (Figura 3B1).⁶³

Mutaciones de cambio de sentido o con pérdida de la función en el gen ERG3, que codifica para la enzima C5-esterol desaturasa, encargada de transformar compuestos 14 α -metilados en esteroides tóxicos, se han asociado con disminución en la acumulación de dichos compuestos tóxicos y, por ende, favorecen la supervivencia de la célula.⁶⁴ Los polienos, y en especial la AMB, que es el único antifúngico de este grupo utilizado para el tratamiento de infecciones sistémicas,⁶¹ han mostrado resistencia cruzada con los azoles, debido a mecanismos que involucran alteraciones en los genes ERG3 y ERG11;⁶⁵ el primer gen está implicado en vías

alternativas para producir compuestos diferentes al ergosterol y así alterar la composición de esteroides de la membrana celular, y el segundo gen se ha relacionado con disminución en la cantidad de esteroides en la membrana; lo anterior impide la función de los polienos en la formación de poros en la membrana fúngica⁶⁶ (Figura 3-C).

Con respecto a las equinocandinas, en *C. tropicalis* se han reportado mutaciones del gen FKS1, que codifica para la 1,3- β -D-glucano sintasa; las mutaciones en la región HS1 de la proteína se han asociado con una menor afinidad por las equinocandinas⁶⁷ (Figura 3A).

Los reportes de resistencia a 5-FC en esta especie son poco frecuentes, teniendo en cuenta que no es la primera opción de tratamiento para infecciones por *Candida*. En un estudio que reportó resistencia a 5-FC se encontró una mutación sin sentido en el gen URA3, que codifica para la enzima orotidina 5-fosfato descarboxilasa, relacionada con la vía de biosíntesis de las pirimidinas (Figura 3D2). Esta enzima es necesaria para la síntesis de novo de pirimidinas y se ha relacionado con la resistencia a 5-FC por una sobreproducción de uridina-monofosfato (UMP), un metabolito intermediario en la síntesis de pirimidinas.⁶⁸

CANDIDA KRUSEI

Microbiología

C. krusei es un hongo diploide sexual (*Pichia kudriavzevii*), patógeno emergente poco estudiado a pesar de su alta tasa de mortalidad (40-59%), especialmente en pacientes con neutropenia y neoplasias malignas hematológicas. Es considerado parte de la microbiota transitoria en la mucosa orofaríngea de individuos sanos.⁶⁹ *C. krusei* puede tener la forma de levadura cilíndrica de hasta 2.5 μ m de longitud, que se alargan para formar pseudohifas (Tabla 1). *C. krusei* presenta termodimorfismo, produciendo hifas cuando crece a 37°C, y blastoconidia y pseudohifas cuando se incuba a temperaturas más bajas. Además, tiene la capacidad de formar biopelículas.⁴⁴

Epidemiología

C. krusei es la cuarta especie más comúnmente aislada de CNA; no obstante, es la especie predominante en pacientes con malignidades sanguíneas o que reciben profilaxis prolongada con azoles como el fluconazol.⁷⁰ La distribución de esta especie es mundial, reportándose mayor incidencia de infecciones en Norteamérica y en Europa.⁷¹ En Colombia no es frecuente su aislamiento; representa <3% de los reportes estudiados de candidiasis invasivas,^{13,14} a excepción de los aislamientos de candidiasis mucocutáneas en cavidad oral de pacientes oncológicos, siendo la cuarta especie más común con un 13% de los casos.¹⁵

Patogenicidad

Una de las características que presenta esta especie es su capacidad de dimorfismo, que permite alternar entre la forma de levadura y la forma de pseudohifa. Esta última le confiere la capacidad colonizadora e invasiva de los tejidos del hospedero,⁷² que puede verse favorecida por la producción y liberación de fosfolipasas y proteasas. Se han descrito varios tipos de fosfolipasas (A, B, C y D, según el tipo de enlace éster que hidrolizan) y proteasas que degradan moléculas del hospedero como la IgA, el colágeno o la queratina⁷³ (Figura 1F). Otra de las capacidades que permite a *C. krusei* adaptarse a ambientes hostiles es el cambio fenotípico, mediante la modificación tanto de antígenos de la superficie celular como de macromoléculas estructurales, como proteínas, lípidos y carbohidratos⁷⁴ (Figura 1C). Las colonias de esta CNA adquieren una apariencia arrugada y micelar que les confiere una mayor capacidad de adherencia. Se ha encontrado que *C. krusei* es más lipofílica que otras especies de *Candida*, lo cual puede relacionarse con su capacidad para adherirse a las superficies celulares.⁷⁵

Respuesta inmune

Al igual que con otras especies de *Candida*, la respuesta inmune para *C. krusei* requiere el reconocimiento por componentes de la inmunidad innata del huésped para establecer una respuesta inicial contra la infección.⁷⁶ Los PAMPs de la pared celular, principalmente β -glucanos, generan la activación del sistema inmunitario al interactuar con los PRRs, principalmente los receptores de lectina tipo C, en especial el receptor delectina-1, que ha mostrado una alta expresión en la respuesta contra esta especie⁷⁷ (Figura 2A), y en menor medida otros receptores tipo Toll, tipo NOD y tipo RIG-1.⁷⁸ Los factores humorales también contribuyen a la respuesta inmune innata, mediada por péptidos con propiedades antifúngicas, tales como la β -defensina 2 humana (Figura 2F), producida por células epiteliales, y las α -defensinas sintetizadas por los leucocitos circulantes.⁷⁹

Las DC pueden migrar a los ganglios linfáticos y presentar los antígenos fúngicos a los linfocitos T ayudadores, induciendo la diferenciación a perfiles específicos. El perfil Th17 tiene un papel importante en las defensas de la mucosa del huésped contra las candidas (Figura 2E), al producir interleucina-17 (IL-17), que recluta y activa neutrófilos, e IL-22, que induce la secreción de β -defensinas. El interferón- γ (IFN γ) derivado de células Th1 activa fuertemente las células fagocíticas.⁷⁸ A pesar de que *C. krusei* es fagocitada por los macrófagos, puede desarrollar una filamentosidad que induce defectos en la maduración del fagolisosoma, impidiendo su eliminación.⁸⁰ La transferencia de la levadura y la fusión entre macrófagos infectados terminan resultando en la evasión de la respuesta inmunológica del hospedero.⁷⁷ En términos generales, los neutrófilos, monocitos y macrófagos son las

principales células inmunitarias responsables de la defensa del huésped contra la candidiasis sistémica, mientras que los linfocitos Th1, Th17 y las células linfoides innatas son las principales responsables de la protección contra las infecciones por *Candida* en las superficies mucosas.⁷⁸

Resistencia antifúngica

C. krusei es una levadura potencialmente multirresistente debido a su resistencia intrínseca al fluconazol (más del 97% de los aislamientos muestran resistencia).⁸¹ Los principales mecanismos asociados a esta resistencia son: la reducción en la sensibilidad de la 14 α -desmetilasa a la inhibición por los azoles, producto de mutaciones en el gen ERG11 (Figura 3-B2),⁸² y la disminución en la concentración intracelular del fármaco, producto de la expresión aumentada de bombas de eflujo codificadas por los genes ABC. Como se mencionó previamente, estos genes codifican para una familia de transportadores dependientes de ATP, cuya sobreexpresión lleva a la expulsión de los azoles y, por ende, a la resistencia farmacológica (Figura 3-B1).⁸³ Para el fluconazol, la resistencia intrínseca es explicada por el gen ERG11 junto con la expresión constitutiva del gen ABC1. Para el caso del itraconazol, se ha reportado que la sobreexpresión de ambos genes, ERG11 y otro miembro de la familia ABC, como el ABC2, está involucrada con esta resistencia.⁸⁴ De igual forma, la sobreexpresión de ERG11 y ABC1 también se ha asociado con una resistencia estable a voriconazol.⁸⁵

Con respecto a los polienos, la resistencia a AMB es poco común en esta especie. Al tener como blanco el ergosterol en la membrana, una molécula clave para la estabilidad de la membrana plasmática de los hongos, cualquier alteración de este componente puede comprometer la viabilidad fúngica.⁸⁶ Se han reportado valores altos de concentración inhibitoria mínima asociados a la inactivación del gen ERG3, lo cual tiene como resultado una disminución de la cantidad de ergosterol en la membrana y, por ende, del blanco farmacológico de los polienos (Figura 3C).⁸⁷ Aunque infrecuente, la resistencia a equinocandinas en esta especie ha sido reportada. Esta se asocia a mutaciones puntuales en los genes FKS1 y FKS2, que disminuyen la afinidad por las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina) en la enzima β -1,3-D-glucano sintasa (Figura 3-A).⁸⁸ Dependiendo del lugar afectado por la mutación puntual, el cambio de aminoácido y de la especie involucrada, será el grado de resistencia asociado y los valores de CIM alcanzados.⁸⁹

CANDIDA PARAPSILOSIS

Microbiología

C. parapsilosis es una levadura asexual que puede formar pseudohifas ramificadas, cortas, en un delicado patrón arbóreo

y blastoconidias anchas y alargadas, con tamaño de 4 μm 90 (Tabla 1). Esta levadura es responsable del 20-30% de todas las infecciones por hongos relacionadas con el uso de catéteres y otros dispositivos médicos.⁹¹ *C. parapsilosis* ha sido reclasificada taxonómicamente como un complejo fúngico formado por tres especies genotípicamente distinguibles: *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*, lo que refleja la gran heterogeneidad de cepas aisladas tanto a nivel bioquímico como genético. Dentro del complejo, *C. parapsilosis sensu stricto* representa la especie más predominante en aislamientos clínicos.⁹²

Epidemiología

Las infecciones por *C. parapsilosis* son más frecuentes en Asia oriental y en Latinoamérica. En India y China fue reportada como la segunda especie más común de CNA,^{47,48} y en Pakistán fue la especie más aislada en candidemias, región donde las CNA fueron responsables de más del 90% de los casos.⁴⁹ En Latinoamérica, las especies predominantes en el desarrollo de candidemias fueron *C. albicans* (37,6%) y *C. parapsilosis* (26,5%);⁹³ por otro lado, en las infecciones adquiridas en UCI, esta especie fue la más aislada.⁴ En Colombia, *C. parapsilosis* fue la tercera especie de *Candida* implicada en infecciones asociadas a la atención en salud, incluyendo candidiasis invasivas e infecciones del tracto urinario,¹⁴ y la segunda especie más aislada en hemocultivos de pacientes con candidemia.¹³

Patogenicidad

C. parapsilosis es una especie reconocida por su capacidad para generar infecciones sistémicas a partir de la colonización de dispositivos médicos como catéteres o dispositivos usados en la nutrición parenteral.⁹⁴ Diferentes proteínas de membrana, como glucoproteínas similares a aglutininas, se unen a las proteínas de matriz extracelular del hospedero, como la fibronectina y la laminina.⁹⁵ Otras proteínas relacionadas con el metabolismo de la glucosa, como la fosfoglicerato quinasa y la enolasa-1, se han reportado como necesarias para la adhesión a materiales hechos de silicona.⁹⁶ La adherencia a superficies biológicas y no biológicas permite la proliferación del hongo, lo cual conduce a la formación de biopelículas, iniciando con la formación de una monocapa que, junto con los cambios en la morfología y la formación de pseudohifas, da comienzo al desarrollo de múltiples capas del hongo⁹⁷ (Figura 1G). La secreción de sustancias como factores de matriz extracelular, en su mayoría carbohidratos extracelulares, provee estabilidad a toda la estructura de la biopelícula⁹⁸, brindándole protección contra la respuesta inmune y los agentes antifúngicos administrados.⁹⁹

La formación de pseudohifas se considera una respuesta del hongo ante condiciones adversas en el microambiente del hospedero (Figura 1B). Este proceso involucra diferentes cambios en la

estructura de la membrana celular de la levadura, incluyendo el cambio en las proteínas de membrana, como las adhesinas. Este cambio de morfología se relaciona con una mayor resistencia a la eliminación por macrófagos tisulares y un mayor nivel de daño al tejido invadido.¹⁰⁰ Se han descrito varios factores de transcripción que regulan el crecimiento filamentoso de esta especie, como son UME6, CPH2 y CZF1, que estimulan el cambio de morfología,¹⁰¹ así como el factor EFG1, que inhibe dicho crecimiento.¹⁰²

Para facilitar la invasión tisular, *C. parapsilosis* produce enzimas hidrolíticas, principalmente aspartil proteasas y lipasas, que permiten degradar diferentes componentes de la barrera física del hospedero (Figura 1F). Las proteasas son en su mayoría codificadas por los genes SAP1-SAP3, que además de favorecer la entrada del hongo, también juegan un rol en la evasión del sistema inmune, degradando proteínas antimicrobianas como las defensinas, las histatinas y componentes de la respuesta inmune humoral.¹⁰³ Las lipasas, principalmente codificadas por los genes LIP1 y LIP2,¹⁰⁴ también contribuyen en la degradación de lípidos para obtención de nutrientes y favorecen la adhesión y formación de biopelículas en superficies hidrófobas del hospedero. Debe resaltarse que la degradación por ambos tipos de enzimas genera una gran disponibilidad de nutrientes, produciendo un microambiente que favorece la proliferación.¹⁰⁰

Respuesta inmune

En el caso de *C. parapsilosis*, los PAMPs como el manano, un polímero de manosa asociado covalentemente con proteínas en la capa más externa de la pared fúngica, es considerado el principal determinante antigénico de la especie (Figura 2A).¹⁰⁵ *C. parapsilosis* es reconocida por células fagocíticas como los neutrófilos y los macrófagos, que fagocitan la levadura con mucha mayor eficiencia que otras especies de *Candida* como *C. albicans*.¹⁰⁶ Las lectinas como la galectina-3 han mostrado ser necesarias para que se desarrolle la fagocitosis por los neutrófilos (Figura 2B); la deficiencia de galectina-3 se ha asociado con mayor susceptibilidad a la infección con *C. albicans* o *C. parapsilosis*.¹⁰⁷

Con respecto a la respuesta inmune adaptativa, se ha observado un comportamiento diferente a lo reportado en infecciones por *C. albicans*. Mientras que *C. albicans* tiende a estimular respuestas robustas de linfocitos con perfiles Th1 y Th17, *C. parapsilosis* induce en los linfocitos T una respuesta predominantemente de tipo Th2, que se caracteriza por la producción de mayores cantidades de IL-10. Además, hay una tendencia notable de *C. parapsilosis* a inducir una menor diferenciación de los linfocitos T hacia perfiles Th17, lo que resulta en una reducida producción de citocinas como IFN- γ , IL-17 e IL-22. Esta modulación del perfil de linfocitos T cooperadores puede tener implicaciones en la patogenicidad y en la capacidad del huésped para controlar la infección por *C. parapsilosis*.¹⁰⁸

Resistencia antifúngica

A diferencia de otras especies de CNA, la utilización de los azoles en infecciones por *C. parapsilosis* continúa siendo eficaz en el tratamiento. Aunque se ha documentado resistencia a estos fármacos involucrando mutaciones en los genes ERG, en especial el gen ERG11, mutaciones puntuales en este gen llevan a que la 14 α -desmetilasa pierda afinidad por los azoles.¹⁰⁹ En el caso de *C. parapsilosis*, el gen ERG11 es regulado positivamente por el factor de transcripción ndt,⁸⁰ que lleva a una sobreexpresión de la enzima anteriormente mencionada (Figura 3B2).¹¹⁰ Otros mecanismos relacionados con la resistencia a los azoles son la sobreexpresión de bombas de flujo codificadas por los genes CDR1 y MDR1 (Figura 3-B1). Sin embargo, en esta especie, la disrupción de estos genes solo genera una leve disminución de la CIM frente a los azoles, sugiriendo que la sobreexpresión de estos genes por sí solos no induce resistencia y que, por lo tanto, es necesaria la combinación de varios mecanismos.¹¹¹

Las equinocandinas son otra opción para manejar las infecciones causadas por *C. parapsilosis* y, a pesar de ser una de las especies de CNA con valores de CIM mayores para estos fármacos, se han reportado buenos desenlaces en pacientes tratados con estos antifúngicos.¹¹² La resistencia a las equinocandinas se ha relacionado con mutaciones en la glucano sintasa, que conducen a una disminución de afinidad a las equinocandinas, debida a cambios en los genes FKS1 y FKS2 (Figura 3-A), con la particularidad de que las alteraciones en las regiones HS1 y HS2 de la proteína (regiones altamente susceptibles a mutar) son diferentes a las encontradas comúnmente en otras especies.¹¹³ Otra alteración que lleva a la resistencia tanto a las equinocandinas como a los azoles es la disminución de la C5 esteroles desaturasa (enzima para la síntesis de ergosterol) por disrupciones en el gen ERG3.¹¹⁴ También se ha reportado resistencia a AMB y 5-FU; sin embargo, la prescripción de estos fármacos está limitada a casos poco comunes de endocarditis fúngica y en asociación con otros antimicóticos.^{115,116}

CANDIDA AURIS

Microbiología

C. auris es una levadura asexual, multirresistente, oportunista emergente, que coloniza la piel y ocasionalmente las mucosas, de expansión rápida, ocasiona infecciones invasivas graves y brotes con una alta mortalidad.¹¹⁷ Se caracteriza por ser una levadura ovalada de un tamaño de 5 μ m, que rara vez forma pseudohifas.¹¹⁸ Habitualmente se presenta como colonias rosadas, moradas o blancas en el medio cromogénico CHROM agar Candida¹¹⁹ (Tabla 1). Su capacidad para crecer a temperaturas de hasta 42 °C y con altas concentraciones de sal son características que pueden ayudar a distinguir a *C. auris* de otras especies de Candida.¹²⁰ *C. auris* también forma biopelículas, lo que favorece

su adherencia a las superficies.¹²¹ No obstante, estas biopelículas son significativamente más delgadas y menos complejas que las de *C. albicans*. Su capacidad para formar biopelículas, producir fosfolipasas, proteinasas y secretar SAPs, así como la presencia de transportadores de oligopéptidos y manosil transferasas, pueden explicar parte de su capacidad patogénica.¹²²

Epidemiología

Los primeros reportes de infecciones en humanos por *C. auris* fueron en Japón en 2009, seguidos por Corea del Sur e India; posteriormente se reportaron brotes en continentes como América, África y Europa, evidenciando una rápida extensión global.¹²³ Esta especie ha ocasionado candidiasis invasivas de difícil manejo por el alto grado de resistencia a diferentes antifúngicos.¹²⁴ Los pacientes en que ha sido aislada tienen ciertas condiciones médicas en común: 41% tenían diabetes mellitus, 51% habían sido sometidos a una cirugía reciente, 73% poseían un catéter venoso central y un 41% estaba recibiendo terapia antifúngica sistémica.¹²⁵

Patogenicidad

La termotolerancia y la osmotolerancia son características que permiten la supervivencia de esta especie en superficies biológicas e inanimadas por varias semanas, e incluso puede no ser eliminada por desinfectantes utilizados comúnmente en los servicios de salud, como el etanol o algunos compuestos derivados del amonio.¹²⁶ Se ha observado que, ante estos agentes estresores, esta cándida cambia morfológicamente a estructuras similares a pseudohifas.¹²⁷ *C. auris* puede aparecer en la forma de levadura unicelular; sin embargo, también puede formar extensos agregados de células similares a pseudohifas (Figura 1D y E), posiblemente causados por defectos en la división celular, que se caracterizan por ser más resistentes a los agentes antifúngicos.¹²⁸

La formación de agregados fúngicos facilita la creación de biopelículas que, aunque se han descrito como más débiles que en *C. albicans*, han mostrado mayores niveles de tolerancia a antimicóticos.¹²⁹ Es importante resaltar que durante la formación de biopelículas se ha encontrado un aumento en la expresión de genes que codifican para adhesinas, bombas de eflujo y otros factores de patogenicidad, lo cual sugiere que las biopelículas son un factor clave para la supervivencia y el desarrollo de resistencia antimicrobiana.¹³⁰

El crecimiento filamentoso es un factor determinante para la invasión de tejidos del hospedero. Se ha reportado que la proteína del shock térmico 90 (HSP90) es una proteína chaperona responsable de modular el desarrollo de filamentos por cambios de temperatura. Cuando se administran inhibidores de la HSP90, el resultado es la formación de pseudohifas.¹³¹ La capacidad de generar filamentos es una característica heredable que, una vez

es adquirida, puede ser expresada como respuesta a estímulos ambientales.¹³²

Respuesta inmune

La respuesta inmune a *C. auris* es un tema que aún no se comprende completamente. Su respuesta inmune también se basa en las dos ramas inmunitarias clásicas, la respuesta innata y la adaptativa. Las células de la respuesta inmune innata, como los monocitos, los neutrófilos y los macrófagos, reconocen las células de *Candida* mediante PRRs como los receptores de lectina tipo C que interactúan con los PAMPs. Estos PAMPs son en su mayoría componentes de la pared celular, como β -glucanos, quitina, mananos, fosfolípidos y, en especial, manoproteínas (Figura 2A). La activación de dichos receptores lleva a que se activen la fagocitosis y la producción de ROS y de citoquinas proinflamatorias (Figura 2B). Muchos de los estudios sobre la inmunidad de *C. auris* se han realizado comparándola con la respuesta con *C. albicans*; se ha descrito que la respuesta para *C. auris*, a pesar de ser menos virulenta, genera una respuesta inmune innata más robusta y una respuesta de citoquinas más fuerte. Los neutrófilos son células muy importantes para el control de las infecciones por *Candida* a través de la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET); sin embargo, estos no parecen ser eficaces contra *C. auris*, ya que este hongo es capaz de evadir su acción al presentar una mayor tolerancia al estrés oxidativo, lo cual puede contribuir a la supervivencia dentro de los neutrófilos y a la permanencia en el huésped.^{117,133} La presentación antigénica junto con la liberación de citoquinas son las encargadas de definir la respuesta inmune adaptativa (Figura 2C). Aunque hay pocas investigaciones en las que se estudie la respuesta inmune adaptativa frente a este patógeno, se sabe que es esencial la liberación de inmunoglobulinas, la presentación de antígenos por parte de las células dendríticas y la activación de linfocitos T, junto al desarrollo de los perfiles Th1 y Th17, para el control de las infecciones por este tipo de hongos¹³⁴ (Figura 2E).

Resistencia antifúngica

C. auris es una especie emergente asociada a la multiresistencia farmacológica, involucrando más de un grupo farmacológico,¹³⁵ e incluso algunas cepas presentan resistencia a todos los fármacos disponibles, lo que ha llevado a la aparición de brotes de gran importancia en diferentes servicios hospitalarios.¹²⁵ La mayoría de los aislamientos de *C. auris* muestran resistencia a fluconazol y presentan una susceptibilidad variable para otros azoles, AMB y equinocandinas.^{124,136}

Los mecanismos involucrados son similares a los reportados en otras especies de CNA, como son las alteraciones estructurales y de expresión del gen ERG11 asociadas a la resistencia a los azoles (Figura 3-B2). Se debe resaltar que, para esta especie,

se han encontrado simultáneamente tres diferentes mutaciones en un solo aislamiento.¹²⁵ Las bombas de eflujo también se han descrito en esta especie, siendo predominante la CDR1, más que la MDR1,¹³⁷ y el transportador ABC¹³⁸ (Figura 3-B1). Las mutaciones en el gen FKS1 son esenciales para el cambio en la susceptibilidad de la glucano sintasa a las equinocandinas¹³⁹ (Figura 3-A). Los mecanismos de resistencia a los polienos no son muy bien entendidos, pero se han relacionado con alteraciones en la síntesis de ergosterol que llevan a su depleción, mediada por mutaciones de pérdida de sentido en el gen ERG3 (Figura 3C), que a su vez genera resistencia cruzada con otros grupos farmacológicos como los azoles.¹⁴⁰

CANDIDA GUILLIERMONDII

Microbiología

Es una levadura ampliamente distribuida en el medio ambiente, de fácil aislamiento a partir de frutas con alto contenido en sacarosa y que también puede ser parte de la microbiota de piel y mucosas humanas.¹⁴¹ Esta es una especie dimórfica con la capacidad de producir levaduras de 5 μ m y pseudohifas en presencia de condiciones ambientales estresantes, como son los cambios de temperatura (Tabla 1). A nivel macroscópico, produce colonias pequeñas, ovoides, con brotes color crema.¹⁴² Para el estudio de *C. guilliermondii* se debe tener en cuenta que el complejo *Meyerozyma guilliermondii* incluye tres especies con formas anamórficas o asexuales y formas telemórficas o sexuales; estas son *Candida guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*), *Candida fermentati* (*Meyerozyma caribbica*) y *Candida carpophila*.¹⁴³

Epidemiología

Esta especie de CNA es la menos frecuente en infecciones humanas y, como se mencionó, puede encontrarse en la microbiota cutánea y de mucosas. Esta especie puede generar candidemias en pacientes inmunocomprometidos o que sufren de alguna malignidad sanguínea y han sido sometidos a terapia de reemplazo con células madre.¹⁴⁴ La incidencia global de candidiasis invasivas por *C. guilliermondii* es <5%,¹⁴⁵ presentando ligeras variaciones según la ubicación geográfica; en EEUU se han reportado aislamientos <4%,¹⁴⁶ en México entre el 1-3%,¹⁴⁷ y en Colombia del 4,7%.¹³ Sin embargo, lo que se evidencia en la literatura es que, al presentarse en porcentajes tan bajos, muchas veces no se reporta su frecuencia exacta, ya que se incluye dentro del porcentaje de especies de CNA con baja incidencia.

Patogenicidad

Esta especie parece tener una baja patogenicidad, lo cual se relaciona con que la mayoría de los pacientes que infecta padecen de alguna condición crónica debilitante. Esto puede compensarse

con el hecho de que presenta baja susceptibilidad a varios grupos farmacológicos de antifúngicos. Las candidemias ocasionadas por esta especie tienen una mortalidad menor a la de *Candida albicans*.¹⁴³

Respuesta Inmune

La respuesta inmune frente a *C. guilliermondii* no ha sido descrita con profundidad; sin embargo, se ha observado un comportamiento similar al de otras candidas. El primer paso implica el reconocimiento de los componentes de la pared celular fúngica, como quitina, β -1,3-glucanos, β -1,6-glucanos y mananos, que son reconocidos por PRRs de las células del sistema inmune, como los TLRs y el receptor Dectin-C, un receptor de lectina tipo C (Figura 2A).¹⁴⁸ La interacción con el sistema inmune puede variar según la especie y se ha observado que especies como *C. guilliermondii* y *C. tropicalis* estimulan niveles más altos de citoquinas en comparación con *C. albicans*.¹⁴⁹ La respuesta inmune adaptativa también desencadena respuestas específicas de linfocitos T. Estas respuestas podrían incluir la activación de linfocitos T ayudadores, especialmente con perfiles Th1 y Th17 (Figura 2E), que son esenciales para controlar las infecciones fúngicas por medio de la producción de citocinas como IFN- γ , IL-17 e IL-22, que ayudan a estimular la presentación antigénica y la fagocitosis (Figura 2F). Aún faltan investigaciones que describan en detalle la naturaleza y la eficacia de la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, contra *C. guilliermondii*.¹⁴⁸

Resistencia antifúngica

A pesar de no presentar factores de patogenicidad agresivos, *C. guilliermondii* presenta bajos niveles de susceptibilidad antifúngica. Las guías del CLSI reportan una resistencia intrínseca hacia la AMB y a la 5-FU; además, se han reportado CIM elevadas para el grupo de los azoles y las equinocandinas.¹⁴³ No han sido descritos con gran detalle los mecanismos de resistencia y, en muchos de los casos, se requieren más estudios moleculares para explicar los mecanismos detalladamente. Con respecto a los azoles, las mutaciones en el gen ERG11 pueden estar involucradas,¹⁵⁰ así como mutaciones en el gen FKS para las equinocandinas.¹⁵¹

CONCLUSIONES

Los mecanismos de patogenicidad más relevantes de las CNA son la producción de enzimas hidrolíticas que brindan un sostén físico y nutricional, así como los cambios morfológicos a hifas y pseudohifas que permiten la adaptación a los diferentes microambientes en el hospedero. Las células de la inmunidad innata, como los neutrófilos y los macrófagos, son las principales células encargadas del control de las infecciones por CNA, reguladas por la estimulación de los perfiles Th1 y Th17 de los linfocitos T. La resistencia antifúngica de las CNA mejor estudiada es la del grupo

farmacológico de los azoles, que son los utilizados como primera línea para estas candidiasis. Entre estos mecanismos se resaltan el aumento de expresión de las bombas de eflujo y la pérdida de afinidad de los azoles por su sitio diana.

RECOMENDACIONES

Aún son necesarios estudios para entender y describir más a fondo la respuesta inmune adaptativa frente a estas levaduras. También es importante que el apartado de resistencia antifúngica sea actualizado, ya que comprende una temática dinámica, dependiente de las tendencias en el uso de medicamentos antimicrobianos. Es necesario contar con los últimos avances, que serán determinantes para la toma de diferentes decisiones clínicas.

AGRADECIMIENTOS

Al Jose Guillermo Ortega, docente e investigador del Departamento de Ciencias Básicas de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali, por el apoyo y seguimiento continuo en la escritura y desarrollo de este artículo.

REFERENCIAS

1. Xu L, Jiang Y, Hu Z, Tang Y. Analysis of Infectious Characteristics of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis in Chengdu from 2018 to 2022. Clin Lab. 2023; 69. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2023.230304.
2. Anderson MR, Klink K, Cohrsen A. Evaluation of vaginal complaints. JAMA. 2004; 291. DOI: 10.1001/jama.291.11.1368.
3. Kojic EM, Darouiche RO. Candida infections of medical devices. Clin Microbiol Rev. 2004; 17:255-67. DOI: 10.1128/CMR.17.2.255-267.2004.
4. Giacobbe DR, Maraolo AE, Simeon V, Magnè F, Pace MC, Gentile I, et al. Changes in the relative prevalence of candidaemia due to non-albicans Candida species in adult in-patients: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. Mycoses. 2020; 63:334-42. DOI: 10.1111/myc.13054.
5. Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. Intensive Care Med. 2020; 46:2001-14. DOI: 10.1007/s00134-020-06240-x.
6. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. Crit Rev Microbiol. 2016; 42:905-27. DOI: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
7. Kumar K, Askari F, Sahu MS, Kaur R. Candida glabrata: A Lot More Than Meets the Eye. Microorganisms. 2019; 7. DOI: 10.3390/microorganisms7020039.
8. Design, synthesis, molecular properties and antimicrobial activities of some novel 2(3H) pyrrolone derivatives. Journal of Saudi Chemical Society. 2015; 19:340-6. DOI: 10.1016/j.jscs.2014.05.007.
9. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo

- J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. FEMS Microbiol. Rev 2012; 36:288-305. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.
10. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Inflammatory response and clinical course of adult patients with nosocomial bloodstream infections caused by *Candida* spp. Clin Microbiol Infect. 2006; 12:170-7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01318.x.
11. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Bolden CB, *et al.* Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. J Clin Microbiol. 2012; 50:3435-42. DOI: 10.1128/JCM.01283-12.
12. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect. 2002; 50:243-60. DOI: 10.1053/jhin.2001.1151.
13. Berrio I, Maldonado N, De Bedout C, *et al.* Comparative study of *Candida* spp. isolates: Identification and echinocandin susceptibility in isolates obtained from blood cultures in 15 hospitals in Medellín, Colombia. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2018; 13:254-60. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.11.010.
14. Rodríguez-Leguizamón G, Fiori A, Lagrou K, Gaona MA, Ibáñez M, Patarroyo MA, *et al.* New echinocandin susceptibility patterns for nosocomial *Candida albicans* in Bogotá, Colombia, in ten tertiary care centres: an observational study. BMC Infect Dis . 2015; 15:1-7. DOI: 10.1186/s12879-015-0840-0.
15. Sánchez-Molina M, *et al.* Diversidad de especies de *Candida* recuperadas de la cavidad bucal de pacientes oncológicos en Barranquilla, Colombia. Revista Argentina de Microbiología. 2023; 55:12-9. DOI: 10.1016/j.ram.2022.05.011.
16. De Las Peñas A, Pan S-J, Castaño I, Alder J, Cregg R, Cormack BP. Virulence-related surface glycoproteins in the yeast pathogen *Candida glabrata* are encoded in subtelomeric clusters and subject to RAP1- and SIR-dependent transcriptional silencing. Genes Dev. 2003; 17:2245-58. DOI: 10.1101/gad.1121003.
17. A yeast by any other name: *Candida glabrata* and its interaction with the host. Curr Opin Microbiol .2005; 8:378-84. DOI: 10.1016/j.mib.2005.06.012.
18. Zupancic ML, Frieman M, Smith D, Alvarez RA, Cummings RD, Cormack BP. Glycan microarray analysis of *Candida glabrata* adhesin ligand specificity. Mol Microbiol. 2008; 68:547-59. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06184.x.
19. Iraqui I, Garcia-Sanchez S, Aubert S, Dromer F, Ghigo J-M, D'Enfert C, *et al.* The Yak1p kinase controls expression of adhesins and biofilm formation in *Candida glabrata* in a Sir4p-dependent pathway. Mol Microbiol. 2005; 55:1259-71. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04475.x.
20. Ma B, Pan S-J, Domergue R, Rigby T, Whiteway M, Johnson D, *et al.* High-Affinity Transporters for NAD⁺ Precursors in *Candida glabrata* Are Regulated by Hst1 and Induced in Response to Niacin Limitation. Mol Cell Biol. 2009. DOI: 10.1128/MCB.01461-08.
21. Kamran M, Calcagno A-M, Findon H, Bignell E, Jones MD, Warn P, *et al.* Inactivation of Transcription Factor Gene ACE2 in the Fungal Pathogen *Candida glabrata* Results in Hypervirulence. Eukaryot Cell. 2004. DOI: 10.1128/ec.3.2.546-552.2004.
22. Purohit D, Gajjar D. Tec1 and Ste12 transcription factors play a role in adaptation to low pH stress and biofilm formation in the human opportunistic fungal pathogen *Candida glabrata*. Int Microbiol . 2022; 25:789-802. DOI: 10.1007/s10123-022-00264-7.
23. Chaves GM, Bates S, Maccallum DM, Odds FC. *Candida albicans* GRX2, encoding a putative glutaredoxin, is required for virulence in a murine model. Genet Mol Res. 2007; 6. PMID: 18273798
24. Mayser P, Wenzel M, Krämer H-J, Kindler BLJ, Spiteller P, Haase G. Production of indole pigments by *Candida glabrata*. Med Mycol. 2007; 45:519-24. DOI: 10.1080/13693780701411557.
25. Morgenstern DE, Gifford MAC, Li LL, Doerschuk CM, Dinauer MC. Absence of Respiratory Burst in X-linked Chronic Granulomatous Disease Mice Leads to Abnormalities in Both Host Defense and Inflammatory Response to *Aspergillus fumigatus*. J Exp Med. 1997; 185:207-18. DOI: 10.1084/jem.185.2.207.
26. Kwon-Chung KJ, Tom WK, Costa JL. Utilization of indole compounds by *Cryptococcus neoformans* to produce a melanin-like pigment. J Clin Microbiol. 1983. DOI: 10.1128/jcm.18.6.1419-1421.1983.
27. Brunke S, Seider K, Almeida RS, Heyken A, Fleck CB, Brock M, *et al.* *Candida glabrata* tryptophan-based pigment production via the Ehrlich pathway. Mol Microbiol. 2010;76:25-47. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2010.07052.x.
28. Cuéllar-Cruz M, Briones-Martin-del-Campo M, Cañas-Villamar I, Montalvo-Arredondo J, Riego-Ruiz L, Castaño I, *et al.* High Resistance to Oxidative Stress in the Fungal Pathogen *Candida glabrata* Is Mediated by a Single Catalase, Cta1p, and Is Controlled by the Transcription Factors Yap1p, Skn7p, Msn2p, and Msn4p. Eukaryot Cell. 2008. DOI: 10.1128/ec.00011-08.
29. Frohner IE, Bourgeois C, Yatsyk K, Majer O, Kuchler K. *Candida albicans* cell surface superoxide dismutases degrade host-derived reactive oxygen species to escape innate immune surveillance. Mol Microbiol. 2009; 71:240-52. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06528.x.
30. Haas A. The phagosome: compartment with a license to kill. Traffic 2007;8. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2006.00531.x.
31. *Candida glabrata* is a successful pathogen: An artist manipulating the immune response. Microbiol Res. 2022;260:127038. DOI: 10.1016/j.micres.2022.127038.
32. Marolda A, Hünninger K, Böttcher S, Vivas W, Löffler J, Figge MT, *et al.* *Candida* Species-Dependent Release of IL-12 by Dendritic Cells Induces Different Levels of NK Cell Stimulation. J Infect Dis. 2020; 221:2060-71. DOI: 10.1093/infdis/jiaa035.
33. Seider K, Brunke S, Schild L, Jablonowski N, Wilson D, Majer O, *et al.* The facultative intracellular pathogen *Candida glabrata* subverts macrophage cytokine production and phagolysosome maturation. J Immunol. 2011; 187. DOI: 10.4049/jimmunol.1003730.
34. Riedelberger M, Penninger P, Tscherner M, Seifert M, Jenull S, Brunnhofer C, *et al.* Type I Interferon Response Dysregulates

- Host Iron Homeostasis and Enhances *Candida glabrata* Infection. *Cell Host Microbe*. 2020; 27:454-66.e8. DOI: 10.1016/j.chom.2020.01.023.
35. Chen KZ, Wang LL, Liu JY, Zhao JT, Huang SJ, Xiang MJ. P4-ATPase subunit Cdc50 plays a role in yeast budding and cell wall integrity in *Candida glabrata*. *BMC Microbiol*. 2023; 23. DOI: 10.1186/s12866-023-02810-3.
36. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol*. 2005; 43:2155-62. DOI: 10.1128/JCM.43.5.2155-2162.2005.
37. Henry KW, Nickels JT, Edlind TD. Upregulation of ERG genes in *Candida* species by azoles and other sterol biosynthesis inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2693-700. DOI: 10.1128/AAC.44.10.2693-2700.2000.
38. Kaur R, Ma B, Cormack BP. A family of glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl proteases is required for virulence of *Candida glabrata*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:7628-33. DOI: 10.1073/pnas.0611195104.
39. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1199-203. DOI: 10.1128/JCM.06112-11.
40. Thompson GR 3rd, Wiederhold NP, Vallor AC, Villareal NC, Lewis JS 2nd, Patterson TF. Development of caspofungin resistance following prolonged therapy for invasive candidiasis secondary to *Candida glabrata* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3783-5. DOI: 10.1128/AAC.00473-08.
41. Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int J Microbiol* 2012; 2012:713687. DOI: 10.1155/2012/713687.
42. Chapeland-Leclerc F, Bouchoux J, Goumar A, Chastin C, Villard J, Noël T. Inactivation of the FCY2 gene encoding purine-cytosine permease promotes cross-resistance to flucytosine and fluconazole in *Candida lusitanae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:3101-8. DOI: 10.1128/AAC.49.8.3101-3108.2005.
43. Romo JA, Kumamoto CA. On Commensalism of *Candida*. *Journal of Fungi*. 2020; 6:16. DOI: 10.3390/jof6010016.
44. Morphological characteristics of *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, and *Candida glabrata* biofilms, and response to farnesol n.d. DOI: 10.14202/2Fvetworld.2021.1608-1614 (accessed November 27, 2023).
45. Okawa Y, Goto K. Antigenicity of *Candida tropicalis* strain cells cultured at 27 and 37°C. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006; 46:438-43. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2006.00056.x.
46. Kothavade RJ, Kura MM, Valand AG, Panthaki MH. *Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole. *J Med Microbiol*. 2010; 59:873-80. DOI: 10.1099/jmm.0.013227-0.
47. Bilal H, Shafiq M, Hou B, Islam R, Khan MN, Khan RU, *et al*. Distribution and antifungal susceptibility pattern of *Candida* species from mainland China: A systematic analysis. *Virulence*. 2022. DOI: 10.1080/21505594.2022.2123325.
48. Species distribution and drug susceptibility of *Candida* in clinical isolates from a tertiary care centre at Indore. *Indian J Med Microbiol*. 2014; 32:44-8. DOI: 10.4103/0255-0857.124300.
49. Kumar S, Kalam K, Ali S, Siddiqi S, Baqi S. Frequency, clinical presentation and microbiological spectrum of candidemia in a tertiary care center in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2014; 64:281-5. PMID: 24864600
50. Lo HJ, Köhler JR, DiDomenico B, Loebenberg D, Cacciapuoti A, Fink GR. Nonfilamentous *C. albicans* mutants are avirulent. *Cell*. 1997; 90. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80358-x.
51. Mandujano-González V, Villa-Tanaca L, Anducho-Reyes MA, Mercado-Flores Y. Secreted fungal aspartic proteases: A review. *Rev Iberoam Micol* 2016; 33:76-82. DOI: 10.1016/j.riam.2015.10.003.
52. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, *et al*. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study1. *Transplantation* 2003; 75:2023. DOI: 10.1097/01.TP.0000065178.93741.72.
53. Riceto ÉB de M, Menezes R de P, Penatti MPA, Pedroso R dos S. Enzymatic and hemolytic activity in different *Candida* species. *Rev Iberoam Micol* 2015; 32:79-82. DOI: 10.1016/j.riam.2013.11.003.
54. Navarro-Arias MJ, Hernández-Chávez MJ, García-Carnero LC, Amezcua-Hernández DG, Lozoya-Pérez NE, Estrada-Mata E, *et al*. Differential recognition of *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, and *Candida auris* by human innate immune cells. *Infect Drug Resist* 2019; 12:783. DOI: 10.2147/IDR.S197531.
55. Fromtling RA, Abruzzo GK, Giltinan DM. *Candida tropicalis* infection in normal, diabetic, and neutropenic mice. *J Clin Microbiol* 1987; 25:1416. DOI: 10.1128/jcm.25.8.1416-1420.1987.
56. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:73-85. DOI: 10.1016/S1473-3099(02)00181-0.
57. Sanford GR, Merz WG, Wingard JR, Charache P, Saral R. The Value of Fungal Surveillance Cultures as Predictors of Systemic Fungal Infections. *J Infect Dis* 1980; 142:503-9. DOI: 10.1093/infdis/142.4.503.
58. Shiraki Y, Ishibashi Y, Hiruma M, Nishikawa A, Ikeda S. *Candida albicans* abrogates the expression of interferon- γ -inducible protein-10 in human keratinocytes. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 54:122-8. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2008.00457.x.
59. Cantorna MT, Balish E. Mucosal and systemic candidiasis in congenitally immunodeficient mice. *Infect Immun* 1990. DOI: 10.1128/iai.58.4.1093-1100.1990.
60. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58:77-82. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.009.
61. Campoy S, Adrio JL. Antifungals. *Biochem Pharmacol* 2017;

- 133:86-96. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.11.019.
62. Yang H, Tong J, Lee CW, Ha S, Eom SH, Im YJ. Structural mechanism of ergosterol regulation by fungal sterol transcription factor Upc2. *Nat Commun* 2015; 6:6129. DOI: 10.1038/ncomms7129.
63. Prasad R, Rawal MK, Shah AH. Candida Efflux ATPases and Antiporters in Clinical Drug Resistance. *Adv Exp Med Biol* 2016; 892:351-76. DOI: 10.1007/978-3-319-25304-6_15.
64. Vale-Silva LA, Coste AT, Ischer F, Parker JE, Kelly SL, Pinto E, *et al.* Azole resistance by loss of function of the sterol $\Delta 5,6$ -desaturase gene (ERG3) in *Candida albicans* does not necessarily decrease virulence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1960-8. DOI: 10.1128/AAC.05720-11.
65. Forastiero A, Mesa-Arango AC, Alastruey-Izquierdo A, Alcazar-Fuoli L, Bernal-Martinez L, Pelaez T, *et al.* *Candida tropicalis* antifungal cross-resistance is related to different azole target (Erg11p) modifications. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:4769-81. DOI: 10.1128/AAC.00477-13.
66. Eddouzi J, Parker JE, Vale-Silva LA, Coste A, Ischer F, Kelly S, *et al.* Molecular mechanisms of drug resistance in clinical *Candida* species isolated from Tunisian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:3182-93. DOI: 10.1128/AAC.00555-13.
67. Garcia-Effron G, Kontoyiannis DP, Lewis RE, Perlin DS. Caspofungin-resistant *Candida tropicalis* strains causing breakthrough fungemia in patients at high risk for hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4181-3. DOI: 10.1128/AAC.00802-08.
68. Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Bernède C, Robert V, Raoux D, Chachaty E, *et al.* Clonal population of flucytosine-resistant *Candida tropicalis* from blood cultures, Paris, France. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:557-65. DOI: 10.3201/eid1404.071083.
69. Domán M, Makrai L, Bányaí K. Molecular Phylogenetic Analysis of *Candida krusei*. *Mycopathologia* 2022; 187:333. DOI: 10.1007/s11046-022-00640-x.
70. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 4:1-20. DOI: 10.1038/nrdp.2018.26.
71. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, *et al.* Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *J Clin Microbiol* 2010. DOI: 10.1128/jcm.02117-09.
72. Dorko E, Zibrin M, Jenča A, Pilipčinec E, Danko J, Tkáčiková Ľ. The histopathological characterization of oral *Candida* leukoplakias. *Folia Microbiol* 2001; 46:447-51. DOI: 10.1007/BF02814437.
73. Mroczńska M, Brillowska-Dąbrowska A. Virulence of Clinical *Candida* Isolates. *Pathogens* 2021; 10:466. DOI: 10.3390/pathogens10040466.
74. Vargas K, Srikantha R, Holke A, Sifri T, Morris R, Joly S. *Candida albicans* switch phenotypes display differential levels of fitness. *Med Sci Monit* 2004;10:BR198-206. PMID: 15232493
75. Arzmi MH, Abdul Razak F, Musa Y, Wan Harun WHA. Effect of phenotypic switching on the biological properties and susceptibility to chlorhexidine in *Candida krusei* ATCC 14243. *FEMS Yeast Res* 2012; 12:351-8. DOI: 10.1111/j.1567-1364.2011.00786.x.
76. The immune response against *Candida* spp. and *Sporothrix schenckii*. *Revista Iberoamericana de Micología* 2014; 31:62-6. DOI: 10.1016/j.riam.2013.09.015.
77. Chen SM, Zou Z, Qiu XR, Hou WT, Zhang Y, Fang W, *et al.* The critical role of Dectin-1 in host controlling systemic *Candida krusei* infection. *Am J Transl Res* 2019; 11:721. PMID: 30899374
78. Netea MG, Joosten LAB, van der Meer JWM, Kullberg B-J, van de Veerdonk FL. Immune defence against *Candida* fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15:630-42. DOI: 10.1038/nri3897.
79. Gácsér A, Tiszlavicz Z, Németh T, Seprényi G, Mándi Y. Induction of human defensins by intestinal Caco-2 cells after interactions with opportunistic *Candida* species. *Microbes Infect*. 2014; 16:80-5. DOI: 10.1016/j.micinf.2013.09.003.
80. García-Rodas R, González-Camacho F, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M, Zaragoza O. The Interaction between *Candida krusei* and Murine Macrophages Results in Multiple Outcomes, Including Intracellular Survival and Escape from Killing. *Infect Immun*. 2011. DOI: 10.1128/iai.00044-11.
81. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole Antifungal Resistance in and Emerging Non- Species. *Front Microbiol*. 2016; 7:2173. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02173.
82. Fukuoka T, Johnston DA, Winslow CA, de Groot MJ, Burt C, Hitchcock CA, *et al.* Genetic basis for differential activities of fluconazole and voriconazole against *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47:1213-9. DOI: 10.1128/AAC.47.4.1213-1219.2003.
83. Lamping E, Ranchod A, Nakamura K, Tyndall JDA, Niimi K, Holmes AR, *et al.* Abc1p is a multidrug efflux transporter that tips the balance in favor of innate azole resistance in *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53:354-69. DOI: 10.1128/AAC.01095-08.
84. He X, Zhao M, Chen J, Wu R, Zhang J, Cui R, *et al.* Overexpression of Both ERG11 and ABC2 Genes Might Be Responsible for Itraconazole Resistance in Clinical Isolates of *Candida krusei*. *PLoS One*. 2015;10:e0136185. DOI: 10.1371/journal.pone.0136185.
85. Ricardo E, Miranda IM, Faria-Ramos I, Silva RM, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. In Vivo and In vitro Acquisition of Resistance to Voriconazole by *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. DOI: 10.1128/aac.02603-14.
86. Antifungal drug resistance in *Candida* species. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2014; 2:254-9. DOI: 10.1016/j.jgar.2014.09.002.
87. Scorzoni L, de Paula e Silva ACA, Marcos CM, Assato PA, de Melo WCMA, de Oliveira HC, *et al.* Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis. *Front Microbiol*. 2017; 8:242257. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00036.
88. Park S, Kelly R, Kahn JN, Robles J, Hsu M-J, Register E, *et al.*

- Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3264-73. DOI: 10.1128/AAC.49.8.3264-3273.2005.
89. Jensen RH. Resistance in human pathogenic yeasts and filamentous fungi: prevalence, underlying molecular mechanisms and link to the use of antifungals in humans and the environment. *Dan Med J*. 2016; 63.
 90. Cordeiro RA, Sales JA, de Ponte YB, Mendes PBL, Serpa R, Evangelista AJ, *et al*. Phenotype-driven strategies for screening *Candida parapsilosis* complex for molecular identification. *Braz J Microbiol*. 2018; 49:193. DOI: 10.1016/j.bjm.2017.11.004.
 91. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008. DOI: 10.1128/cmr.00013-08.
 92. Species distribution and antifungal susceptibility among clinical isolates of *Candida parapsilosis* complex from India. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2018; 35:147-50. DOI: 10.1016/j.riam.2018.01.004.
 93. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, *et al*. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013; 8:e59373. DOI: 10.1371/journal.pone.0059373.
 94. Panagoda GJ, Ellepola AN, Samaranayake LP. Adhesion of *Candida parapsilosis* to epithelial and acrylic surfaces correlates with cell surface hydrophobicity. *Mycoses*. 2001; 44:29-35. DOI: 10.1046/j.1439-0507.2001.00611.x.
 95. Kozik A, Karkowska-Kuleta J, Zajac D, Bochenska O, Kedracka-Krok S, Jankowska U, *et al*. Fibronectin-, vitronectin- and laminin-binding proteins at the cell walls of *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* pathogenic yeasts. *BMC Microbiol*. 2015; 15:197. DOI: 10.1186/s12866-015-0531-4.
 96. Núñez-Beltrán A, López-Romero E, Cuéllar-Cruz M. Identification of proteins involved in the adhesion of *Candida* species to different medical devices. *Microb Pathog*. 2017; 107:293-303. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.04.009.
 97. Seneviratne CJ, Jin L, Samaranayake LP. Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review. *Oral Dis*. 2008; 14:582-90. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2007.01424.x.
 98. Silva S, Henriques M, Martins A, Oliveira R, Williams D, Azeredo J. Biofilms of non-*Candida albicans* *Candida* species: quantification, structure and matrix composition. *Med Mycol*. 2009; 47:681-9. DOI: 10.3109/13693780802549594.
 99. Silva S, Rodrigues CF, Araújo D, Rodrigues ME, Henriques M. *Candida* Species Biofilms' Antifungal Resistance. *J Fungi (Basel)*. 2017; 3. DOI: 10.3390/jof3010008.
 100. Tóth R, Tóth A, Papp C, Jankovics F, Vágvolgyi C, Alonso MF, *et al*. Kinetic studies of *Candida parapsilosis* phagocytosis by macrophages and detection of intracellular survival mechanisms. *Front Microbiol* 2014; 5:633. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00633.
 101. Holland LM, Schröder MS, Turner SA, Taff H, Andes D, Grózer Z, *et al*. Comparative phenotypic analysis of the major fungal pathogens *Candida parapsilosis* and *Candida albicans*. *PLoS Pathog*. 2014; 10:e1004365. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004365.
 102. Connolly LA, Riccombeni A, Grózer Z, Holland LM, Lynch DB, Andes DR, *et al*. The APSES transcription factor Efg1 is a global regulator that controls morphogenesis and biofilm formation in *Candida parapsilosis*. *Mol Microbiol*. 2013; 90:36-53. DOI: 10.1111/mmi.12345.
 103. Horváth P, Nosanchuk JD, Hamari Z, Vágvolgyi C, Gácsér A. The identification of gene duplication and the role of secreted aspartyl proteinase 1 in *Candida parapsilosis* virulence. *J Infect Dis*. 2012; 205:923-33. DOI: 10.1093/infdis/jir873.
 104. Gácsér A, Trofa D, Schäfer W, Nosanchuk JD. Targeted gene deletion in *Candida parapsilosis* demonstrates the role of secreted lipase in virulence. *J Clin Invest*. 2007; 117:3049-58. DOI: 10.1172/JCI32294.
 105. Shibata N, Ikuta K, Imai T, Satoh Y, Satoh R, Suzuki A, *et al*. Existence of branched side chains in the cell wall mannan of pathogenic yeast, *Candida albicans*. Structure-antigenicity relationship between the cell wall mannans of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. *J Biol Chem*. 1995; 270. DOI: 10.1074/jbc.270.3.1113.
 106. Linden JR, Maccani MA, Laforce-Nesbitt SS, Bliss JM. High efficiency opsonin-independent phagocytosis of *Candida parapsilosis* by human neutrophils. *Med Mycol*. 2010; 48. DOI: 10.1080/13693780903164566.
 107. Bliss JM. *Candida parapsilosis*: An emerging pathogen developing its own identity. *Virulence*. 2015; 6:109. DOI: 10.1080/21505594.2015.1008897.
 108. Tóth A, Csonka K, Jacobs C, Vágvolgyi C, Nosanchuk JD, Netea MG, *et al*. *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* Induce Different T-Cell Responses in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *J Infect Dis*. 2013; 208:690. DOI: 10.1093/infdis/jit188.
 109. Xiang M-J, Liu J-Y, Ni P-H, Wang S, Shi C, Wei B, *et al*. Erg11 mutations associated with azole resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res*. 2013; 13:386-93. DOI: 10.1111/1567-1364.12042.
 110. Sellam A, Tebbji F, Nantel A. Role of Ndt80p in sterol metabolism regulation and azole resistance in *Candida albicans*. *Eukaryot Cell*. 2009; 8:1174-83. DOI: 10.1128/EC.00074-09.
 111. Berkow EL, Manigaba K, Parker JE, Barker KS, Kelly SL, Rogers PD. Multidrug Transporters and Alterations in Sterol Biosynthesis Contribute to Azole Antifungal Resistance in *Candida parapsilosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59:5942-50. DOI: 10.1128/AAC.01358-15.
 112. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol*. 2011; 49:396-9. DOI: 10.1128/JCM.01398-10.
 113. Martí-Carrizosa M, Sánchez-Reus F, March F, Cantón E, Coll P.

- Implication of *Candida parapsilosis* FKS1 and FKS2 mutations in reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59:3570-3. DOI: 10.1128/AAC.04922-14.
114. Rybak JM, Dickens CM, Parker JE, Caudle KE, Manigaba K, Whaley SG, *et al*. Loss of C-5 Sterol Desaturase Activity Results in Increased Resistance to Azole and Echinocandin Antifungals in a Clinical Isolate of *Candida parapsilosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61. DOI: 10.1128/AAC.00651-17.
115. Quindós G, Ruesga MT, Martín-Mazuelos E, Salesa R, Alonso-Vargas R, Carrillo-Muñoz AJ, *et al*. In-vitro activity of 5-fluorocytosine against 1,021 Spanish clinical isolates of *Candida* and other medically important yeasts. *Rev Iberoam Micol*. 2004; 21:63-9. P
116. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*. 2013; 73:919-34. DOI: 10.1007/s40265-013-0069-4.
117. García CS, Palop NT, Bayona JVM, García MM, Rodríguez DN, Álvarez MB, *et al*. *Candida auris*: descripción de un brote. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020; 38:39-44. DOI: 10.1016/j.eimc.2020.02.007.
118. Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, *et al*. Biofilm-Forming Capability of Highly Virulent, Multidrug-Resistant *Candida auris*. *Emerging Infectious Diseases Journal*. 2017; 23(2). DOI: 10.3201/eid2302.161320.
119. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, *et al*. Multidrug-Resistant *Candida auris* Misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. *J Clin Microbiol*. 2015. DOI: 10.1128/jcm.00367-15.
120. Wang X, Bing J, Zheng Q, Zhang F, Liu J, Yue H, *et al*. The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. *Emerg Microbes Infect*. 2018. DOI: 10.1038/s41426-018-0095-0.
121. de J. Treviño-Rangel R, González GM, Montoya AM, Rojas OC, Elizondo-Zertuche M, Álvarez-Villalobos NA. Recent Antifungal Pipeline Developments against *Candida auris*: A Systematic Review. *Journal of Fungi*. 2022; 8. DOI: 10.3390/jof8111144.
122. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, *et al*. The Emerging Pathogen *Candida auris*: Growth Phenotype, Virulence Factors, Activity of Antifungals, and Effect of SCY-078, a Novel Glucan Synthesis Inhibitor, on Growth Morphology and Biofilm Formation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017. DOI: 10.1128/aac.02396-16.
123. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*. 2020; 16:e1008921. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008921.
124. Chowdhary A, Anil Kumar V, Sharma C, Prakash A, Agarwal K, Babu R, *et al*. Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33:919-26. DOI: 10.1007/s10096-013-2027-1.
125. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, *et al*. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis*. 2016; 64:134-40. DOI: 10.1093/cid/ciw691.
126. Kean R, Sherry L, Townsend E, McCloud E, Short B, Akinbobola A, *et al*. Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an in-vitro study. *J Hosp Infect*. 2018; 98:433-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.11.015.
127. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, *et al*. Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. *J Clin Microbiol*. 2017; 55:2996-3005. DOI: 10.1128/JCM.00921-17.
128. Borman AM, Szekely A, Johnson EM. Comparative Pathogenicity of United Kingdom Isolates of the Emerging Pathogen *Candida auris* and Other Key Pathogenic *Candida* Species. *mSphere*. 2016; 1. DOI: 10.1128/mSphere.00189-16.
129. Oh BJ, Shin JH, Kim M-N, Sung H, Lee K, Joo MY, *et al*. Biofilm formation and genotyping of *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, and a proposed new species (*Candida auris*) isolates from Korea. *Med Mycol*. 2011; 49:98-102. DOI: 10.3109/13693786.2010.493563.
130. Kean R, Delaney C, Sherry L, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, *et al*. Transcriptome Assembly and Profiling of Reveals Novel Insights into Biofilm-Mediated Resistance. *mSphere*. 2018; 3. DOI: 10.1128/mSphere.00334-18.
131. Kim SH, Iyer KR, Pardeshi L, Muñoz JF, Robbins N, Cuomo CA, *et al*. Genetic Analysis of Implicates Hsp90 in Morphogenesis and Azole Tolerance and Cdr1 in Azole Resistance. *MBio*. 2019; 10. DOI: 10.1128/mBio.02529-18.
132. Yue H, Bing J, Zheng Q, Zhang Y, Hu T, Du H, *et al*. Filamentation in *Candida auris*, an emerging fungal pathogen of humans: passage through the mammalian body induces a heritable phenotypic switch. *Emerg Microbes Infect*. 2018; 7:188. DOI: 10.1038/s41426-018-0187-x.
133. Watkins RR, Gowen R, Lionakis MS, Ghannoum M. Update on the Pathogenesis, Virulence, and Treatment of *Candida auris*. *Pathogens and Immunity*. 2022; 7:46. DOI: 10.20411/pai.v7i2.535.
134. Wang Y, Zou Y, Chen X, Li H, Yin Z, Zhang B, *et al*. Innate immune responses against the fungal pathogen *Candida auris*. *Nat Commun*. 2022; 13. DOI: 10.1038/s41467-022-31201-x.
135. Cortegiani A, Misseri G, Chowdhary A. What's new on emerging resistant *Candida* species. *Intensive Care Med*. 2019; 45:512-5. DOI: 10.1007/s00134-018-5363-x.
136. Ostrowsky B, Greenko J, Adams E, Quinn M, O'Brien B, Chaturvedi V, *et al*. *Candida auris* Isolates Resistant to Three Classes of Antifungal Medications - New York, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:6-9. DOI: 10.15585/mmwr.mm6901a2.
137. Rybak JM, Doorley LA, Nishimoto AT, Barker KS, Palmer GE, Rogers PD. Abrogation of Triazole Resistance upon Deletion of in a Clinical Isolate of. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63.

- DOI: 10.1128/AAC.00057-19.
138. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, *et al.* Multidrug-Resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23:195-203. DOI: 10.3201/eid2302.161486.
 139. Kordalewska M, Lee A, Park S, Berrio I, Chowdhary A, Zhao Y, *et al.* Understanding Echinocandin Resistance in the Emerging Pathogen *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62. DOI: 10.1128/AAC.00238-18.
 140. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. Mechanisms of Antifungal Drug Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 5:a019752. DOI: 10.1101/cshperspect.a019752.
 141. Papon N, Savini V, Lanoue A, Simkin AJ, Crèche J, Giglioli-Guivarc'h N, *et al.* *Candida guilliermondii*: biotechnological applications, perspectives for biological control, emerging clinical importance and recent advances in genetics. *Curr Genet.* 2013; 59:73-90. DOI: 10.1007/s00294-013-0391-0.
 142. Rosales-López C, Valerín-Berrocal K, Jiménez-Bonilla V. Crecimiento dimórfico y caracterización molecular de *Candida guilliermondii* aislado de *Panicum maximum*. *Rev Tecnol Marcha.* 2018; 31:121. DOI: 10.18845/tm.v31i1.3502.
 143. Marcos-Zambrano LJ, Puig-Asensio M, Pérez-García F, Escribano P, Sánchez-Carrillo C, Zaragoza O, *et al.* *Candida guilliermondii* Complex Is Characterized by High Antifungal Resistance but Low Mortality in 22 Cases of Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61. DOI: 10.1128/AAC.00099-17.
 144. Girmenia C, Pizzarelli G, Cristini F, Barchiesi F, Spreghini E, Scalise G, *et al.* *Candida guilliermondii* fungemia in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol.* 2006; 44:2458-64. DOI: 10.1128/JCM.00356-06.
 145. Diekema DJ, Messer SA, Boyken LB, Hollis RJ, Kroeger J, Tendolkar S, *et al.* *In vitro* Activity of Seven Systemically Active Antifungal Agents against a Large Global Collection of Rare *Candida* Species as Determined by CLSI Broth Microdilution Methods. *J Clin Microbiol.* 2009. DOI: 10.1128/jcm.00942-09.
 146. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007. DOI: 10.1128/cmr.00029-06.
 147. Castillo-Bejarano JI, Tamez-Rivera O, Mirabal-García M, Luengas-Bautista M, Montes-Figueroa AG, Fortes-Gutiérrez S, *et al.* Invasive Candidiasis Due to *Candida guilliermondii* Complex: Epidemiology and Antifungal Susceptibility Testing From a Third-Level Pediatric Center in Mexico. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; 9:404-6. DOI: 10.1093/jpids/piaa043.
 148. A method for measuring rate of neutrophil phagocytosis of *Staphylococcus epidermidis* or *Candida guilliermondii* using uptake of tritiated uridine. *J Immunol Methods.* 1986; 93:259-64. DOI: 10.1016/0022-1759(86)90198-5.
 149. Gómez-Gaviria M, Ramírez-Sotelo U, Mora-Montes HM. Non-albicans *Candida* Species: Immune Response, Evasion Mechanisms, and New Plant-Derived Alternative Therapies. *Journal of Fungi.* 2023; 9. DOI: 10.3390/jof9010011.
 150. Cheng J-W, Liao K, Kudinha T, Yu S-Y, Xiao M, Wang H, *et al.* Molecular epidemiology and azole resistance mechanism study of *Candida guilliermondii* from a Chinese surveillance system. *Sci Rep.* 2017; 7:907. DOI: 10.1038/s41598-017-01106-7.
 151. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect Dis.* 2017; 216:S445-51. DOI: 10.1093/infdis/jix131.