
Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Estado actual de las resistencias de *Candida* a los fármacos antifúngicos y estudio de los mecanismos implicados

Egilea /Autor:
Nagore Bilbao Bilbao
Zuzendaria / Director/a:
Elena Sevillano Peña

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
1.1 Características generales del género <i>Candida</i>	1
1.2 Infecciones causadas por <i>Candida</i>	2
1.3 Tratamiento de las infecciones por <i>Candida</i>	3
1.4 Resistencia a los antifúngicos	4
1.4.1 Mecanismo de resistencia a los polienos.....	6
1.4.2 Mecanismo de resistencia a los azoles	6
1.4.3 Mecanismo de resistencia a la 5-fluorocitosina	7
1.4.4 Mecanismo de resistencia a las candinas	7
2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGÍA	8
3.1 Criterios de inclusión	8
3.2 Criterios de exclusión.....	8
3.3 Estrategia de búsqueda.....	8
4. RESULTADOS	9
4.1 Mecanismo de resistencia a los azoles.....	10
4.2 Mecanismo de resistencia a la 5-fluorocitosina	14
4.3 Mecanismo de resistencia a las candinas	16
5. DISCUSIÓN	21
6. CONCLUSIONES	23
7. BIBLIOGRAFÍA	23

1.INTRODUCCIÓN

1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GÉNERO *Candida*

El género *Candida* se encuentra taxonómicamente ubicado dentro del reino *Fungi*, subreino *Dikarya* y orden *Sacharomycetales* (Bonifaz, 2012). Se trata de una levadura redonda u ovalada de 4-6 μm de tamaño denominada blastoconidio, que forma gemaciones. Muchas de las especies pertenecientes a este género presentan la capacidad de crecer de diferentes formas dependiendo de las condiciones ambientales. Así, en determinadas circunstancias las células se alargan y se diversifican tomando la apariencia tanto de pseudohifas como de hifas verdaderas (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2017).

Candida se encuentra colonizando, principalmente, el aparato digestivo, desde la cavidad bucal hasta el recto, pero también puede colonizar otras localizaciones como vagina, uretra, piel o espacio bajo las uñas, tanto de seres humanos como de otros homeotermos, y puede aislarse de los ambientes naturales habitados por éstos (Murray et al., 2017; Quindós, 2105). *Candida* es un patógeno oportunista ya que es necesaria la combinación de mecanismos predisponentes (tratamiento previo con antibióticos, mala higiene, alteraciones endocrinas...), mecanismos patógenos del microorganismo y alteración de los mecanismos de defensa del huésped para desarrollar la micosis. Los factores de riesgo para desarrollar candidiasis se citan en la **Tabla 1**. (Pemán & Salavert, 2012), e incluyen factores que favorecen la inmunodepresión

Tabla 1. Factores de riesgo y poblaciones de riesgo para desarrollar una candidiasis invasora.

Factores de riesgo generales	Gravedad de la enfermedad aguda
	Edad: < 1 año o > 65 años
	Comorbilidades: diabetes mellitus, cirrosis, malnutrición, etc.
	Cirugía (gastrointestinal) previa
	Estancia prolongada en la UCI
	Dispositivos invasivos
	Transfusiones múltiples
	Nutrición parenteral
	Catéter vesical
	Ventilación mecánica
	Uso prolongado de catéter venoso central
Antibióticos de amplio espectro	
Colonización previa por <i>Candida</i> spp.	

Condicionantes interindividuales o población de mayor riesgo:	Insuficiencia renal y/o hemólisis
	Neutropenia
	Quimioterapia, corticoides e inmunosupresores
	Pancreatitis, perforación visceral, etc.
	Politraumatismo, gran quemado
	Neonato con corta edad gestacional, malformaciones congénitas, enfermedad gastrointestinal o shock

1.2 INFECCIONES CAUSADAS POR *Candida*

Las candidiasis o candidosis son infecciones causadas por cualquier especie del género *Candida*. Aunque se han descrito más de 150 especies, la gran mayoría de los casos de candidiasis (90%) están causados por cinco especies, siendo *Candida albicans*, la que se aísla de forma predominante en las muestras clínicas, seguida de *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* (Cantón *et al.*, 2011; Quindós, 2015). Otras especies que también se han aislado en los pacientes como agentes infecciosos son: *Candida auris*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis*, *Candida pelliculosa*, *Candida kefyr*, *Candida lipolytica*, *Candida famata*, *Candida inconspicua*, *Candida rugosa* y *Candida norvegensis* (Figura 1).

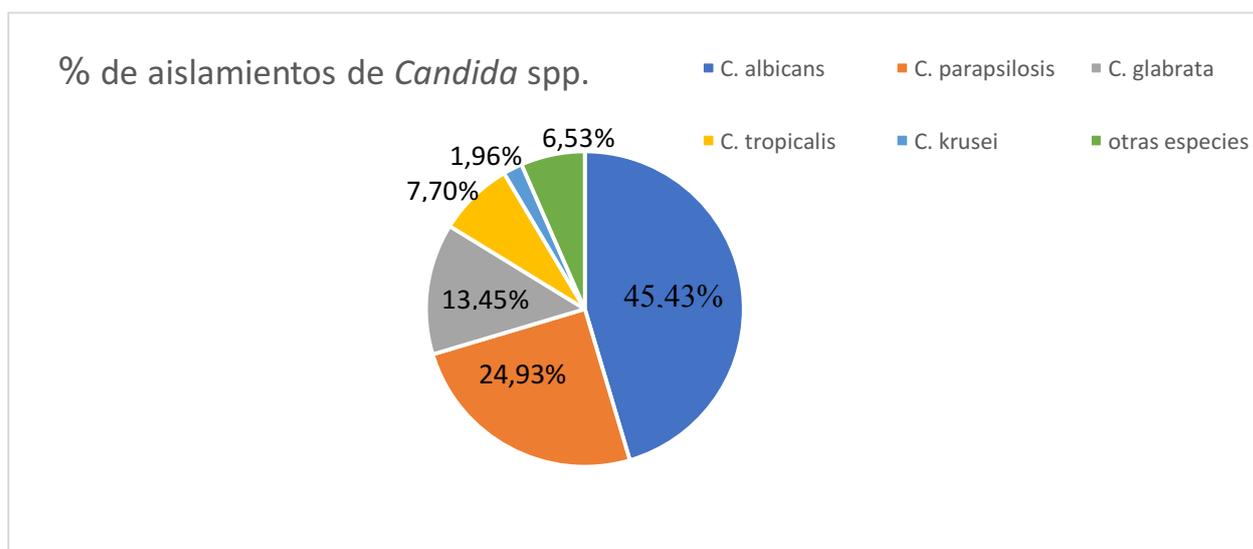


Figura 1. Estudio FUNGEMICA de las especies más frecuentes que producen candidemia.

Habitualmente estas micosis tienen un origen endógeno, aunque en ocasiones puede ser exógeno por introducción de grandes inóculos de levaduras a través de jeringas no

estériles, catéteres o, incluso a partir de las manos del personal sanitario (Cantón et al., 2011; Bonifaz, 2012).

Entre los factores de virulencia del hongo destaca su alta capacidad de adaptación y persistencia en diferentes medioambientes (cambios de pH, etc.), presencia de adhesinas, producción de enzimas (queratinasas, peptidasas, hemolisinas, hialuronidasas y proteasas), transición morfológica (variación de morfología entre blastoconidios y pseudohifas e hifas), variación fenotípica (cambios en la antigenicidad) y formación de biopelículas (en biomateriales como prótesis o catéteres) (Bonifaz, 2012).

Las candidiasis son enfermedades cosmopolitas, generalmente leves, que afectan a las mucosas oral y genital, a la piel y a las uñas (candidiasis superficiales). Sin embargo, las candidiasis invasoras, muchas veces manifestadas como candidemias, aunque son menos frecuentes que las candidiasis superficiales, se asocian con altas tasas de morbilidad y mortalidad (Pemán & Salavert, 2012; Quindós, 2015).

Las **candidemias** son las presentaciones clínicas más habituales de infección fúngica invasiva, y supone un problema sanitario cada vez mayor, ya que son la principal etiología fúngica de hospitalización de pacientes con inmunodeficiencias y entre la tercera y la cuarta causa más común de infecciones del torrente sanguíneo asociadas al cuidado de la salud (Barbedo et al., 2017)

1.3 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR *Candida*

Para el tratamiento de las infecciones causadas por este microorganismo es necesaria la elección del fármaco adecuado. Esto depende del tipo de infección, del agente etiológico y del estado general del paciente. Existen diversas guías de actuación para el tratamiento de las candidiasis, como las de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (Pappas *et al.*, 2016), de la ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) (Cuenca-Estrella et al., 2012) o de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica) (Aguado et al., 2011).

Los antifúngicos se clasifican en 4 grupos principales en función del mecanismo de acción que presenten (Arreo Del Val et al., 2017):

a) Inhibidores de la síntesis de glucanos:

- **Candinas:** Equinocandina B, aculeacina A, cilofungina, anidulafungina, caspofungina y micafungina. Inhiben la β -1,3-glucano sintasa e impiden la formación de β -1,3-glucano (polisacárido mayoritario de la pared celular y encargado de mantener la estabilidad de la pared).

b) Inhibidores de la síntesis de ergosterol:

- **Alilaminas:** Terbinafina. Actúan inhibiendo el enzima escualeno epoxidasa interfiriendo en la síntesis de ergosterol (esterol característico de la membrana celular de los hongos, ausente en las células humanas).

- **Morfolinas:** Amorolfina. Interfieren en la síntesis de ergosterol inhibiendo los enzimas D_{14} reductasa y D_8-D_7 isomerasa

- **Azoles:** Fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol. Inhiben la 14- α -demetilasa impidiendo la formación de ergosterol.

c) Antifúngicos que provocan daño directo en la membrana:

- **Polienos:** (Anfotericina B y nistatina): Se unen al ergosterol afectando directamente a la membrana celular.

d) Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos:

- **Flucitosina:** Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos actuando sobre la timidilato sintasa.

1.4 RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS

En los últimos años se está produciendo un aumento en el número de aislamientos que presentan resistencia a los diferentes antifúngicos descritos en el apartado anterior. Este aumento de la resistencia conlleva problemas como el aumento de morbimortalidad de los pacientes, prolongación de la estancia hospitalaria (3-13 días

superior) o mayor coste económico (5000-23000 € por paciente). Además, la resistencia a medicamentos de primera y segunda línea supone la utilización de antifúngicos más caros y que en ocasiones pueden presentar un mayor nivel de toxicidad (Centers for disease Control and Prevention, 2017).

La resistencia a los antifúngicos se define como "la falta de sensibilidad relativa in vitro de un hongo a un fármaco antifúngico concreto" (Quindós, 2015, p.266). La resistencia microbiológica frente a los antifúngicos se puede dividir, a su vez, en tres grupos tal como citan Mellado, Cuenca-Estrella y Rodriguez (2002, p.523):

- Resistencia intrínseca o innata: Es aquella que presentan todas las cepas de una misma especie de un hongo y no tiene relación con la exposición al antifúngico.
- Resistencia primaria: Es la que ocurre en una especie de cepas normalmente sensibles a un antifúngico cuando aparecen de forma espontánea cepas resistentes, sin haber estado en contacto previo con el antifúngico.
- Resistencia secundaria o adquirida: Es la que se desarrolla después de la exposición a los antifúngicos y que puede ser debida a alteraciones fenotípicas o genotípicas que se manifiestan de forma estable o transitoria

Entre los **mecanismos** implicados en la **resistencia intrínseca** cabe destacar la propia capacidad de esta levadura de formar biopelículas. Los hongos de estas biopelículas muestran resistencia a los antifúngicos mediante la heterogenicidad de morfologías (levaduras, pseudohifas, hifas...) el estado metabólico quiescente, la capacidad de secuestrar algunos antifúngicos de la matriz extracelular; y el quorum sensing (respuesta unánime y sincrónica de todas las células que conforman el biofilm mediante el uso de señales para activar genes coordinadamente) (Berman. J, 2012).

En cuanto a la **resistencia secundaria o adquirida**, se han descrito tres mecanismos por los cuales se pueden generar las resistencias. En primer lugar, la diana a la que se dirigen los antifúngicos puede ser modificada con la sobreexpresión, modificación de la estructura o supresión de la misma. En segundo lugar, la resistencia se puede adquirir alterando la ruta metabólica que forma parte del mecanismo de acción del antifúngico y, en tercer lugar, la concentración del antifúngico puede ser disminuida en el interior celular, bloqueando su entrada o aumentando su expulsión de manera activa al exterior (Quindós, 2015).

1.4.1. MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS POLIENOS

A pesar del uso generalizado de los polienos en los últimos 40 años, la resistencia a estos es muy poco frecuente. Dicha resistencia se basa en los siguientes mecanismos (Quindós, 2015):

- Disminución de la cantidad de ergosterol por carencia de la enzima 7,8- Δ esterol isomerasa secundaria a mutaciones en *pol1*, *pol2*, *pol3* y *pol5*.
- Sustitución del ergosterol por esteroides de menor afinidad por los polienos como fecosterol o lanosterol secundarios a mutaciones en *ERG2*, *ERG3* y *ERG6*.
- Variación del contenido de 1,3- β glucano en la pared celular. Compuesto que influencia el paso de polienos hacia la membrana plasmática.

1.4.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS AZOLES

El excesivo uso de los azoles en el tratamiento y profilaxis de las infecciones por *Candida* ha provocado el aumento de los aislamientos de cepas resistentes debido a los siguientes mecanismos (Quindós, 2015):

- Sobreexpresión de sistemas de bombeo como las bombas de eyección de tipo facilitador principal o MF (*major facilitator*) que son codificadas por los genes *MDR* (*Multi Drug Resistance*) y los transportadores con casete de unión a trifosfato de adenosina o ABC (*ATP-binding cassette*), codificados por genes *CDR* (*Candida Drug resistance*).
- Sobreexpresión de genes *ERG11* que provoca la superproducción del enzima 14 α -desmetilasa. Consecuentemente, al aumentar la cantidad del enzima aumenta la producción de su sustrato (el ergosterol) y de esta manera se requerirán mayores concentraciones de antifúngico.
- Mutaciones en genes *ERG11*, que provocan la disminución de afinidad de la 14 α -desmetilasa con los azoles, y *ERG3*. Las mutaciones en este gen que codifica para C-5 esterol desaturasa, elimina los efectos tóxicos producidos por la acumulación de 14 α -metil esteroides (sustancias acumuladas en las células tratadas con azoles que detienen el crecimiento del microorganismo) (López. K *et al.*, 2016).

1.4.3. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA 5-FLUOROCITOSINA

Las resistencias a la 5-fluorocitosina están provocadas por los mecanismos que se citan a continuación (Quindós, 2015):

- Mutación en el enzima citosina permeasa o citosina desaminasa (codificadas por genes *FCY1* y *FCY2*) que provoca una menor captación o transformación metabólica del fármaco.
- Pérdida de actividad del uracilo fosforribosil transferasa o de la 5-fluoro uracil monofosfato pirofosforilasa, responsables de la conversión del fármaco en metabolitos con actividad antifúngica.

1.4.4. MECANISMO DE RESISTENCIA A LAS CANDINAS

El mecanismo implicado en la resistencia a las candinas es el siguiente (Quindós, 2015):

- Mutaciones en los genes *FKS1* y *FKS2* que provocan alteraciones en el complejo enzimático encargado de la síntesis de 1,3- β -glucano que presenta una sensibilidad menor a la actividad de las candinas.

2. OBJETIVO

Candida es una levadura comensal capaz de causar una infección oportunista en pacientes susceptibles. El tratamiento de estas enfermedades varía en función del tipo de infección, especie implicada y el estado general del paciente. Cabe destacar que en los últimos años se está produciendo un aumento en el número de aislamientos que presentan resistencia a los diferentes antifúngicos, con el consiguiente aumento de morbi-mortalidad de los pacientes, prolongación de la estancia hospitalaria o mayor coste económico (CDC, 2017).

El objetivo de este trabajo fue realizar una búsqueda bibliográfica con el fin de obtener una visión global de los niveles de resistencia que presentan diferentes especies del género *Candida* y conocer los principales mecanismos de resistencia implicados.

3. METODOLOGIA

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos de *Pubmed* y *Science Direct*. El idioma utilizado para ello fue el inglés y el periodo de búsqueda se desarrolló entre los meses de enero y marzo del 2018.

La elección de los artículos se realizó siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

De todas las fuentes consultadas se seleccionaron aquellas que cumplían las siguientes características:

1. Texto disponible en su totalidad
2. Texto que estudia como microorganismo principal a *Candida*
3. Texto que analiza los mecanismos implicados en la resistencia a los antifúngicos.
4. Texto publicado en los últimos 10 años

3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Con el objetivo de optimizar los resultados se utilizaron como criterios de exclusión:

1. Textos no disponibles en su totalidad
2. Escritos en idiomas ajenos a la alumna
3. Textos con información no relevante para el estudio
4. Texto publicado hace más de 10 años
5. Duplicados en las diferentes bases de datos

3.3. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

El objetivo de la búsqueda se basó en la obtención de artículos con información útil y relevante que relacionaran posibles causas que atribuyen a *Candida* resistencia a los antifúngicos.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se obtuvieron utilizando los siguientes descriptores:

- Resistencia a los azoles:

- “*ABC transporter overexpression*” AND “*Candida spp.*”
- “*ERG 11 overexpression*” AND “*Candida spp.*”
- “*ERG 11 mutation*” AND “*Candida spp.*”

- Resistencia a los polienos:

- “*POL 1 mutation*” AND “*Candida spp.*”
- “*ERG 2 mutation*” AND “*Candida spp.*”
- “*ERG 3 mutation*” AND “*Candida spp.*”
- “*ERG 6 mutation*” AND “*Candida spp.*”
- “*1,3 β - glucan variation*” AND “*Candida spp.*”

- Resistencia a la 5-fluorocitosina:

- “*FCY 1 mutation*” AND “*Candida spp.*”
- “*Uracil fosforribosiltransferase mutation*” AND “*Candida spp.*”

- Resistencia a las candinas:

- “*FKSI mutation*” AND “*Candida spp.*”

4. RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos de *Pubmed* y *Science Direct*. En la tabla inferior (**Tabla 2**) se puede observar el número de referencias encontradas según la estrategia de búsqueda utilizada, y el número de publicaciones seleccionadas para este trabajo una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión tras la búsqueda realizada en *Pubmed* y *Science Direct*.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda y número de referencias obtenidas en Pubmed y Science Direct.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	PUBMED		SCIENCE DIRECT	
	TOTAL	SELECCIONADOS	TOTAL	SELECCIONADOS
"ABC transporter overexpression" AND "Candida spp."	56	18	250	4
"ERG 11 overexpression" AND "Candida spp."	0	0	56	0
"ERG 11 mutation" AND "Candida spp."	2	0	105	1
"POL 1 mutation" AND "Candida spp."	4	0	0	0
"ERG 2 mutation" AND "Candida spp."	5	0	0	0
"ERG 3 mutation" AND "Candida spp."	2	0	1	1
"ERG 6 mutation" AND "Candida spp."	0	0	0	0
"1,3beta glucan variation" AND "Candida spp."	2	0	0	0
"FCY 1 mutation" AND "Candida spp."	1	0	0	0
"Uracil fosforribosiltransferase mutation" AND "Candida spp."	8	4	0	0
"FKS1 mutation" AND "Candida spp."	60	20	84	3

4.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS AZOLES

Los azoles son los antifúngicos más prescritos para el manejo de las infecciones por *Candida*. El amplio uso de este tipo de antifúngicos ha llevado a unos mayores niveles de resistencia. Esto queda reflejado en este trabajo, en el que se muestra el amplio número de estudios que analizan esta problemática. En la **Tabla 3** se observan los resultados obtenidos tras el análisis de la información procedente de los estudios realizados sobre los mecanismos implicados en la resistencia a los azoles.

El mayor número de aislamientos se analizó en el trabajo realizado por Zhan JY y colaboradores (Zhan JY *et al.*, 2014), en el cual estudiaron 785 aislamientos (529 C.

albicans, 164 *C. glabrata* y 57 *C. krusei*) y el realizado por el equipo de Eddouzi (Eddouzi *et al.*,2013) donde analizaron 423 aislamientos (*C. albicans* y *C. tropicalis*).

De todas las especies *C. albicans* fue la más estudiada (Bhattacharya *et al.*, 2016; Salaris *et al.*, 2016; Golabek *et al.*, 2016; Zhang *et al.*,2014; Eddouzi *et al.*,2013; Flowers *et al.*,2012; Bruzual *et al.*, 2011; Mishra *et al.*, 2008; Wakiec *et al.*,2008) ya que es la especie más aislada en las infecciones causadas por este género.

En el caso de *C. auris*, patógeno emergente que está siendo causa de infecciones invasivas nosocomiales en todo el mundo (Jeffery-Smith *et al.*, 2018) destaca el estudio de la resistencia a antifúngicos llevado a cabo por Chowdary y colaboradores (Chowdary *et al.*,2017); donde analizan 350 aislamientos obtenidos desde el año 2009 al 2017, encontrando un 90% de aislamientos resistentes (315 aislamientos). En este caso, el 77% presentaba una mutación en los genes *ERG11*.

El porcentaje de aislamientos resistentes varía en los diferentes estudios analizados, y cabe destacar el trabajo realizado por Zhan y su equipo (Zhan *et al.*,2014) en el que el 100% (57) de los aislamientos de *C. krusei* fueron resistentes a fluconazol debido a su resistencia intrínseca. También se observan porcentajes de resistencia elevados en los estudios realizados por el grupo de Flowers (Flowers *et al.*, 2012) y Berkow (Berkow *et al.*2015) donde detectan niveles de resistencia del 89,74% (35/39) en *C. parapsilosis* y 87,5% en *C. albicans*, respectivamente.

Mayoritariamente, se ha visto que la resistencia se debe a la presencia de diversos mecanismos presentes de manera conjunta, como, por ejemplo, mutaciones en el gen *ERG11* y sobreexpresión de bombas ABC (Mariana *et al.*,2017). No obstante, en otros casos también se observó que la resistencia puede atribuirse a un único mecanismo (Bruzual *et al.*,2011; Schubert *et al.*,2008; Chowdhary *et al.*,2017; Salari *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2014).

RESISTENCIA A AZOLES

REFERENCIA	ESPECIE	N° DE CEPAS	% DE RESISTENCIAS	DE MIC	MECANISMO DE RESISTENCIAS	ORIGEN DE LA MUESTRA
Berila N. 2009	<i>C. glabrata</i>	38	6 (17,78%)	FLC $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ ITR $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ VRC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$	Sobreexpresión <i>CDR1</i> y <i>CDR2</i>	Candidiasis vulvovaginal
Berkow EL. 2015	<i>C. parapsilosis</i>	39	35 (89,74%) FLC solo 12 (30,7%) VRC solo 12 (30,7%) Ambos	FLC $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ VRC $\geq 1 \mu\text{g/ml}$	Sobreexpresión de <i>CDR1</i> Y <i>MDR1</i> Mutación <i>ERG11</i>	ND
Bhattacharya S. 2016	<i>C. albicans</i>	64	43 (67,18%)	FLC $\geq 2 \mu\text{g/m}$ ITC $\geq 1 \mu\text{g/m}$ CLT $\geq 1 \mu\text{g/m}$ ND	Sobreexpresión de bombas. Sobreexpresión <i>ERG11</i> .	Vaginitis candidiásica
Branco J. 2017	<i>C. parapsilosis</i>	2	1(50%)	ND	Mutación <i>ERG3</i>	
Bruzual I.2011	<i>C. albicans</i>	70	33 (47,14%)	FLC $>128 \text{ mg/L}$	Sobreexpresión <i>MDR1</i>	Aislamientos obtenidos de sangre y mucosa oral
Couzigou C. 2014	<i>C. Kefyr</i>	1	1 (100%)	VRC $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ FLC $\geq 256 \mu\text{g/ml}$	Mutación en <i>ERG11</i>	
Choi MJ. 2016	<i>C. tropicalis</i>	35	9 (25,7%)	FLC 4-64 $\mu\text{g/ml}$	Sobreexpresión de <i>CDR1</i> , <i>MDR1</i> y <i>ERG11</i>	Sangre, orina y secreción nasal
Chowdhary A. 2017	<i>C. auris</i>	350	315 (90%)	FLC 32 to $\geq 64 \text{ mg/L}$	Mutación en <i>ERG11</i>	Candidiasis invasiva (sangre, tejido, orina, esputo, piel, fluido pericárdico)
Eddouzi J. 2013	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i>	423 en total	1 1	<i>C. albicans</i> : FLC $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ <i>C. tropicalis</i> : FLC $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ VRC $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ AMB $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ $\geq 64 \mu\text{g/ml}$	Sobreexpresión <i>MDR1</i> (<i>C. albicans</i>) Mutación de <i>ERG11</i> y <i>ERG 3</i> (<i>C. krusei</i>)	sangre y secreción oral
Flowers SA. 2012	<i>C. albicans</i>	72	63 (87,5%)	$\geq 64 \mu\text{g/ml}$	Sobreexpresión <i>ERG11</i> , <i>CDR1</i> , <i>CDR2</i> y <i>MDR1</i>	ND
Goląbek K. 2015	<i>C. albicans</i>	120	60 (50%)	VRC $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ FLC $\geq 64 \mu\text{g/ml}$	Sobreexpresión de <i>ERG11</i> , <i>CDR2</i> y <i>MDR1</i>	Esputo oral, pus, orina, sangre y aspiración bronquial.
Grossman N. 2015	<i>C. parapsilosis</i>	122	30 (4,2%)	FLC $\geq 8 \mu\text{g/ml}$	Mutación en <i>ERG11</i> y sobreexpresión de <i>MDR1</i>	Candidemia

He X. 2015	<i>C. krusei</i>	16	5 (31,25%)	ITR $\geq 1\mu\text{g/ml}$	Sobreexpresión de <i>ERG11</i> Y <i>ABC2</i>	Aislamientos obtenidos de secreciones, esputo y orina
Liu JY. 2015	<i>C. albicans</i>	30	12 (40%)	FLC $\geq 64\mu\text{g/ml}$ ITR $\geq 1\mu\text{g/ml}$ VRC $\geq 4\mu\text{g/ml}$	Sobreexpresión <i>CDR1</i> y <i>CDR2</i>	Candidiasis mucocutánea, vulvovaginal y del tracto respiratorio
Mariana I. 2017	<i>C. tropicalis</i>	26	6,5 (25%)	VRC $\geq 1\mu\text{g/ml}$ FLC $\geq 64\mu\text{g/ml}$ ITC $\geq 0,025\mu\text{g/ml}$	Mutación en <i>ERG11</i> y sobreexpresión bombas ABC	
Mishra N. 2008	<i>C. albicans</i>	9	5 (55,5%)	ND	Mutación <i>ERG11</i> o sobreexpresión <i>CDR1</i> y <i>CDR2</i>	ND
Morio F. 2013	<i>C. albicans</i>	6	6 (100%)	FLC $\geq 8\mu\text{g/ml}$ VRC $\geq 1\mu\text{g/ml}$	Mutación <i>ERG11</i>	ND
Reboutier D. 2009	<i>C. lusitanae</i>	120	1 (0,83%)	FLC $\geq 64\mu\text{g/ml}$	Sobreexpresión <i>ERG11</i>	Candidemia
Salari S.2016	<i>C. albicans</i>	30	20 (66,6%)	ND	Sobreexpresión <i>CDR1</i>	Candidiasis orofaríngea
Schubert S. 2008	<i>C. dubliniensis</i>	8	5	ND	Sobreexpresión <i>MDR1</i>	ND
Shahroki S. 2017	<i>C. glabrata</i>	53	2 (4%)	FLC $\geq 64\mu\text{g/ml}$	Sobreexpresión de bombas.	
Wakiec R. 2008	<i>C. albicans</i>	4	2 (50%)	ND	Sobreexpresión <i>CDR1</i> , <i>CDR2</i> y <i>MDR1</i>	ND
Zhang JY. 2014	<i>C. albicans</i>	529	25(4,7%)	ND	Sobreexpresión <i>CDR1</i> (estudiado en <i>C. albicans</i>)	Vulvovaginitis candidiásica
	<i>C. glabrata</i>	164	16(9,8%)			
	<i>C. krusei</i>	57	57 (100%)			
	Otros	35				

Tabla 3. Referencias y datos obtenidos de la búsqueda bibliográfica de los mecanismos de resistencia a los azoles. FLC, fluconazol; VRC, voriconazol; ITC, itraconazol; CLT, clotrimazol; ND, no determinado.

4.2 . MECANISMOS DE RESISTENCIA A 5 - FLUOROCITOSINA

En cuanto a los mecanismos asociados con la resistencia a este compuesto, cabe destacar la presencia de mutaciones en los genes *FURI* (Gabriel *et al.*, 2014 y Dodgson *et al.*,2004) y *FCY22* y *FCY21* (William *et al.*,2004). Además de combinar mutaciones en diferentes genes simultáneamente (Papon *et al.*, 2007).

Los resultados obtenidos tras la revisión bibliográfica en la que se muestran los trabajos que analizan la resistencia a 5-fluorocitosina se presentan en la **Tabla 4**.

Nuevamente la especie más analizada fue *C. albicans* (Dodgson *et al.*,2004; William *et al.*,2004). El mayor número de aislamientos se estudió en el trabajo realizado por Dogson y colaboradores (Dodgson *et al.*,2004) donde analizaron 48 aislamientos de esta especie. De estos, 10,41 % (5/49) resultaron ser resistentes a 5-fluorocitosina con una CMI $\geq 8\mu\text{g/ml}$. Esta resistencia se atribuye a la presencia de mutaciones en los genes *FURI*, sin embargo, no todos los microorganismos con dicha mutación fueron resistentes. De 15 mutantes solo 5 fueron resistentes.

C. lusitaniae y *C. glabrata* son, tras *C. albicans*, las especies más estudiadas. Gabriel y su grupo de investigadores (Gabriel *et al.*, 2014) realizaron un análisis que incluía 14 aislamientos de *C. lusitaniae* y 20 de *C. galbrata*, de los cuales un 28,6% y un 25%, respectivamente eran resistentes, mostrando valores de CMI $>64\mu\text{g/ml}$ y $\geq 4\mu\text{g/ml}$ en el caso de *C. lusitaniae* y *C. glabrata*, respectivamente. Estas resistencias se relacionaron con la presencia de mutaciones en los genes *FURI*.

Tabla 4. Referencias y datos obtenidos de la búsqueda bibliográfica de los mecanismos de resistencia de la 5-Fluorocitosina. ND, no determinado

REFERENCIA	ESPECIE	MECANISMOS DE RESISTENCIA A 5 FLUOROCITOSINA			MECANISMO DE RESISTENCIA	ORIGEN DE LA MUESTRA
		Nº DE CEPAS	% DE RESISTENCIAS	MIC		
Dodgson R. 2004	<i>C. albicans</i>	48	5 (10,41%)	$\geq 8\mu\text{g/ml}$	Mutación en <i>FUR1</i> (5R/15)	Candidiasis orofaríngea
Gabriel F. 2014	<i>C. lusitaniae</i>	14	4 (28,6%)	$>64\mu\text{g/ml}$	Mutación en <i>FUR1</i>	ND
	<i>C. glabrata</i>	20	5 (25%)	$\geq 4\mu\text{g/ml}$		
Hope W. 2004	<i>C. albicans</i>	25	20 (8%)	$>8\text{mg/l}$	Mutación en <i>FCY1</i> y <i>FCY2</i>	ND
Papon N. 2007	<i>C. lusitaniae</i>	6	3 (50%)	$\geq 64\mu\text{g/ml}$	Mutaciones en <i>FCY1</i> , <i>FCY2</i> y <i>FUR1</i>	ND

4.3. MECANISMO DE RESISTENCIA A LAS CANDINAS

Junto con los azoles, son los antifúngicos de los que más referencias bibliográficas se han encontrado. Los resultados de la búsqueda bibliográfica se muestran en la **Tabla 5**.

La mutación que más frecuentemente se asocia con resistencias a este grupo de antifúngicos son aquellas que ocurren en los genes *FKS1* y *FKS2* (Pham *et al.*, 2014; Espinel-Ingroff *et al.*, 2015; Castanheira *et al.*, 2013; Gernaud *et al.*, 2015)

Tanto en el estudio realizado por Messer y sus compañeros (Messer *et al.*, 2010) como en la mayoría de artículos, la causa más frecuente de la resistencia a las candidas es la mutación en los genes *FKS1* y *FKS2*. Predominantemente, la mutación se da tanto en *FKS1* como en *FKS2*, pero también encontramos estudios en los que describen solamente mutaciones en una de las dos localizaciones (Chowdhary *et al.*, 2017; Jensen *et al.*, 2016; Asner *et al.*, 2015; Fekkar *et al.*, 2013 y Pfaller *et al.*, 2015) que describen la mutación en genes *FKS1*.

A diferencia de los demás antifúngicos, la especie más estudiada fue *C. glabrata*. En el artículo realizado por Pham y su equipo (Pham *et al.*, 2014), en el cual se aíslan 1380 microorganismos de *C. glabrata*. De estos, 58 (el 4,2%) son resistentes a las equinocandinas debido a mutaciones en los genes *FKS1* y *FKS2*.

Destaca por el número y tipos de especies estudiadas el trabajo realizado por Messer y colaboradores (Messer *et al.*, 2010). Se analizaron 1201 especies, siendo *C. albicans* (587) *C. glabrata* (218) y *C. parapsilosis* (196) las más representadas. No obstante, solo se estudian las resistencias de *C. glabrata*., siendo 22 resistentes a anidulafungina, 193 a caspofungina y 33 a micafungina.

Tabla 5. Referencias y datos obtenidos de la búsqueda bibliográfica de los mecanismos de resistencia de las candidas. ANF, anidulafungina; CSP, caspofungina; MCF, micafungina; ND, no determinado

REFERENCIA	ESPECIE	Nº CEPAS	MECANISMOS DE RESISTENCIA A CANDINAS			ORIGEN DE LA MUESTRA
			% DE RESISTENCIAS	MIC	MECANISMO DE RESISTENCIA	
Alexander B. 2013	<i>C. glabrata</i>	313	17 (5,4%)	ANF y CSP ≥ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ MCF ≥ 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Mutación <i>FKS</i>	Aislamientos obtenidos de pacientes con candidemia
Asner A. 2015	<i>C. lusitaniae</i>	5	3 (60%)	CSP $> 0,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ MCF > 0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ANF > 0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$	Mutación <i>FKS1</i>	Aislamientos obtenidos de un paciente neutropénico con fiebre persistente
Beyda N. 2015	<i>C. glabrata</i>	13	2 (15,38%)	CSP 8-16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ MCF 4-8 $\mu\text{g}/\text{ml}$	Mutación <i>FKS2</i>	Aislamientos obtenidos de pacientes con candidemia
Castanheira M.2013	<i>C. glabrata</i>	119	23 (19,32%)	MCF: $> 0,12$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ANF y CSP $> 0,25$ $\mu\text{g}/\text{ml}$	Mutación <i>FKS1 y2</i> (23/37)	Aislamientos obtenidos de pacientes con candidemia
Chowdhary A. 2017	<i>C. auris</i>	38	4(10,52%)	CSP > 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ MCF > 0.125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ANF $> 0,25$ $\mu\text{g}/\text{ml}$	Mutación en <i>FKS1</i>	Candidiasis invasiva (sangre, tejido, orina, esputo, piel, fluido pericárdico)
Espinel-Ingroff A. 2015	<i>C. albicans</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i> <i>C. tropicalis</i>	41 1 26 5 8	Anidulafungina 72/81 (88,9%) Caspofungina 74/81 (91,4%) Micafungina 76/81 (93,8%)	ANF: <i>C. albicans</i> 0,12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <i>C. glabrata</i> 0,12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <i>C. tropicalis</i> 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ CSP: <i>C. albicans</i> 0,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <i>C. glabrata</i> 0,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <i>C. tropicalis</i> 0,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ MCF: <i>C. albicans</i> 0,06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <i>C. glabrata</i> 0,03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <i>C. tropicalis</i> 0,06 $\mu\text{g}/\text{ml}$	Mutación <i>FKS1 y FKS2</i>	Candidemia
Fekkar A. 2013	<i>C. kefyr</i>	8	1 (12,5%)	MCF 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CSP y ANF 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Mutación <i>FKS1</i>	Aislamientos obtenidos de pacientes con candidemia

Garcia-Effron G. 2009	<i>C. glabrata</i>	15	13 (86,6%)	CSP ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$	Mutación <i>FKS1</i> y <i>FKS2</i>	ND	
Garcia-Effron G. 2010	<i>C. tropicalis</i>	1		ND	Mutación <i>FKS1</i> y <i>FKS2</i>	Candidiasis invasiva	
	<i>C. albicans</i>	2	3 (100%)				
Garcia-Effron G. 2011	<i>C. albicans</i>		5 (7,35%) :	ND	Mutación <i>FKS1</i> y <i>FKS2</i>	ND	
	<i>C. glabrata</i>		1 <i>C. albicans</i>				
	<i>C. tropicalis</i>		2 <i>C. glabrata</i> ,				
	<i>C. krusei</i>	78	1 <i>C. krusei</i>				
	<i>C. parapsilosis</i>		1 <i>C. tropicalis</i>				
	<i>C. orthopsilosis</i>						
	<i>C. metapsilosis</i>						
Garnaud C. 2015	<i>C. albicans</i>	12	1 (8,33%)		Mutación en <i>FKS1</i> y <i>FKS2</i>	Aislamientos obtenidos de sangre, orofaringe, tracto respiratorio y heces	
	<i>C. glabrata</i>	5	3(60%)				
Grosset M. 2016	<i>C. tropicalis</i>	3	2 (66,6%)	<i>C. tropicalis</i> : CSP 4 $\mu\text{g/ml}$ MCF 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ANF 0,5 $\mu\text{g/ml}$	Mutación <i>FKS1</i>	Candidemia	
	<i>C. albicans</i>	2	2 (100%)				<i>C. albicans</i> : CSP 4 $\mu\text{g/ml}$ MCF 2 $\mu\text{g/ml}$ ANF 0,25 $\mu\text{g/ml}$
	<i>C. glabrata</i>	1					
Jensen RH. 2016	<i>C. glabrata</i>	25	25 (100%)	<i>C. glabrata</i> : ANF $\geq 0,06\text{mg/l}$ MCF $\geq 0,03\text{mg/l}$	Mutación <i>FKS1</i>	Aislamientos obtenidos de sangre, orina, mucosa oral, colon	
	<i>C. albicans</i>	7	7 (100%)				<i>C. albicans</i> : ANF $\geq 0,03\text{mg/l}$ MCF $\geq 0,01\text{mg/l}$
	<i>C. krusei</i>	6					
	<i>C. dubliniensis</i>	2					
	<i>C. tropicalis</i>	3					
	<i>C. lusitanae</i>	1					
	<i>C. kefyr</i>	1					
Klotz U. 2016	<i>C. glabrata</i>	64	1 (1,5%)	MCF $\geq 0,016\text{mg/l}$ CSP $> 0.03\mu\text{g/ml}$	Mutación en <i>FKS2</i>	Aislamientos obtenidos de hemocultivos	

Messer SA. 2010	<i>C. glabrata</i>	587	248 (42,24%)	CSP 1 to >16 µg/ml MCF 0,25 - 8 µg/ml ANF 1 to 4 µg/ml	Mutación <i>FKS1</i> y <i>FKS2</i>	Candidemia
	<i>C. albicans</i>	218				
	<i>C. parapsilosis</i>	196				
	<i>C. tropicalis</i>	126				
	<i>C. krusei</i>	24				
	<i>C. lusitaniae</i>	19				
	Otros	31				
Naicker S. 2016	<i>C. glabrata</i>	2	2 (100%)	CSP 0,25 µg/ml ANF 0,5 µg/ml	Mutación <i>FKS2</i>	Muestra de orina
Pfaller M. 2015	<i>C. albicans</i>	87	<i>C. albicans</i> (4,6%)	CSP, ANF ≥0.5 µg/ml MCF ≥0.25 µg/ml	Mutación <i>FKS1</i>	Candidemia
	<i>C. parapsilosis</i>	58				
	<i>C. tropicalis</i>	33				
	<i>C. glabrata</i>	32				
	Otros	10				
Pfeiffer D. 2010	<i>C. parapsilosis</i>	7	5 (71,42%)	MCF >2 µg/ml	Mutación <i>FKS</i>	Candidiasis invasiva
	<i>C. glabrata</i>	6	5 (83,3)			
	<i>C. tropicalis</i>	3				
	<i>C. albicans</i>	1				
	Otros	2				
Pham C. 2014	<i>C. glabrata</i>	1380	58 (4,2%)	CSP, ANF ≥0.5 µg/ml MCF ≥0.25 µg/ml	Mutación <i>FKS1</i> y <i>FKS2</i>	Candidemia
Sasso M. 2017	<i>C. glabrata</i>	6	1 (16,6%)	CSP >32 µg/ml MCF >1,5 µg/ml ANF >1µg/ml	Mutación <i>FKS 1</i> y <i>FKS 2</i>	Aislamientos obtenidos de fluido peritoneal, orina y frotis bucal

Shields R. 2015	<i>C. albicans</i>	169		CSP 0,008-8 µg/ml MCF 0,015-8 µg/ml	Mutación <i>FKS</i> : <i>C. albicans</i> (1/20) <i>C. glabrata</i> (6/40)	Candidemia
	<i>C. glabrata</i>	167				
	<i>C. parapsilosis</i>	71	28 (6,18%)			
	<i>C. tropicalis</i>	38				
	<i>C. krusei</i>	6				
	<i>C. guilliermondii</i>	2				
Shields RK. 2012	<i>C. glabrata</i>	39	39 (100%) CSP 4 (10%) AND 3 (8%) MICA	CSP >0.5 µg/ml ANF >0.06 µg/ml MCF >0.03 µg/ml	Mutación en <i>FKS</i> (7/39)	Candidemia
Zimbeck AJ. 2010	<i>C. glabrata</i>	490	16 (3,26%)	CSP 0.125 µg/ml MCF 0.03 µg/ml ANF 0.25 µg/ml	Mutación <i>FKS1</i> y <i>FKS2</i>	Candidemia

5. DISCUSIÓN

El excesivo uso de los antifúngicos, junto con el aumento de la población inmunodeprimida ha provocado que en los últimos 10 años se haya incrementado el número de aislamientos *Candida* resistentes a los antifúngicos hasta convertirse en uno de los problemas más importantes en la comunidad sanitaria. (Centers for disease Control and Prevention, 2017).

Los trabajos que analizan los mecanismos de resistencia a antifúngicos en *Candida* son muy numerosos. De hecho, al realizar esta búsqueda bibliográfica se tuvo que acotar a los últimos 10 años con el fin de limitar el número de descripciones. Esto refleja el progresivo aumento de las resistencias a lo largo de estos últimos años y la relevancia del problema que supone las resistencias a los antifúngicos.

También se han observado diferencias en cuanto al tipo de información contenida en las publicaciones a lo largo del tiempo, ya que mientras que en las más antiguas se incluyen estudios de niveles de resistencia o de detección de la concentración mínima inhibitoria que presentan los aislamientos, en los más recientes se analizan específicamente los mecanismos de resistencias implicados y responsables de esas CMI's más elevadas.

El grupo de antifúngicos del que se han obtenido más referencias con respecto a los mecanismos de resistencia y en cuanto al número de aislamientos resistentes son los azoles. Esto puede ser debido a que estos antifúngicos han sido ampliamente utilizados y esto ha facilitado la aparición y posterior diseminación de la resistencia. El mecanismo implicado descrito con mayor frecuencia fue la sobreproducción de bombas ABC y MF por sobreexpresión de los genes *CDR (1 y 2)* y *MDR1*, respectivamente. También son numerosas las descripciones de mutaciones en los genes *ERG11* y la sobreexpresión de dicha mutación. Cabe destacar que en la mayoría de los aislamientos la resistencia se adquirió por la aparición simultánea de más de un mecanismo de resistencia, como es el caso de la sobreexpresión de bombas de expulsión y de gen *ERG11*, o la sobreexpresión de bombas de expulsión y presencia de mutaciones en el gen *ERG11*.

La 5-fluorocitosina es un antifúngico comercializado en los años sesenta del siglo XX. Su actividad limitada hizo que se redujera su uso hasta que en la actualidad su utilidad es escasa (Ruiz-Camps & Cuenca-Estrella, 2009). Este hecho se refleja en este estudio pues son pocas las referencias obtenidas en relación a las resistencias de la 5-fluorocitosina. El mecanismo más frecuente implicado en la resistencia a la 5-fluorocitosina es la mutación en los genes *FURI* seguido de la mutación en genes *FCY1* y *FCY2* (Gabriel *et al.*, 2014; William *et al.*, 2004).

Las candidinas, junto con los azoles, destacan por su amplio uso en el tratamiento de las infecciones candidiásicas, y esta puede ser una de las razones que ha contribuido a la aparición de cepas resistentes. Aunque los porcentajes de resistencia a las candidinas son inferiores a los de los azoles, la búsqueda bibliográfica reportó un gran número de referencias que incluían el estudio de los mecanismos de resistencia implicados. El más detectado en este caso fue la presencia de mutaciones en los genes *FKS1* y *FKS2*. De hecho, en la mayoría de estudios se detectaron mutaciones en ambos genes de manera simultánea (Pham *et al.*, 2014; Espinel-Ingroff *et al.*, 2015; Castanheira *et al.*, 2013; Gernaud *et al.*, 2015).

Las especies estudiadas con mayor frecuencia en las diferentes referencias bibliográficas en relación a los mecanismos de resistencia son *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Esto concuerda los datos clínicos, ya que la gran mayoría de los casos de candidiasis (90%) están causados por estas cinco especies (Cantón *et al.*, 2011; Quindós, 2015). En concreto la especie *C. albicans* es la más estudiada con respecto a los mecanismos de resistencia a azoles y 5-fluorocitosina, mientras que *C. glabrata* es la especie más estudiada en el caso de los mecanismos de resistencia a las candidinas (Grosset *et al.*, 2016; Jensen *et al.*, 2016; Bhattacharya *et al.*, 2016; Salaris *et al.*, 2016; Golabek *et al.*, 2016). Esto puede ser debido a que la especie *C. albicans* no suele presentar resistencia a las candidinas mientras que sí la desarrolla *C. glabrata*.

Finalmente, cabe destacar la especie *C. auris*, que es un patógeno emergente causante de infecciones en los últimos años. El primer caso se describió en Japón en 2009, y posteriormente se han descrito casos en otros países de Asia, África, América y Europa. Esta especie está causando brotes a nivel hospitalario difíciles de erradicar por

sus elevados niveles de resistencia a los antifúngicos (Jeffery-Smith *et al.*,2018) Aunque se han publicado trabajos que abordan esta problemática, son pocos los trabajos que inciden en el mecanismo específico de resistencia, que se ha relacionado con mutaciones en los genes *ERG11* en el caso de la resistencia a los azoles, y con mutaciones en genes *FKS1* en el caso de la resistencia a las candinas (Chowdhary *et al.*, 2017).

6. CONCLUSIONES

1. En los últimos 10 años se ha producido un incremento de los niveles de resistencia a los antifúngicos en *Candida* hasta convertirse en uno de los problemas más importantes en la comunidad sanitaria.
2. Los trabajos que analizan los mecanismos de resistencia a antifúngicos en *Candida* son muy numerosos, principalmente los referentes a los azoles y a las candinas.
3. Los mecanismos de resistencia implicados descritos con mayor frecuencia fueron:
 - Sobreexpresión de las bombas de expulsión ABC y MF, seguido de mutaciones en los genes *ERG11* en el caso de los azoles.
 - Mutaciones en los genes *FURI* y *FCY* en el caso de 5- fluorocitosina.
 - Mutaciones en los genes *FKS1* y *FKS 2* en el caso de las los candinas.
4. En el caso de los azoles, destaca la detección simultanea de más de un mecanismo de resistencia.

7. BIBLIOGRAFIA

Aguado, J. M., Ruiz-Camps, I., Munoz, P., Mensa, J., Almirante, B., Vazquez, L., . . . Grupo de Estudio de Micología Medica de la SEIMC (GEMICOMED). (2011). Guidelines for the treatment of invasive candidiasis and other yeasts. spanish society of infectious diseases and clinical microbiology (SEIMC). 2010 update. [Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualizacion 2011] *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(5), 345-361. doi:10.1016/j.eimc.2011.01.008 [doi]

- Alexander, B. D., Johnson, M. D., Pfeiffer, C. D., Jimenez-Ortigosa, C., Catania, J., Booker, R., . . . Pfaller, M. A. (2013). Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: Clinical failure correlates with presence of *FKS* mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 56(12), 1724-1732. 10.1093/cid/cit136 [doi]
- Arreo Del Val, V., et al. (2017). *Manual AMIR de Infecciosas y Microbiología* (10^aed.). España: Academia de estudios MIR, S.L.
- Asner, S. A., Giulieri, S., Diezi, M., Marchetti, O., & Sanglard, D. (2015). Acquired multidrug antifungal resistance in *Candida lusitanae* during therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(12), 7715-7722. 10.1128/AAC.02204-15 [doi]
- Barbedo, L. S., Figueiredo-Carvalho, M. H., Muniz, M. M., & Zancope-Oliveira, R. M. (2017). Comparison of four molecular approaches to identify *Candida parapsilosis* complex species. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 112(3), 214-219. doi:S0074-02762017000300214 [pii]
- Berila, N., Borecka, S., Dzugasova, V., Bojnansky, J., & Subik, J. (2009). Mutations in the *CgPDR1* and *CgERG11* genes in azole-resistant *candida glabrata* clinical isolates from Slovakia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(6), 574-578. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.11.011 [doi]
- Berkow, E. L., Manigaba, K., Parker, J. E., Barker, K. S., Kelly, S. L., & Rogers, P. D. (2015). Multidrug transporters and alterations in sterol biosynthesis contribute to azole antifungal resistance in *Candida parapsilosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 5942-5950. 10.1128/AAC.01358-15 [doi]
- Berman, J. (2012). *Candida albicans*. *Current Biology*, Vol.22 (16), 620-622
- Beyda, N. D., Liao, G., Endres, B. T., Lewis, R. E., & Garey, K. W. (2015). Innate inflammatory response and immunopharmacologic activity of micafungin, caspofungin, and voriconazole against wild-type and *FKS* mutant *Candida glabrata* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(9), 5405-5412. 10.1128/AAC.00624-15 [doi]
- Bhattacharya, S., Sobel, J. D., & White, T. C. (2016). A combination fluorescence assay demonstrates increased efflux pump activity as a resistance mechanism in azole-

resistant vaginal *Candida albicans* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(10), 5858-5866. 10.1128/AAC.01252-16 [doi]

Bonifaz, J. (2012). *Micología Médica Básica*. McGraw-Hill

Branco, J., Ola, M., Silva, R. M., Fonseca, E., Gomes, N. C., Martins-Cruz, C., . . . Miranda, I. M. (2017). Impact of *ERG3* mutations and expression of ergosterol genes controlled by UPC2 and NDT80 in *Candida parapsilosis* azole resistance. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(8), 575.e1-575.e8. doi:S1198-743X(17)30090-3 [pii]

Bruzual, I., & Kumamoto, C. A. (2011). An *MDR1* promoter allele with higher promoter activity is common in clinically isolated strains of *Candida albicans*. *Molecular Genetics and Genomics : MGG*, 286(5-6), 347-357. 10.1007/s00438-011-0650-z [doi]

Cantón, E., Peman, J., Quindos, G., Eraso, E., Miranda-Zapico, I., Alvarez, M., . . . FUNGEMYCA Study Group. (2011). Prospective multicenter study of the epidemiology, molecular identification, and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* isolated from patients with candidemia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(12), 5590-5596. doi:10.1128/AAC.00466-11 [doi]

Castanheira, M., Woosley, L. N., Messer, S. A., Diekema, D. J., Jones, R. N., & Pfaller, M. A. (2014). Frequency of *FKS* mutations among *Candida glabrata* isolates from a 10-year global collection of bloodstream infection isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(1), 577-580. 10.1128/AAC.01674-13 [doi]

Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Recuperado de www.cdc.gov

Choi, M. J., Won, E. J., Shin, J. H., Kim, S. H., Lee, W. G., Kim, M. N., . . . Im, Y. J. (2016). Resistance mechanisms and clinical features of fluconazole-nonsusceptible *Candida tropicalis* isolates compared with fluconazole-less-susceptible isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(6), 3653-3661. 10.1128/AAC.02652-15 [doi]

Chowdhary, A., Prakash, A., Sharma, C., Kordalewska, M., Kumar, A., Sarma, S., . . . Meis, J. F. (2018). A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in india: Role of the *ERG11* and *FKS1* genes in azole

- and echinocandin resistance. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(4), 891-899. 10.1093/jac/dkx480 [doi]
- Chowdhary, A., Prakash, A., Sharma, C., Kordalewska, M., Kumar, A., Sarma, S., . . . Meis, J. F. (2018). A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: Role of the *ERG11* and *FKSI* genes in azole and echinocandin resistance. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(4), 891-899. 10.1093/jac/dkx480 [doi]
- Cuenca-Estrella, M., Verweij, P. E., Arendrup, M. C., Arikan-Akdagli, S., Bille, J., Donnelly, J. P., . . . ESCMID Fungal Infection Study Group. (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18 Suppl 7, 9-18. doi:10.1111/1469-0691.12038 [doi]
- Dodgson, A. R., Dodgson, K. J., Pujol, C., Pfaller, M. A., & Soll, D. R. (2004). Clade-specific flucytosine resistance is due to a single nucleotide change in the *FURI* gene of *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(6), 2223-2227. 10.1128/AAC.48.6.2223-2227.2004 [doi]
- Eddouzi, J., Parker, J. E., Vale-Silva, L. A., Coste, A., Ischer, F., Kelly, S., . . . Sanglard, D. (2013). Molecular mechanisms of drug resistance in clinical *Candida* species isolated from tunisian hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(7), 3182-3193. 10.1128/AAC.00555-13 [doi]
- Espinel-Ingroff, A., Alvarez-Fernandez, M., Canton, E., Carver, P. L., Chen, S. C., Eschenauer, G., . . . Turnidge, J. (2015). Multicenter study of epidemiological cutoff values and detection of resistance in *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin using the sensititre YeastOne colorimetric method. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(11), 6725-6732. 10.1128/AAC.01250-15 [doi]
- Fekkar, A., Meyer, I., Brossas, J. Y., Dannaoui, E., Palous, M., Uzunov, M., . . . Datry, A. (2013). Rapid emergence of echinocandin resistance during *Candida kefyr* fungemia treatment with caspofungin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(5), 2380-2382. 10.1128/AAC.02037-12 [doi]

- Flowers, S. A., Barker, K. S., Berkow, E. L., Toner, G., Chadwick, S. G., Gygax, S. E., . . . Rogers, P. D. (2012). Gain-of-function mutations in *UPC2* are a frequent cause of *ERG11* upregulation in azole-resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *Eukaryotic Cell*, 11(10), 1289-1299. 10.1128/EC.00215-12 [doi]
- Gabriel, F., Sabra, A., El-Kirat-Chatel, S., Pujol, S., Fitton-Ouhabi, V., Brethes, D., . . . Noel, T. (2014). Deletion of the uracil permease gene confers cross-resistance to 5-fluorouracil and azoles in *Candida lusitaniae* and highlights antagonistic interaction between fluorinated nucleotides and fluconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(8), 4476-4485. 10.1128/AAC.00009-14 [doi]
- Garcia-Effron, G., Chua, D. J., Tomada, J. R., DiPersio, J., Perlin, D. S., Ghannoum, M., & Bonilla, H. (2010). Novel *FKS* mutations associated with echinocandin resistance in *Candida* species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(5), 2225-2227. 10.1128/AAC.00998-09 [doi]
- Garcia-Effron, G., Lee, S., Park, S., Cleary, J. D., & Perlin, D. S. (2009). Effect of *Candida glabrata FKS1* and *FKS2* mutations on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3-beta-D-glucan synthase: Implication for the existing susceptibility breakpoint. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(9), 3690-3699. 10.1128/AAC.00443-09 [doi]
- Garcia-Effron, G., Park, S., & Perlin, D. S. (2011). Improved detection of *Candida* sp. *FKS* hot spot mutants by using the method of the CLSI M27-A3 document with the addition of bovine serum albumin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(5), 2245-2255. 10.1128/AAC.01350-10 [doi]
- Garnaud, C., Botterel, F., Sertour, N., Bougnoux, M. E., Dannaoui, E., Larrat, S., . . . Maubon, D. (2015). Next-generation sequencing offers new insights into the resistance of *Candida* spp. to echinocandins and azoles. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(9), 2556-2565. 10.1093/jac/dkv139 [doi]
- Golabek, K., Strzelczyk, J. K., Owczarek, A., Cuber, P., Slempl-Migiel, A., & Wiczowski, A. (2015). Selected mechanisms of molecular resistance of *Candida albicans* to azole drugs. *Acta Biochimica Polonica*, 62(2), 247-251. 10.18388/abp.2014_940 [doi]

- Grosset, M., Desnos-Ollivier, M., Godet, C., Kauffmann-Lacroix, C., & Cazenave-Roblot, F. (2016). Recurrent episodes of candidemia due to *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* and *Candida albicans* with acquired echinocandin resistance. *Medical Mycology Case Reports*, 14, 20-23. doi:10.1016/j.mmcr.2016.12.004 [doi]
- Grossman, N. T., Pham, C. D., Cleveland, A. A., & Lockhart, S. R. (2015). Molecular mechanisms of fluconazole resistance in *Candida parapsilosis* isolates from a U.S. surveillance system. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(2), 1030-1037. 10.1128/AAC.04613-14 [doi]
- He, X., Zhao, M., Chen, J., Wu, R., Zhang, J., Cui, R., . . . Sui, T. (2015). Overexpression of both *ERG11* and *ABC2* genes might be responsible for itraconazole resistance in clinical isolates of *Candida krusei*. *PloS One*, 10(8), e0136185. 10.1371/journal.pone.0136185 [doi]
- Hope, W. W., Taberner, L., Denning, D. W., & Anderson, M. J. (2004). Molecular mechanisms of primary resistance to flucytosine in *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(11), 4377-4386. 48/11/4377 [pii]
- Jeffery-Smith, A., Taori, S. K., Schelenz, S., Jeffery, K., Johnson, E. M., Borman, A., . . . Brown, C. S. (2017). *Candida auris*: A review of the literature. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(1), 10.1128/CMR.00029-17. Print 2018 Jan. doi:e00029-17 [pii]
- Jensen, R. H. (2016). Resistance in human pathogenic yeasts and filamentous fungi: Prevalence, underlying molecular mechanisms and link to the use of antifungals in humans and the environment. *Danish Medical Journal*, 63(10), B5288. B5288 [pii]
- Klotz, U., Schmidt, D., Willinger, B., Steinmann, E., Buer, J., Rath, P. M., & Steinmann, J. (2016). Echinocandin resistance and population structure of invasive *Candida glabrata* isolates from two university hospitals in Germany and Austria. *Mycoses*, 59(5), 312-318. 10.1111/myc.12472 [doi]
- Liu, J. Y., Shi, C., Wang, Y., Li, W. J., Zhao, Y., & Xiang, M. J. (2015). Mechanisms of azole resistance in *Candida albicans* clinical isolates from Shanghai, China. *Research in Microbiology*, 166(3), 153-161. doi:10.1016/j.resmic.2015.02.009 [doi]

- Mellado, E., Cuenca-Estrella, M., Rodriguez, J.L. (2002). Importancia clínica de los mecanismos de resistencia de los hongos filamentosos a los antifúngicos. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*, 20 (10), 523-530.
- Messer, S. A., Jones, R. N., Moet, G. J., Kirby, J. T., & Castanheira, M. (2010). Potency of anidulafungin compared to nine other antifungal agents tested against *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., and *Aspergillus* spp.: Results from the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008). *Journal of Clinical Microbiology*, 48(8), 2984-2987. 10.1128/JCM.00328-10 [doi]
- Mishra, N. N., Prasad, T., Sharma, N., & Gupta, D. K. (2008). Membrane fluidity and lipid composition of fluconazole resistant and susceptible strains of *Candida albicans* isolated from diabetic patients. *Brazilian Journal of Microbiology*, 39(2), 219-225. 10.1590/S1517-83822008000200004 [doi]
- Morio, F., Pagniez, F., Besse, M., Gay-andrieu, F., Miegerville, M., & Le Pape, P. (2013). Deciphering azole resistance mechanisms with a focus on transcription factor-encoding genes *TAC1*, *MRR1* and *UPC2* in a set of fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 42(5), 410-415. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.07.013 [doi]
- Murray, P., Rosenthal, K., Pfaller, M. (2017). *Microbiología Médica*: S.A. Elsevier España.
- Naicker, S. D., Magobo, R. E., Zulu, T. G., Maphanga, T. G., Luthuli, N., Lowman, W., & Govender, N. P. (2016). Two echinocandin-resistant *Candida glabrata* *FKS* mutants from South Africa. *Medical Mycology Case Reports*, 11, 24-26. doi:10.1016/j.mmcr.2016.03.004 [doi]
- Papon, N., Noel, T., Florent, M., Gibot-Leclerc, S., Jean, D., Chastin, C., . . . Chapeland-Leclerc, F. (2007). Molecular mechanism of flucytosine resistance in *Candida lusitanae*: Contribution of the *FCY2*, *FCY1*, and *FUR1* genes to 5-fluorouracil and fluconazole cross-resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(1), 369-371. AAC.00824-06 [pii]
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., . . . Sobel, J. D. (2016). Clinical practice guideline for the management of

- candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1-50. doi:10.1093/cid/civ933 [doi]
- Pemám, J., Salavert, M. (2012). Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(2), 90-98.
- Pfaller, M. A., Castanheira, M., Messer, S. A., & Jones, R. N. (2015). In vitro antifungal susceptibilities of isolates of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. from China to nine systemically active antifungal agents: Data from the SENTRY Antifungal Surveillance Program, 2010 through 2012. *Mycoses*, 58(4), 209-214. 10.1111/myc.12299 [doi]
- Pfeiffer, C. D., Garcia-Effron, G., Zaas, A. K., Perfect, J. R., Perlin, D. S., & Alexander, B. D. (2010). Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(7), 2373-2380. 10.1128/JCM.02390-09 [doi]
- Pham, C. D., Iqbal, N., Bolden, C. B., Kuykendall, R. J., Harrison, L. H., Farley, M. M., . . . Lockhart, S. R. (2014). Role of *FKS* mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(8), 4690-4696. 10.1128/AAC.03255-14 [doi]
- Quindós, G. (2015). *Micología clínica*. Barcelona: Elsevier S.A. España.
- Reboutier, D., Piednoel, M., Boisnard, S., Conti, A., Chevalier, V., Florent, M., . . . Papon, N. (2009). Combination of different molecular mechanisms leading to fluconazole resistance in a *Candida lusitanae* clinical isolate. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 63(2), 188-193. 10.1016/j.diagmicrobio.2008.10.019 [doi]
- Ruiz-Camps, I., Cuenca-Estrella, M. (2009). Antifúngicos para uso sistémico. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27 (6), 253-262.
- Ryan, K. J. (Ed.) y Ray, C.G. (Ed). (2005). *Microbiología clínica*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Salari, S., Khosravi, A. R., Mousavi, S. A., & Nikbakht-Brojeni, G. H. (2016). Mechanisms of resistance to fluconazole in *Candida albicans* clinical isolates from iranian HIV-infected patients with oropharyngeal candidiasis. *Journal De Mycologie Medicale*, 26(1), 35-41. 10.1016/j.mycmed.2015.10.007 [doi]

- Sasso, M., Roger, C., & Lachaud, L. (2017). Rapid emergence of *FKS* mutations in *Candida glabrata* isolates in a peritoneal candidiasis. *Medical Mycology Case Reports*, 16, 28-30. doi:10.1016/j.mmcr.2017.04.004 [doi]
- Schubert, S., Rogers, P. D., & Morschhauser, J. (2008). Gain-of-function mutations in the transcription factor *MRR1* are responsible for overexpression of the *MDR1* efflux pump in fluconazole-resistant *Candida dubliniensis* strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(12), 4274-4280. 10.1128/AAC.00740-08 [doi]
- Shahrokhi, S., Noorbakhsh, F., & Rezaie, S. (2017). Quantification of *CDR1* gene expression in fluconazole resistant *Candida glabrata* strains using real-time PCR. *Iranian Journal of Public Health*, 46(8), 1118-1122.
- Shields, R. K., Nguyen, M. H., Press, E. G., Cumbie, R., Driscoll, E., Pasculle, A. W., & Clancy, C. J. (2015). Rate of *FKS* mutations among consecutive *Candida* isolates causing bloodstream infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(12), 7465-7470. 10.1128/AAC.01973-15 [doi]
- Shields, R. K., Nguyen, M. H., Press, E. G., Kwa, A. L., Cheng, S., Du, C., & Clancy, C. J. (2012). The presence of an *FKS* mutation rather than MIC is an independent risk factor for failure of echinocandin therapy among patients with invasive candidiasis due to *Candida glabrata*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(9), 4862-4869. 10.1128/AAC.00027-12 [doi]
- Wakiec, R., Gabriel, I., Prasad, R., Becker, J. M., Payne, J. W., & Milewski, S. (2008). Enhanced susceptibility to antifungal oligopeptides in yeast strains overexpressing ABC multidrug efflux pumps. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(11), 4057-4063. 10.1128/AAC.01648-07 [doi]
- Xisto, M. I., Caramalho, R. D., Rocha, D. A., Ferreira-Pereira, A., Sartori, B., Barreto-Bergter, E., . . . Lackner, M. (2017). Pan-azole-resistant *Candida tropicalis* carrying homozygous *ERG11* mutations at position K143R: A new emerging superbug? *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(4), 988-992. 10.1093/jac/dkw558 [doi]
- Zhang, J. Y., Liu, J. H., Liu, F. D., Xia, Y. H., Wang, J., Liu, X., . . . Huang, X. T. (2014). Vulvovaginal candidiasis: Species distribution, fluconazole resistance and drug efflux pump gene overexpression. *Mycoses*, 57(10), 584-591. 10.1111/myc.12204 [doi]

Zimbeck, A. J., Iqbal, N., Ahlquist, A. M., Farley, M. M., Harrison, L. H., Chiller, T., & Lockhart, S. R. (2010). *FKS* mutations and elevated echinocandin MIC values among *Candida glabrata* isolates from U.S. population-based surveillance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(12), 5042-5047. 10.1128/AAC.00836-10 [doi]