Universidad de La Laguna

Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD LA LAGUNA

Candida auris, nuevo hongo patógeno multirresistente

Nieves González Ortega

Trabajo de Fin de Grado
Grado en Farmacia

Tutor: José Manuel de la Rosa Reyes

Área de Microbiología, Facultad de Farmacia

Índice

1. Introducción 3
2. Objetivos 4
3. Metodología 4
4. Resultados y discusión 4
4.1. Identificación de *C. auris* 4
4.2. Epidemiología y manifestaciones clínicas 6
4.3. Biología de *C. auris* 7
4.4. Factores de virulencia 9
4.4.1. Resistencia a las condiciones ambientales 11
4.4.2. Resistencia a antifúngicos 12
5. Conclusiones 14
6. Bibliografía 15

Resumen

En la actualidad estamos más que acostumbrados a hablar sobre la amenaza que suponen las bacterias multirresistentes, pero hace unos pocos años ha emergido un hongo resistente a casi todos los tratamientos existentes, *Candida auris*. Tras su primera aparición en un hospital geriátrico en Japón en 2009, este hongo oportunista está poniendo actualmente en alerta a las instituciones sanitarias de todo el mundo debido a su alta tasa de morbilidad y mortalidad, especialmente en el ambiente nosocomial. Se han notificado brotes en más de 40 países de 6 continentes y las razones que subyacen a su gran capacidad de expansión en tan poco tiempo se desconocen. En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica con objeto de describir las características principales de este hongo oportunista, sus principales factores de virulencia, mecanismos de resistencia y los avances, en la investigación sobre el mismo, que han tenido lugar en la última década.

Palabras clave: *Candida auris*, patógeno emergente, identificación, virulencia, diagnóstico, multirresistencia.

Abstract

Nowadays we are very used to talking about the threat posed by multidrug resistant bacteria but a few years ago a fungus resistant to almost all existing treatments, *Candida auris*, has emerged. After its first appearance in a geriatric hospital in Japan in 2009, this opportunistic fungus is currently putting healthcare services worldwide on alert due to its high morbidity and mortality rates, especially in the nosocomial environment. Outbreaks have been reported in more than 40 countries on 6 continents, and the reasons behind its great capacity to spread in such a short time are unknown. In this work, we have carried out a bibliographic review in order to describe the main characteristics of this opportunistic fungus, its main virulence factors, resistance mechanisms and the research advances that have taken place in this field in the last decade.

Keywords: *Candida auris*, emerging pathogen, identification, virulence, diagnosis, multi-resistance.

1. Introducción

C. auris es un hongo patógeno oportunista asociado a una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Anualmente, a nivel mundial, se superan las 400 000 candidemias con tasas de mortalidad próximas al 40%[1]. Presenta múltiples resistencias a agentes antifúngicos[2,3] y factores ambientales[4] y una alta capacidad de propagación, especialmente entre pacientes en brotes nosocomiales. Todo esto justifica su consideración actual de amenaza para la salud pública mundial.

Se aisló e identificó por primera vez en 2009, en Japón, del canal auditivo de una paciente[5], aunque una revisión retrospectiva de las colecciones de *Candida* reveló que la cepa más antigua conocida de este hongo se había aislado anteriormente en Corea del Sur en 1996, incorrectamente identificada como *Candida haemulonii*. Se rebautizó entonces como "*auris*", que en latín significa oído[6].

Recientemente, en 2016, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EEUU emitió una alerta clínica advirtiendo sobre la aparición de *C. auris* asociado con altas tasas de mortalidad. Poco después, en 2017, el informe fue actualizado aportando más información sobre su diseminación e incluyendo instrucciones para su desinfección, identificación y recomendaciones para su tratamiento (https://www.cdc.gov/fungal/*Candida*-auris/*Candida*-auris-alert.html). Hasta la fecha *C. auris* ha sido aislado en, al menos, 40 países diferentes de los 6 continentes (Asia, Europa, América del Norte y del Sur, África y Oceanía)[7].

Como veremos en el presente trabajo, este microorganismo posee notables atributos de virulencia, algunos significativamente diferentes a los de otras especies del género *Candida*, así como mecanismos de resistencia a antifúngicos, que dificultan enormemente su tratamiento[4,8,9]. Por otra parte, su identificación mediante las técnicas bioquímicas tradicionales es dificultosa, requiriendo de técnicas moleculares y/o genéticas, lo que contribuye al empleo inicial de moléculas antifúngicas ineficaces para el tratamiento de los pacientes pero que pueden ser propicias para que el hongo desarrolle nuevos mecanismos de resistencia[2].

2. Objetivos

En este trabajo se propuso llevar a cabo una recopilación y revisión de los artículos de investigación publicados en la última década sobre el hongo *Candida auris* con objeto de contribuir a la comprensión de sus factores de virulencia, mecanismos de resistencia, y características distintivas con respecto a otros miembros del género *Candida*, que puedan ayudar a entender las razones del incremento de las infecciones, principalmente de índole nosocomial, que este hongo oportunista ocasiona.

3. Metodología

Para llevar a cabo una revisión bibliográfica retrospectiva de los artículos científicos relacionados con *Candida auris* se utilizó la base de datos PubMed a través del portal del NCBI (*National Center for Biotechnology Information*).

En la búsqueda se emplearon las palabras clave "*Candida*" + "*auris*", añadiendo a éstas los términos "*diagnosis*", "*identification*", "*isolation*" y/o "*virulence*" para delimitar y reducir el número de publicaciones. Adicionalmente se aplicaron los siguientes filtros: Idioma (español o inglés); Tipo de publicación (artículo) y Acceso libre al texto completo.

Finalmente, teniendo en cuenta los objetivos planteados en el presente trabajo, se extrajo la información más relevante de los artículos seleccionados que fue empleada para confeccionar la presente memoria de grado.

4. Resultados y discusión

4.1. Identificación de *C. auris*

Candida auris es un hongo ascomiceto haploide perteneciente al género *Candida*[5,10]. Los análisis de las secuencias de ADNr 28S y 18S muestran que *C. auris* pertenece al clado (rama filogenética) CTG, es decir, aquellos que traducen el codón CTG como serina en lugar de leucina, como se indica en el código estándar[11]. En este mismo clado encontramos a *C. albicans, C. tropicalis, C. haemulonii y C. lusitaniae* (figura 1)[10].

Este hongo patógeno se ha aislado en todos los continentes, habiéndose hallado hasta el momento 5 clados distintos[10,12,13]: en Asia meridional (I), Asia oriental (II), Sudáfrica (III), América del Sur (IV) y un reciente clado en Irán (V)[10]. Curiosamente, los datos de

secuenciación han revelado que, al menos, los 4 primeros emergieron independientemente y casi simultáneamente por razones hasta el momento desconocidas[14].

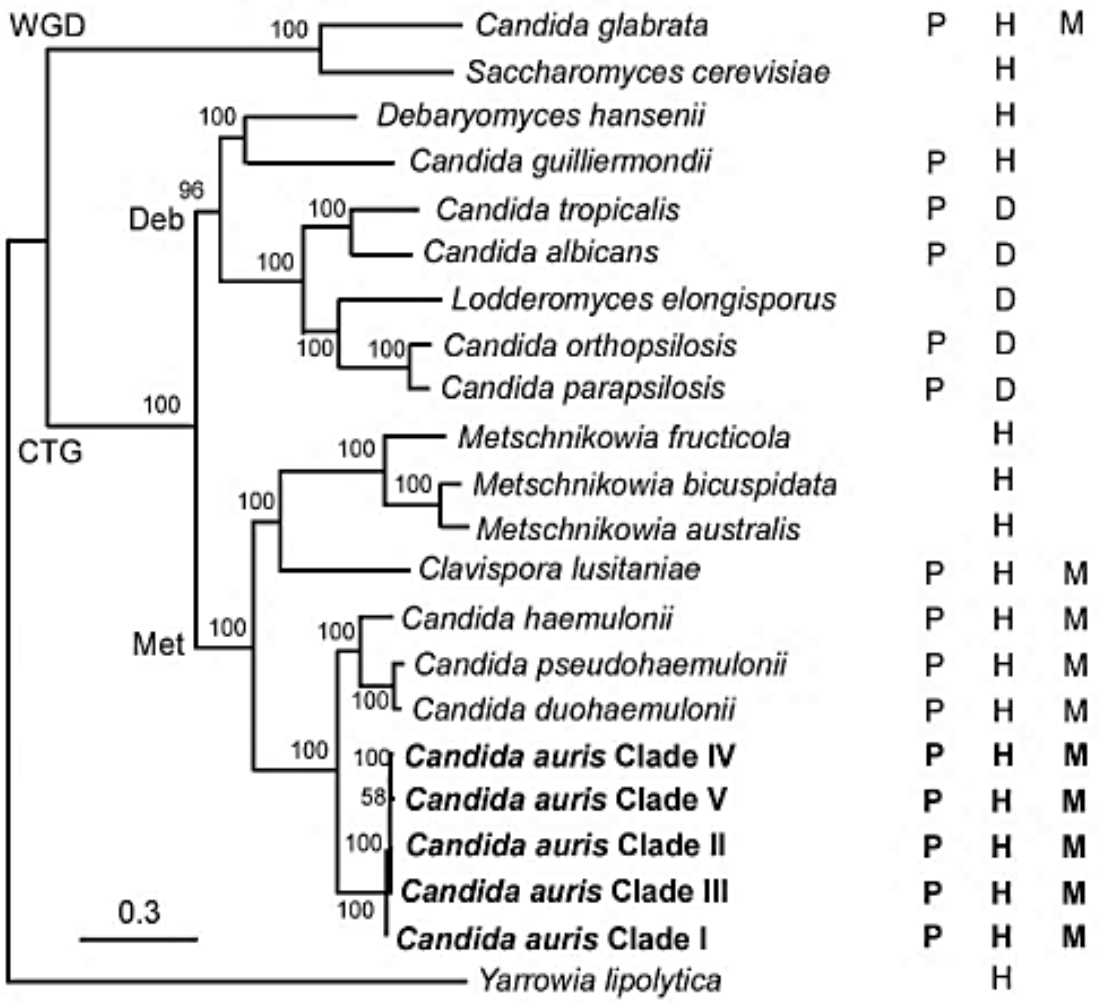


Figura 1: Filogenia y clados de Candida. Se observa la presencia en el clado CTG de especies haploides (H) de Candida como C. auris, que son patógenas (P) y multirresistentes (M), y otras diploides (D)[10] como C. albicans.

Entre las diferencias genéticas que muestran los aislados de *C. auris* se detecta la presencia de SNPs (*single nucleotide polymorphisms*), menos numerosos entre los aislados de los cuatro primeros clados[10,15]. Se ha barajado la posibilidad de que estos cambios genéticos pudieran relacionarse con la patogenicidad o la resistencia del hongo a antifúngicos, como por ejemplo la anfotericina B[16].

Es difícil identificar *C. auris* con precisión. Sólo el empleo de métodos moleculares relativamente sofisticados como la espectrometría de masas MALDI-TOF o la PCR pueden identificar de manera precisa a este microorganismo[10,15,17].

Dado que la mayoría de las técnicas convencionales fenotípicas bioquímicas no resultan adecuadas, la prevalencia real de las candidiasis provocadas por este microorganismo se desconoce, lo que supone un obstáculo importante para lograr su control y evitar su propagación[17–19].

4.2. Epidemiología y manifestaciones clínicas

C. auris es un patógeno multirresistente que se adquiere principalmente en los ambientes hospitalarios. Ha demostrado ser responsable de una proporción significativa de las infecciones asociadas con la atención a la salud en aquellas regiones donde ha sido reconocida. Su diseminación entre los pacientes hospitalizados puede causar brotes epidémicos[20].

El primer caso de candidiasis sistémica por *C. auris* en España se detectó en 2016. Desde entonces se han producido 300 casos y han sido varios los centros hospitalarios involucrados[21].

Las infecciones pueden ocurrir en múltiples lugares del cuerpo humano, como la piel, el tracto urogenital y respiratorio, y pueden diseminarse por el torrente sanguíneo, asociándose a altas tasas de mortalidad. Un estudio en la India reveló que más del 5% de las candidemias en UCIs habían sido originadas por esta especie[22], con una mortalidad asociada entre el 30-60%[23].

Se ha aislado de muestras de orina, bilis, sangre, heridas, LCR, hueso, oído, fluido pancreático, pericárdico, peritoneal, secreciones respiratorias y vaginales, orificios nasales, axila, piel y recto de individuos infectados[10,13].

Las infecciones sistémicas de *C. auris* cursan, al igual que otros procesos infecciosos, con una sintomatología inespecífica, como fiebre, escalofríos y cansancio, así como dolores musculares, entre otros, lo cual dificulta su diagnóstico y el empleo precoz de una terapia adecuada[18].

A diferencia de *C. albicans*, que coloniza el tracto gastrointestinal y genitourinario de la mayoría de las personas sanas, *C. auris* coloniza predominantemente la piel. Es raro encontrarlo en la mucosa oral y esofágica, así como en el intestino, y es por ello que se sugiere

que es incapaz de colonizar los ambientes anaeróbicos[24]. Una investigación encontró que el péptido antimicrobiano salival histatina-5 posee un potente efecto antifúngico sobre *C. auris*, lo que podría explicar por qué no suele encontrarse en esa localización[3].

Los factores de riesgo de estas infecciones son similares a otras candidiasis: edad avanzada, diabetes mellitus, cirugías recientes, implantes con dispositivos médicos permanentes (catéter venoso central, nutrición parenteral, etc.), pacientes inmunosuprimidos, sometidos a hemodiálisis, con enfermedad renal crónica o tratados con antibióticos y/o antifúngicos de amplio espectro, además de otras comorbilidades menos frecuentes [2,10,13,25,26].

4.3. Biología de *C. auris*

C. auris crece en forma de levadura unicelular o puede formar agregados celulares, los cuales parecen ser más tolerantes a los agentes antifúngicos, aunque, en modelos de infección de laboratorio, presentan una virulencia atenuada[8,10,27]. Algunos autores han relacionado este cambio morfológico con defectos en la división celular[28].

Cuando se cultivan en placas de CHROMagar, a 40-42ºC[29], *C. auris* puede dar lugar a colonias blancas, rosas o violeta oscuro. Estos cambios morfológicos también tienen lugar en otras especies del género como *C. albicans* o *C. tropicalis*, donde el cambio blanco-opaco de sus colonias o la transición levadura-hifa juegan un papel crítico para su apareamiento y patogénesis[4,9,25,30].

Sin embargo, en *C. auris* los mecanismos reguladores implicados y las consecuencias de estos cambios morfológicos se desconocen. Puesto que éstos sólo ocurren en determinadas condiciones ambientales, algunos investigadores los relacionan con el estado de oxidación/reducción de las células, de una manera similar a lo que ocurre con *C. glabrata*[31].

En general, el crecimiento filamentoso (hifal o pseudohifal) de las especies patógenas de *Candida* es muy importante para la invasión de los tejidos del hospedador[32,33]. Inicialmente se pensó que *C. auris* solo desarrollaba pseudohifas, pero hay evidencias que indican que, en circunstancias específicas, algunos aislados pueden formar verdaderas hifas, aunque los factores que inducen esta filamentación no coinciden con los de otros miembros del grupo[8,10]. En un estudio reciente[8], *C. auris* cultivada en YPD (extracto de levadura peptona dextrosa) suplementado con NaCl 10% a 37 y 42ºC, indujo la formación de pseudohifas (figura 2).

Por otro lado, en un modelo de infección sistémica en ratón se puso de manifiesto que *C. auris* puede existir en forma de tres fenotipos celulares: células típicas de levadura, células de levadura con capacidad de filamentación y células filamentosas[30].

Aunque las células de levadura de *C. auris* no fueron capaces de filamentar *in vitro* o ante los mismos estímulos ambientales que inducen la filamentación en *C. albicans*, después del paso a través del ratón, una pequeña proporción de células adquirió la capacidad de formar filamentos, y se denominaron células de levadura con capacidad de filamentación. Si esas células se recuperan y se cultivan en YPD a bajas temperaturas (<25ºC), son capaces de formar filamentos estables, muy similares a las verdaderas hifas generadas por *C. albicans* (figura 2)[30].

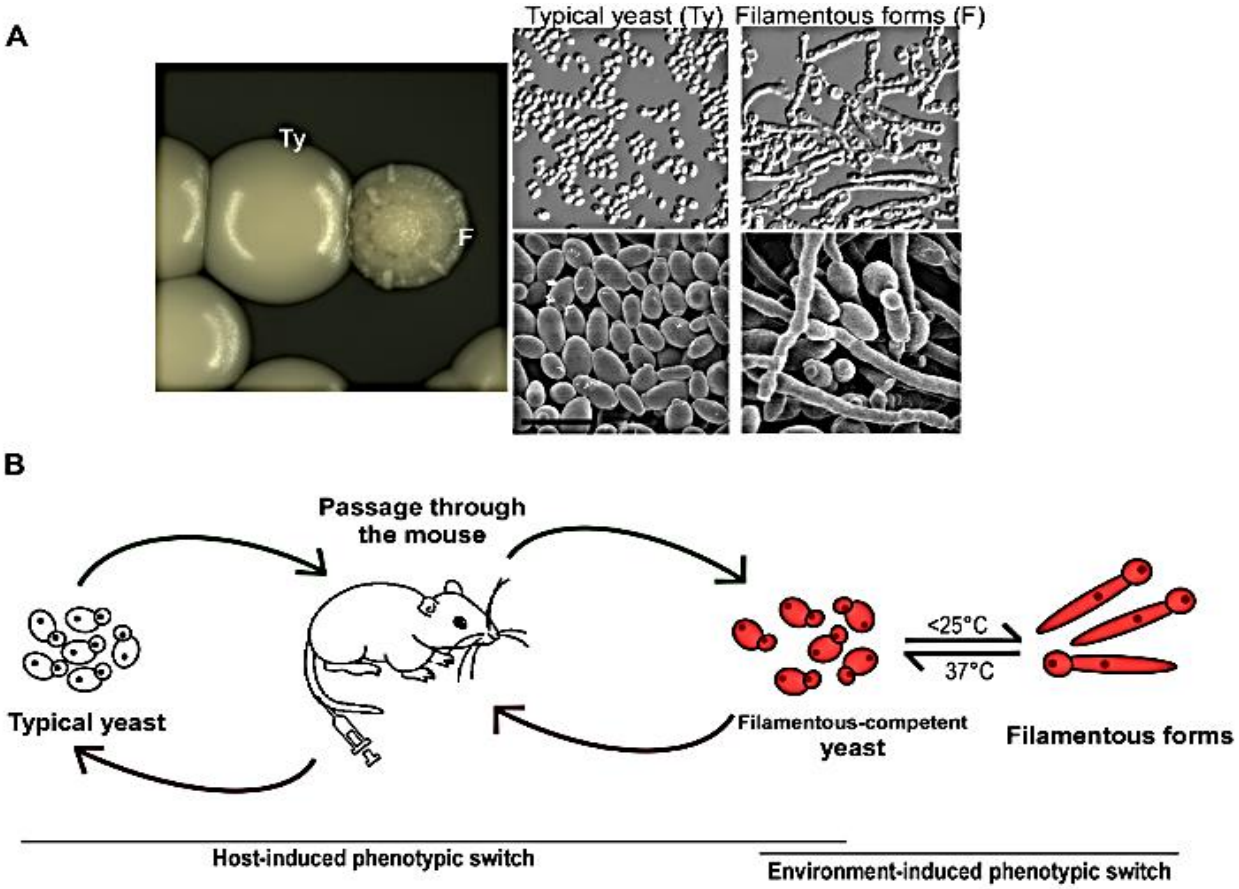


Figura 2: Transiciones morfológicas en C. auris. (A) Colonias y morfología de las células, levadura y filamentosa, cultivadas en medio YPD. (B) Cambio fenotípico in vivo e in vitro. El paso a través del ratón promueve el cambio de levadura a célula filamentosa, y la temperatura produce la transición entre la forma con capacidad de filamentación y la filamentosa. El cambio entre levadura típica y levadura con capacidad de filamentación fue hereditario, pero no el cambio entre levadura con capacidad de filamentación y la forma filamentosa, que dependió del ambiente[10].

Dado que el crecimiento filamentoso se produjo a temperaturas bajas pero fue reprimido a la temperatura corporal humana, se ha sugerido que las morfologías filamentosas de *C. auris* se desarrollarían en el ambiente y en la superficie (piel) del hospedador donde la temperatura es más baja[10]. Esto contrasta con lo observado en *C. albicans*, la cual crece en forma de levadura a bajas temperaturas y en forma filamentosa a temperaturas fisiológicas.

Una vez surgen las células con capacidad filamentosa de *C. auris*, este carácter se hereda manteniéndose estable en la población, pero si éstas desarrollan filamentos o no depende de las condiciones ambientales[30].

Las formas levaduriforme y filamentosa también difieren en los perfiles de expresión génica. En estas últimas hay mayor expresión de genes relacionados con el metabolismo (transporte de azúcares, glucólisis, ciclo de Krebs, etc.), y, por el contrario, menor nivel de expresión de algunos genes relacionados con virulencia, como los que codifican las proteinasas SAP[30]. Estas diferencias pueden influir en la capacidad de las células para adaptarse a diversos nichos ecológicos[10,30].

4.4. Factores de virulencia

C. auris comparte con *C. albicans* muchos factores de virulencia como las proteinasas SAP, lipasas, manosiltransferasas o los transportadores de oligopéptidos, entre otros[17,20].

Las SAPs son enzimas que cumplen funciones especializadas durante el proceso infeccioso, incluyendo la digestión de proteínas para la adquisición de nutrientes, la digestión y/o degradación de las membranas del hospedador, el favorecimiento del proceso de adhesión e invasión de los tejidos y la digestión de moléculas del sistema inmunitario del hospedador, de tal forma que posibilitan la evasión y/o resistencia de la respuesta defensiva de éste[34].

Las lipasas catalizan la hidrolisis de los enlaces de los triglicéridos de manera que *Candida* las utiliza para destruir tejidos epidérmicos y epiteliales[22,35].

Las glicosil y manosiltransferasas también son importantes, pues intervienen en la adhesión de *C. auris* al epitelio del hospedador y facilitan su agrupamiento, fundamental para la formación de biopelículas[36].

Por otra parte, se han identificado hasta ocho transportadores de oligopéptidos en el genoma de *C. auris*, los cuales se suponen relacionados con la versatilidad en la adquisición de nutrientes, contribuyendo a la adaptación de este patógeno a diferentes ambientes.

Un estudio en un modelo de pez cebra, utilizando neutrófilos humanos, mostró que *C. auris* es capaz de evadir la acción de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), estructuras de ADN, histonas y proteínas con actividad antimicrobiana mediante mecanismos que aún se desconocen[10,25,37].

Por otra parte, la formación de agregados en *C. auris* podría ayudarle a eludir al sistema inmunológico del hospedador, aumentando su persistencia en los tejidos y facilitando la adquisición de tolerancia a antifúngicos[38]. *C. auris* no solo parece evadir la respuesta inmune innata del hospedador sino que, además, su capacidad de formar agregados puede crear una barrera física protectora[10].

Asimismo, *C. auris* es capaz de formar biopelículas (figura 3). Estas estructuras biológicas, que se generan tanto sobre superficies bióticas como abióticas, son el modo de crecimiento preferido de muchos microorganismos en sus nichos ecológicos naturales y actúan a modo de foco de infección si se originan sobre tejidos humanos o sobre dispositivos médicos[39]. Aunque las biopelículas de *C. auris* parecen ser más débiles que las formadas por *C. albicans*[10,13], los análisis de su matriz extracelular revelan la presencia de sustancias polisacarídicas, como complejos de manano-glucano[40], que se han relacionado con el secuestro de antifúngicos, evitando que éstos puedan alcanzar sus dianas celulares[39,41]. Este mecanismo parece ser, en parte, responsable de la resistencia al fluconazol y a otros antifúngicos[39,42].

La determinación de los niveles de expresión génica ha revelado que algunos de los genes que se sobreexpresan durante la formación de las biopelículas son adhesinas y bombas de eflujo. Parece claro que las biopelículas contribuyen a la virulencia, resistencia y supervivencia del hongo en el medio ambiente y en el hospedador[10,39,40].

Estudios comparativos en un modelo de infección en el invertebrado *Galleria mellonella* y en un modelo de infección diseminada murina indican que *C. auris* es menos virulenta que *C. albicans*. Los aislados de *C. auris* menos virulentos son los que presentaron mayor capacidad de formar agregados[4]. El modelo murino parece sugerir que la menor virulencia de *C. auris* se debió a su incapacidad de formar hifas o pseudohifas en el animal, comparado con *C. albicans*, donde parece jugar un papel crucial en la invasión tisular durante una infección[30]. Se ha propuesto que las células filamentosas de *C. auris* quizá no contribuyan a la virulencia en infecciones sistémicas, pero sí desempeñan funciones importantes en la colonización de la

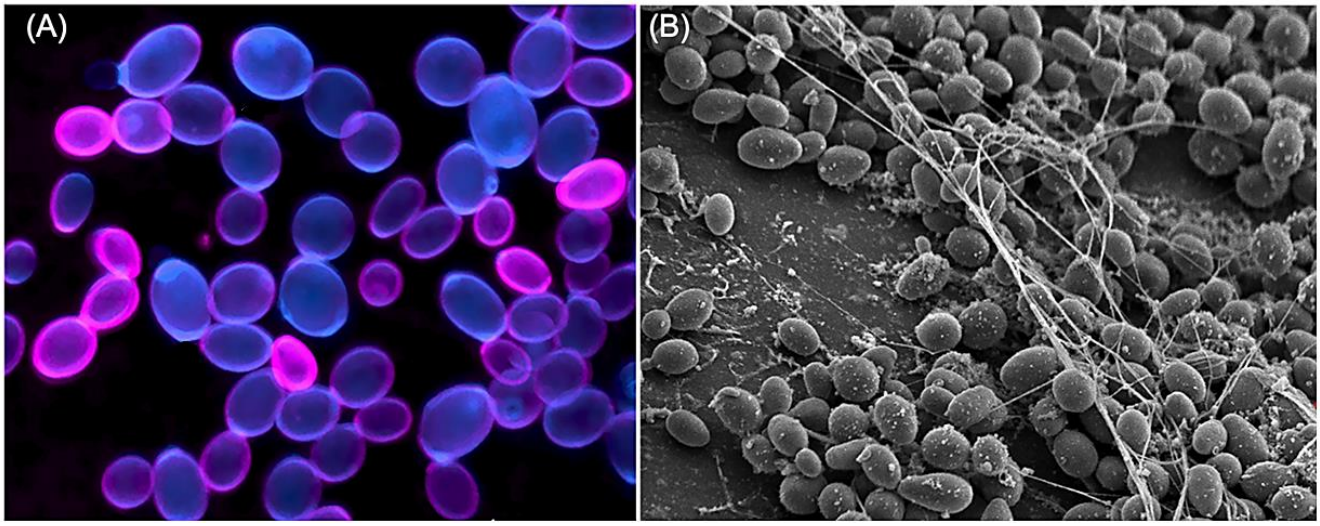


Figura 3. Morfología de Candida auris y formación de biopelículas. (A) Células de levadura de C. auris obtenidas por microscopía de escaneo láser confocal. (B) Biopelícula de C. auris cultivada in vivo en ratones, constituida por células de levadura y matriz extracelular; imagen obtenida por microscopía electrónica de barrido[50].

piel y las superficies ambientales, dado que poseen menos factores de virulencia que las células levaduriformes[10].

4.4.1. Resistencia a las condiciones ambientales

La capacidad de *C. auris* para colonizar la piel y persistir en el entorno nosocomial son factores que contribuyen a su transmisión[39,43]. Algunos estudios demuestran que es capaz de permanecer viable por dos semanas en superficies y fómites en los hospitales, incluso en condiciones de sequedad[39], aunque no parece desarrollarse bien en ambientes muy ácidos o anóxicos[44].

Presenta resistencia a los desinfectantes que se usan comúnmente en los hospitales, como el ácido peracético, el hipoclorito de sodio e incluso los compuestos de amonio cuaternario[8,39]. Es por ello que el CDC recomienda actualmente desinfectantes eficaces contra las esporas de *Clostridium difficile*[25,39].

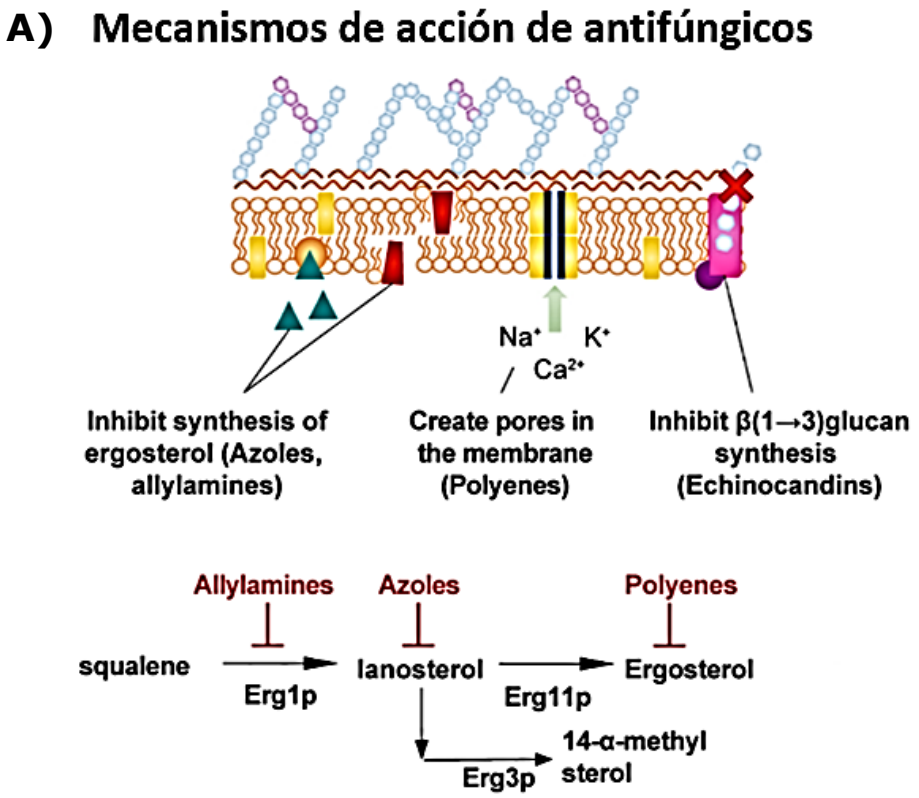
La mayoría de los hongos del planeta son incapaces de sobrevivir a la temperatura fisiológica del ser humano, por lo que no pueden colonizarlo y causar infecciones. Sin embargo, *C. auris* se desarrolla a altas temperaturas (>40ºC)[8], por lo que se ha planteado la hipótesis de que el cambio climático puede haber contribuido a su aparición como patógeno[27].

Otro factor a tener en cuenta es la capacidad de *C. auris* de tolerar alta concentración de sal (>10% p/v), comparado con otras especies del género. De hecho, varios estudios demostraron que, en esas condiciones, es capaz de producir morfologías similares a pseudohifas, lo que parece indicar que dicha transición morfológica supone una adaptación a las situaciones ambientales extremas[8,45].

La osmotolerancia y la termotolerancia de *C. auris* se consideran importantes mecanismos adaptativos para su supervivencia tanto en ambientes abióticos como bióticos[46].

4.4.2. Resistencia a antifúngicos

Existen, principalmente, tres clases de antifúngicos de primera línea para uso sistémico: azoles (como el fluconazol), polienos (como la anfotericina B) y equinocandinas (como la caspofungina) (figura 4). Más del 90% de los aislados de *C. auris* son resistentes al fluconazol, muchas tienen MICs (*minimum inhibitory concentrations*) elevadas para la anfotericina B y algunas estirpes emergentes son ya resistentes a caspofungina, hablándose ya de un porcentaje próximo al 40% de estirpes panresistentes[39,47].



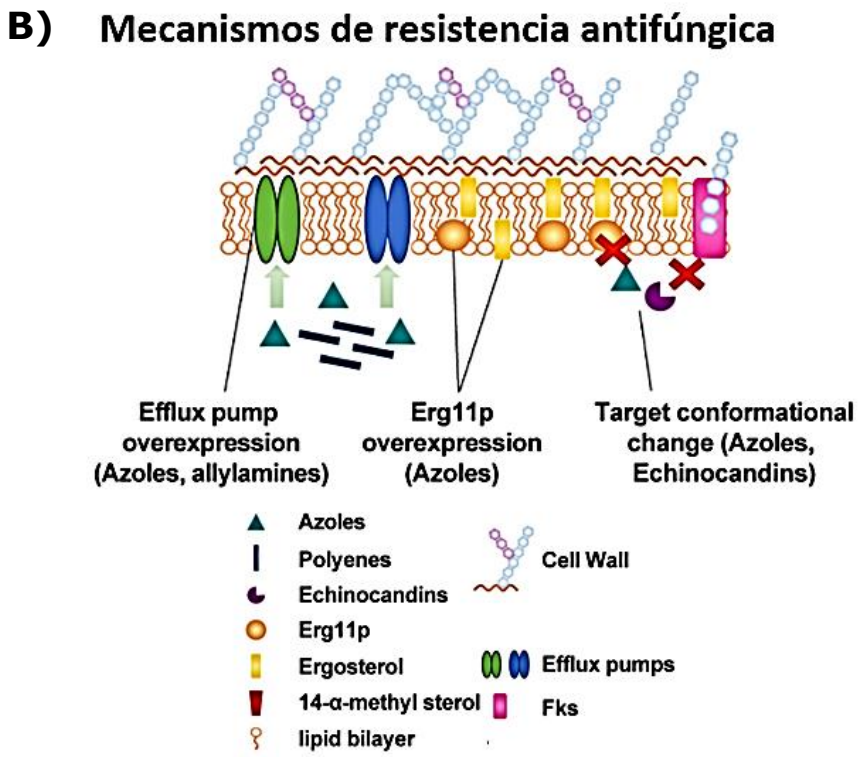


Figura 4. Mecanismos de acción de los antifúngicos (A) que actúan sobre la pared o membrana celular y mecanismos de resistencia (B) conocidos en C. auris *(modificada de 42).*

A) Fluconazol

Este fármaco inhibe la síntesis de ergosterol (principal componente de las membranas fúngicas) al bloquear la enzima lanosterol desmetilasa dependiente del citocromo P450, esencial para la producción de éste. En *Candida*, esta enzima está codificada por el gen *ERG11*. Se han encontrado mutaciones en *ERG11* en algunas cepas de *C. auris* que confieren resistencia al fluconazol[10,42,47].

La resistencia al fluconazol también se relaciona con una sobreexpresión de bombas de eflujo que impiden la acumulación del antifúngico, disminuyendo así su eficacia[47]. Las más estudiadas en *C. auris* son las que pertenecen a las familias de transportadores ABC (*ATP binding cassette*) y MFS (*Major Facilitator Superfamily*), codificadas por los genes *CDR (Candida drug resistance) y MDR* (*multi drug resistance*) respectivamente. Estos genes, entre otros, se encuentran significativamente representados en el genoma de algunos aislados de *C. auris* habiéndose demostrado además, que la presencia de fluconazol incrementa su expresión[45,48,49].

B) Anfotericina B

Por su parte, la anfotericina B actúa sobre el ergosterol, uniéndose a él y alterando la permeabilidad de la membrana fúngica[42]. Algunos mecanismos de resistencia parecen relacionarse con mutaciones en los genes *ERG2*, *ERG3* y *ERG6*, ya que éstas conducen a niveles reducidos de ergosterol, lo que conlleva un incremento de la resistencia al haber menor cantidad en la célula de la diana del fármaco[43,47].

C) Equinocandinas

Las equinocandinas son el tratamiento más usado en la forma invasiva de candidiasis por *C. auris*, porque su resistencia es menos frecuente[13]. Aun así, se ha observado un aumento de resistencia en las biopelículas, por lo que combatir una infección de *C. auris* que forma biopelículas requiere de una concentración de fármaco que sobrepasa el nivel del mismo que puede ser administrado en forma segura a un paciente[13,39].

Las equinocandinas inhiben a la enzima b-1,3-D-glucano sintasa, encargada de la biosíntesis y el mantenimiento de la pared celular[42]. La resistencia a la caspofungina parece asociarse a mutaciones en el gen *FKS1* que la codifica[10,47].

5. Conclusiones

Candida auris representa actualmente un serio problema de salud mundial, especialmente en el ambiente nosocomial, donde sus infecciones invasivas se asocian con altas tasas de mortalidad. La dificultad para ser correctamente identificado y distinguido de otras especies del género, la facilidad para colonizar eficazmente diferentes ambientes como la piel y la capacidad para formar biopelículas y tolerar o resistir fármacos antifúngicos, son factores que contribuyen a su propagación y limitan de forma importante las opciones terapéuticas disponibles para su erradicación. Los mecanismos moleculares que hay detrás de estos factores son diversos y aun pobremente esclarecidos, aunque algunos parecen ser únicos de este patógeno. En los próximos años se hace imprescindible explorar en profundidad en los mismos para encontrar nuevas y mejores opciones de tratamiento.

6. Bibliografía

1. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: Human fungal infections. Vol. 4, Science Translational Medicine. Sci Transl Med; 2012.

2. 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;53(6):1823-30.

3. Pathirana RU, Friedman J, Norris HL, Salvatori O, McCall AD, Kay J, et al. Fluconazole-resistant candida auris is susceptible to salivary histatin 5 killing and to intrinsic host defenses. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(2).

4. 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(4):8.

5. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. Microbiol Immunol. 2009;53(1):41-4.

6. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by Candida auris. J Clin Microbiol. 2011;49(9):3139-42.

7. Zamith-Miranda D, Heyman HM, Cleare LG, Couvillion SP, Clair GC, Bredeweg EL, et al. Multi-omics Signature of Candida auris, an Emerging and Multidrug-Resistant Pathogen. mSystems. 2019;4(4):14.

8. 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 article. Emerg Microbes Infect. 2018;7(1):10.

9. Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, et al. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant Candida auris. Emerg Infect Dis. 2017;23(2):328-31.

10. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. Candida auris: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. PLoS Pathog. 2020;16(10):18.

11. Santos MAS, Gomes AC, Santos MC, Carreto LC, Moura GR. The genetic code of the fungal CTG clade. Vol. 334, Comptes Rendus - Biologies. Elsevier Masson SAS; 2011. p. 607-11.

12. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. Vol. 17, The Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group; 2017. p. e383-92.

13. Sears D, Schwartz BS. Candida auris: An emerging multidrug-resistant pathogen. Int J Infect Dis. 2017;63:95-8.

14. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender

NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant candida auris on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. Clin Infect Dis. 2017;64(2):134-40.

15. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al. Candida auris: A review of the literature. Vol. 31, Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology; 2018.

16. Muñoz JF, Gade L, Chow NA, Loparev VN, Juieng P, Berkow EL, et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in Candida auris and related emerging species. Nat Commun. 2018;9(1):13.

17. Chatterjee S, Alampalli SV, Nageshan RK, Chettiar ST, Joshi S, Tatu US. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen Candida auris. BMC Genomics. 2015;16(1):16.

18. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by Candida auris. Journal of Intensive Care BioMed Central Ltd.; 29, 2018 p. 69.

19. Kim TH, Kweon OJ, Kim HR, Lee MK. Identification of uncommon Candida species using commercial identification systems. J Microbiol Biotechnol. 2016;26(12):2206-13.

20. de Cássia Orlandi Sardi J, Silva DR, Soares Mendes-Giannini MJ, Rosalen PL. Candida auris: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. Vol. 125, Microbial Pathogenesis. Academic Press; 2018. p. 116-21.

21. Ruiz Gaitán AC, Moret A, López Hontangas JL, Molina JM, Aleixandre López AI, Cabezas AH, et al. Fungemia nosocomial por Candida auris: primeros cuatro casos en Europa continental. Rev Iberoam Micol. 2017;34(1):23-7.

22. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, et al. Candida auris candidaemia in Indian ICUs: Analysis of risk factors. J Antimicrob Chemother. 2017;72(6):1794-801.

23. Arensman K, Miller JL, Chiang A, Mai N, Levato J, LaChance E, et al. Clinical Outcomes of Patients Treated for Candida auris Infections in a Multisite Health System, Illinois, USA. Emerg Infect Dis. 2020;26(5):866-71.

24. Day AM, McNiff MM, da Silva Dantas A, Gow NAR, Quinn J. Hog1 Regulates Stress Tolerance and Virulence in the Emerging Fungal Pathogen Candida auris. mSphere. 2018;3(5):13.

25. Oh M, Heyl J, Babu BA. Candida auris in the Age of Resistance. Cureus. 2020;12(9):4.

26. Clancy CJ, Nguyen MH. Emergence of candida auris: An international call to arms. Vol. 64, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2017. p. 141-3.

27. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the emergence of candida auris: climate change, azoles, swamps, and birds. MBio. 2019;10(4).

28. Bravo Ruiz G, Ross ZK, Gow NAR, Lorenz A. Pseudohyphal Growth of the Emerging Pathogen Candida auris Is Triggered by Genotoxic Stress through the S

Phase Checkpoint. mSphere. 2020;5(2):17.

29. Kumar A, Sachu A, Mohan K, Vinod V, Dinesh K, Karim S. Diferenciación sencilla y de bajo coste de Candida auris del complejo Candida haemulonii con el empleo del medio CHROMagar Candida enriquecido con medio de Pal. Rev Iberoam Micol. 2017;34(2):109-11.

30. 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(1).

31. Bentz ML, Joseph Sexton D, Welsh RM, Litvintseva AP. Phenotypic switching in newly emerged multidrug-resistant pathogen Candida auris. Med Mycol. 2019;57(5):636-8.

32. Whiteway M, Bachewich C. Morphogenesis in Candida albicans. Vol. 61, Annual Review of Microbiology. Annu Rev Microbiol; 2007. p. 529-53.

33. Biswas S, Van Dijck P, Datta A. Environmental Sensing and Signal Transduction Pathways Regulating Morphopathogenic Determinants of Candida albicans. Microbiol Mol Biol Rev. 2007;71(2):348-76.

34. Estela Castrillón Rivera L, Palma Ramos A, Padilla Desgarennes C, Xochimilco M, Dermatológico Pascua Correspondencia C, Laura Estela Castrillón Rivera D. Dermatología Rev Mex Volumen 49, Núm. 1. 2005.

35. Park M, Do E, Jung WH. Lipolytic enzymes involved in the virulence of human pathogenic fungi. Vol. 41, Mycobiology. Mycobiology; 2013. p. 67-72.

36. Buurman ET, Westwater C, Hube B, Brown AJP, Odds FC, Gow NAR. Molecular analysis of CaMnt1p, a mannosyl transferase important for adhesion and virulence of Candida albicans. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(13):7670-5.

37. Johnson CJ, Davis JM, Huttenlocher A, Kernien JF, Nett JE. Emerging fungal pathogen Candida auris evades neutrophil attack. MBio. 2018;9(4):9.

38. Fakhim H, Vaezi A, Dannaoui E, Chowdhary A, Nasiry D, Faeli L, et al. Comparative virulence of Candida auris with Candida haemulonii, Candida glabrata and Candida albicans in a murine model. Mycoses. 2018;61(6):377-82.

39. Horton M V., Nett JE. Candida auris Infection and Biofilm Formation: Going Beyond the Surface. Curr Clin Microbiol Reports. 2020;7(3):51-6.

40. Dominguez EG, Zarnowski R, Choy HL, Zhao M, Sanchez H, Nett JE, et al. Conserved Role for Biofilm Matrix Polysaccharides in Candida auris Drug Resistance. mSphere. 2019;4(1):7.

41. Kean R, Brown J, Gulmez D, Ware A, Ramage G. Candida auris: A Decade of Understanding of an Enigmatic Pathogenic Yeast. J fungi (Basel, Switzerland). 2020;6(1):13.

42. Chybowska AD, Childers DS, Farrer RA. Nine Things Genomics Can Tell Us About Candida auris. Front Genet. 2020;11:351.

43. Shivarathri R, Jenull S, Stoiber A, Chauhan M, Mazumdar R, Singh A, et al. The Two-Component Response Regulator Ssk1 and the Mitogen-Activated Protein

Kinase Hog1 Control Antifungal Drug Resistance and Cell Wall Architecture of Candida auris. mSphere. 2020;5(5):17.

44. Cadnum JL, Shaikh AA, Piedrahita CT, Sankar T, Jencson AL, Larkin EL, et al. Effectiveness of disinfectants against candida auris and other candida species. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017;38(10):1240-3.

45. 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(10):2996-3005.

46. Biswal M, Rudramurthy SM, Jain N, Shamanth AS, Sharma D, Jain K, et al. Controlling a possible outbreak of Candida auris infection: lessons learnt from multiple interventions. J Hosp Infect. 2017;97(4):363-70.

47. Frías-De-León MG, Hernández-Castro R, Vite-Garín T, Arenas R, Bonifaz A, Castañón-Olivares L, et al. Antifungal Resistance in Candida auris: Molecular Determinants. Antibiot (Basel, Switzerland). 2020;9(9):1-16.

48. Lockhart SR. Candida auris and multidrug resistance: Defining the new normal. Vol. 131, Fungal Genetics and Biology. Academic Press Inc.; 2019.

49. Kean R, Delaney C, Sherry L, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, et al. Transcriptome Assembly and Profiling of Candida auris Reveals Novel Insights into Biofilm-Mediated Resistance. mSphere. 2018;3(4):14.

50. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Candida auris: A fungus with identity crisis. Pathog Dis. 2020;78(4):8.