

CAPÍTULO IV.

Resistencia antimicrobiana en levaduras



● **Astrid Maribel Aguilera Becerra**

amaguilera@uniboyaca.edu.co.
<https://orcid.org/0000-0003-2892-6916>

Magíster en Sistemas Integrados de Gestión.
Universidad de Boyacá.

● **Eliana Ximena Urbano Cáceres**

eliurbano@uniboyaca.edu.co.
<https://orcid.org/0000-0001-7218-7300>

Magíster en Ciencias Biológicas.
Universidad de Boyacá.

Introducción

Las especies de *Candida* son la causa más común de infecciones por hongos. La más prevalente es *Candida albicans*. Estas son patógenos comensales que hacen parte de los microorganismos normales de la piel, los genitales y la zona gastrointestinal. Otras especies de este género han surgido como patógenos emergentes y pueden llegar a hacer parte de la microbiota mucocutánea. El estado inmune y la enfermedad de base del hospedador pueden llegar a influenciar la patogenicidad de este grupo de microorganismos (Denning *et al.*, 2018; Jiménez-Guerra *et al.*, 2018; Rodríguez M.O., 2019).

La frecuencia de *Candida* spp. en hemocultivos en Colombia corresponde al 5 % y se notifica como el quinto microorganismo más comúnmente aislado. Entre los datos más recientemente reportados se indica que el porcentaje de resistencia a los azoles es bajo y permanece estable, en comparación con el de otros gérmenes, como es el caso de algunas bacterias. Sin embargo, dicha resistencia no se ha estudiado a profundidad y se desconocen muchos de los mecanismos de resistencia de las especies de *Candida* frente al grupo de antifúngicos empleados para combatirlos (Rojas *et al.*, 2020). Por ejemplo, en la última década se ha visto un aumento de las candidemias generadas por especies de *Candida* y No - *C. albicans* (NCA). Dentro de los antifúngicos está el fluconazol, que es un antimicótico de primera línea empleado para contrarrestar las candidemias, debido a que este actúa de manera sistémica con toxicidad reducida. Comercialmente se presenta para toma oral o intravenosa. Su mecanismo de acción se fundamenta en la

inhibición de la síntesis del ergosterol, el principal esterol presente en la membrana de los hongos (Popp *et al.*, 2019)

En ese orden, el presente capítulo presenta los principales mecanismos de resistencia desarrollados por las diferentes especies del género *Candida* spp. encontrados en la revisión de literatura en bases de datos como Science Direct, Google Scholar, NCBI, Scielo, libros en archivos digitales y físicos, así como artículos de estudios seleccionados a conveniencia. En general, se evidencia un cambio permanente del perfil epidemiológico de la resistencia de las levaduras a los antifúngicos, directamente relacionado con el huésped, el microorganismo involucrado, el mecanismo de resistencia y la etiología de la enfermedad. De acuerdo con este panorama epidemiológico, el manejo de los pacientes se torna complicado, lo que genera una alta tasa de mortalidad. Es por ello por lo que es importante realizar una vigilancia local y regional que permita conocer la distribución de especies de *Candida* presentes, así como el perfil de sensibilidad, con el objetivo de instaurar en los pacientes una terapia antifúngica adecuada (Zurita Macalupú, 2018).

Las especies del género *Candida* spp. pueden adquirir resistencia mediante dos mecanismos: el primero de ellos se debe a una resistencia de tipo natural, y el segundo al desarrollo de una resistencia adquirida, como la resistencia a los azoles. La resistencia natural es provocada por procesos como la alteración de las enzimas relacionadas en la síntesis del ergosterol, la generación de mutaciones moleculares de la enzima diana del antifúngico y, finalmente, la alteración en las bombas de expulsión: facilitadores mayores (MF) y ATPbinding cassette (ABC) (Perurena *et al.*, 2016; Quintana *et al.*, 2017).

Generalidades del género *Candida*

El género *Candida* tiene aproximadamente 163 especies; a 10 de ellas se les atribuye la mayoría de las infecciones fúngicas invasivas y es *Candida albicans* la especie más importante clínicamente. *Candida* spp. son microorganismos comensales en el ser humano y tienen la capacidad de colonizar mucosas de la boca (30 % a 50 %), del tracto intestinal (50 % a 70 %), de piel (4 % a 7 %) y de vagina (5 % a 30%) (De Bedout y Gómez, 2010; Zurita Macalupú, 2018).

Candida albicans y especies emergentes de *Candida* no *albicans* como *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* pueden causar infecciones superficiales de la mucosa oral y vaginal, así como infecciones diseminadas en el torrente sanguíneo y en el tejido profundo (Whaley *et al.*, 2017).

Candida es un microorganismo que tiene la capacidad de formar biopelículas mediante la producción de polisacáridos extracelulares, que le permite a la levadura adherirse a prácticamente cualquier tipo de superficie, evadir el sistema inmune y aumentar su resistencia a moléculas antimicrobianas, en comparación con microorganismos en estado planctónico (Bermúdez *et al.*, 2018; Del Pozo y Cantón, 2016; Gil *et al.*, 2017).

La candidiasis comprende una serie de afecciones clínicas variadas que pueden generar desde una infección superficial hasta una diseminada (Duque *et al.*, 2020). Sin embargo, la principal fuente de infección para el hombre es de origen endógeno. Para el caso de *C. albicans* puede presentarse una alteración del balance de la microbiota que, junto con la alteración del sistema inmune, generan un aumento de

las levaduras y, por ende, una sobrecolonización e invasión (De Bedout y Gómez, 2010; Pappas *et al.*, 2018).

A lo largo del tiempo, el patrón etiológico de la candidemia ha venido cambiando, aunque *C. albicans* continúa presentando prevalencias significativas. Actualmente las estadísticas han disminuido drásticamente y han dado lugar al aumento de especies no albicans. Con ellas han emergido nuevos patrones de sensibilidad a los antifúngicos que en ocasiones son desconocidos (Clancy y Nguyen, 2018; Lamoth *et al.*, 2018; Lazo *et al.*, 2018).

Mecanismos de resistencia naturales en levaduras

En Colombia se reporta una incidencia de infecciones por especies de *Candida* de 2,3 casos por cada 1000 días de estancia de pacientes en unidades de cuidado intensivo, y presenta una mortalidad entre el 36 % y el 78 % (Cortés Hidalgo *et al.*, 2018; Cortés *et al.*, 2020). La prevalencia de candidiasis invasiva ha presentado altas tasas de morbimortalidad, debido probablemente al incremento de pacientes VIH positivos y al aumento de resistencia al fluconazol, medicamento que ha sido de elección para el tratamiento, por varios años, de especies previamente sensibles (*Candida albicans*) (Cortés Hidalgo *et al.*, 2018)

La infección por *C. albicans* depende de diversos factores de virulencia. Particularmente se destaca su capacidad de adhesión, pues este proceso es esencial para generar la patogenicidad, ya que favorece la formación de biopelículas que le permiten al microorganismo adherirse y ocasionar la invasión y diseminación de la infección. Este es un importante mecanismo de resistencia antifúngica (De la Calle Rodríguez *et al.*, 2012)

Resistencia a los azoles en especies de *Candida*

Existen varias clases de compuestos utilizados para tratar las infecciones por *Candida*. Dentro de ellos se destacan polienos, azoles, equinocandinas, análogos de nucleósidos y alilaminas, que se utilizan con eficacia variable según el tipo y el sitio de infección y la sensibilidad de la especie *Candida* (Cortés *et al.*, 2020). La anfotericina B y el fluconazol son los principales antifúngicos utilizados para el tratamiento de micosis causadas por estos microorganismos. Sin embargo, es un problema importante en el área clínica la actual resistencia a ellos (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2010; Rodríguez, M.O., 2019).

El fluconazol apareció hacia los años ochenta y combatió las candidemias causadas por *Candida tropicalis* y por *Candida albicans*. Sin embargo, las causadas por *Candida glabrata* y *Candida krusei* aumentaron drásticamente, debido a que este último patógeno posee resistencia intrínseca al fluconazol. Por su parte, *C. glabrata* es una de las especies consideradas de baja virulencia, pero que en comparación con *C. albicans* presenta una mortalidad mayor, debido a la dificultad de tratar las infecciones que causa. Así mismo, sus características genéticas le confieren por sí mismas resistencia a fármacos azólicos, principalmente al fluconazol (Cárdenas Parra y Pérez Cárdenas, 2020; Zurita Macalupú, 2018).

Los azoles inhiben la 14- α -esterol desmetilasa, codificada por el gen *ERG11*, la cual es una enzima involucrada en la biosíntesis del esteroide ergosterol de membrana específico para hongos. Dado que algunas especies de NCA exhiben resistencia intrínseca a los azoles, su uso es probablemente un factor que contribuye a la incidencia más frecuente de infecciones causadas por ellas (Arrieta, 2018; Rivero Menéndez, 2019). Además, muchos estudios han

documentado la capacidad de la *Candida* para desarrollar un alto nivel de resistencia a los antifúngicos azoles (Whaley *et al.*, 2017). A continuación, se describirá la principal problemática de la frecuencia de las levaduras patógenas del género *Candida*.

***Candida albicans*:** las infecciones causadas por *C. albicans* se asocian a diferentes niveles de resistencia al fluconazol según el tipo de infección. Los aislamientos de *C. albicans* de pacientes candidémicos tienen la menor incidencia de resistencia a los azoles (0 a 5 %). La incidencia de resistencia al fluconazol en aislados de *C. albicans* de candidiasis orofaríngea es mayor y depende del tratamiento previo con fluconazol y de infecciones previas (Herrera Díaz, 2018).

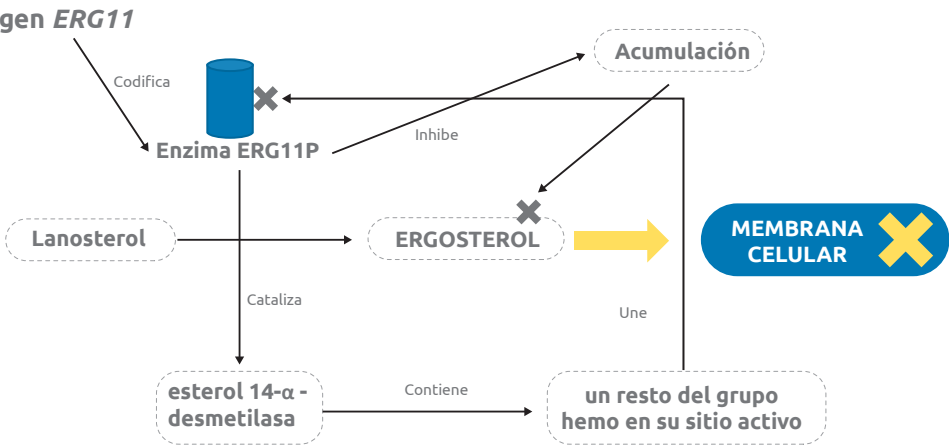
***Candida glabrata*:** esta levadura presenta una mayor incidencia de resistencia antifúngica a los azoles entre las especies de *Candida*. Presenta una susceptibilidad intrínseca disminuida a la clase de antifúngicos azoles, incluida la adición más reciente a la clase isavuconazol. *C. glabrata* también puede desarrollar un alto nivel de resistencia después de la exposición a antifúngicos azólicos y es una de las especies más frecuentes aisladas en infecciones de pacientes que reciben profilaxis con azol. Dentro de sus mecanismos de resistencia se resalta la sobreexpresión o la mutación del gen *ERG11*, que media la regulación de las bombas de expulsión de drogas, que se traduce en la disminución de la acumulación del fluconazol en el medio intracelular (Carton Herrán, 2018 y Muñoz del Valle, 2015).

***Candida tropicalis*:** la resistencia al fluconazol de esta especie de *Candida* varía de 0 a un máximo del 83 % (Quintero, 2010). Esta es típicamente más susceptible a los azoles; sin embargo, en países asiáticos como China, India y Tailandia en los últimos tiempos se ha convertido en un problema que va en aumento (Fan *et al.*, 2019).

***Candida parapsilosis*:** la incidencia mundial de resistencia al fluconazol en infecciones diseminadas oscila entre el 2 % y el 5 %. Como *C. krusei*, exhibe resistencia intrínseca al fluconazol. Existe cierta controversia sobre si su mayor tasa de infección está relacionada con la profilaxis con fluconazol o con un tratamiento previo. Esto evidencia la necesidad de incluir procesos de diagnóstico molecular para la identificación de aislamientos pertenecientes a este complejo, pues pueden existir diferencias en los patrones de sensibilidad a los antifúngicos, especialmente para los azoles (Colombo *et al.*, 2017; Moreno *et al.*, 2017 y Whaley *et al.*, 2017).

Alteración de las enzimas que permiten la síntesis del ergosterol

ERG11P es una enzima del citocromo P450 de la familia 51 (CYP51) codificada por el gen *ERG11*. Esta enzima convierte el lanosterol en ergosterol, que cataliza la eliminación oxidativa del grupo 14 α -metilo del lanosterol. El esteroide 14- α -desmetilasa contiene un resto del grupo hemo en su sitio activo. El nitrógeno sin obstáculos de los azoles se une al hierro hemo de ERG11P e inhibe la reacción enzimática. Además, un segundo nitrógeno en los azoles tiene el potencial de interactuar directamente con la apoproteína de lanosterol-desmetilasa. La inhibición de ERG11P conduce a la acumulación de esteroides 14 α -metilados y bloquea la biosíntesis de ergosterol, con lo que provoca defectos en la membrana y la integridad celular (Fuentes *et al.*, 2014; López-Ávila *et al.*, 2016 y Mellado *et al.*, 2002) (Figura 30).



● **Figura 30.** Alteración de las enzimas que permiten la síntesis del ergosterol
Fuente: elaboración propia

La resistencia a los agentes antifúngicos azólicos se ha asociado a cambios en la expresión del gen *ERG11* y/o mutaciones puntuales y alteraciones en la vía biosintética del ergosterol. La sobreexpresión del *ERG11* aumenta el número de copias de la enzima ERG11P, lo que da como resultado una síntesis elevada de ergosterol que sobrepasa la capacidad del fármaco antifúngico (Fan *et al.*, 2019; López-Ávila *et al.*, 2016).



● **Figura 31.** Cambios en la expresión del gen *ERG11*
Fuente: elaboración propia

Alteración en las bombas de expulsión: Facilitadores Mayores (MF) y los ATPbinding cassette (ABC).

Los transportadores Facilitadores Mayores (MF) y los ATPbinding cassette (ABC) son un sistema de bombeo mediado por ATP que se localiza en la membrana citoplasmática. Se encarga de contribuir en la resistencia de múltiples drogas, incluyendo casi todos los azoles. Su mecanismo de acción se fundamenta en la expulsión del antifúngico hacia el exterior de la célula. Los transportadores MF y ABC son codificados por los genes CDR [*Candida* Drug Resistance] y genes *MDR* [Multidrug Resistance] respectivamente (López-Ávila *et al.*, 2016).

Actualmente, la sobreexpresión de estos transportadores son la causa más común de resistencia a los antifúngicos, en su mayoría a los azoles. En la figura 32, por ejemplo, se muestra el fenómeno ocurrido en una célula susceptible, en la que los antifúngicos azólicos entran por difusión pasiva y actúan sobre la enzima lanosterol desmetilasa, que es producto del gen *ERG11*, lo cual inhibe la síntesis del ergosterol (Hernández Santiago, 2018).

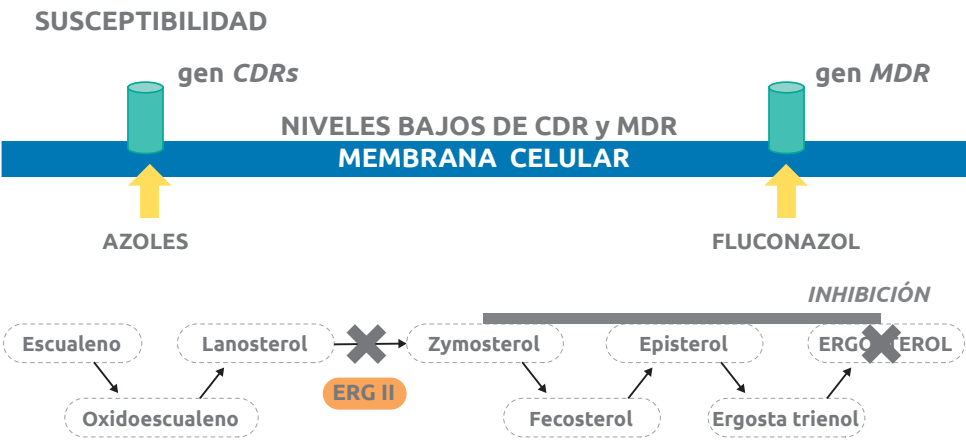


Figura 32. Susceptibilidad y alteraciones en el transporte de fármacos
Fuente: elaboración propia

Así mismo, en la figura 33 se muestra el proceso que ocurre en las células sensibles que tienen niveles bajos de los genes *CDR* (Hernández Santiago, 2018).

En especies de *C. albicans* se han logrado caracterizar los genes *CDR1* y *CDR2*, que representan más del 50 % de las cepas resistentes a los antifúngicos (Rojas *et al.*, 2020).

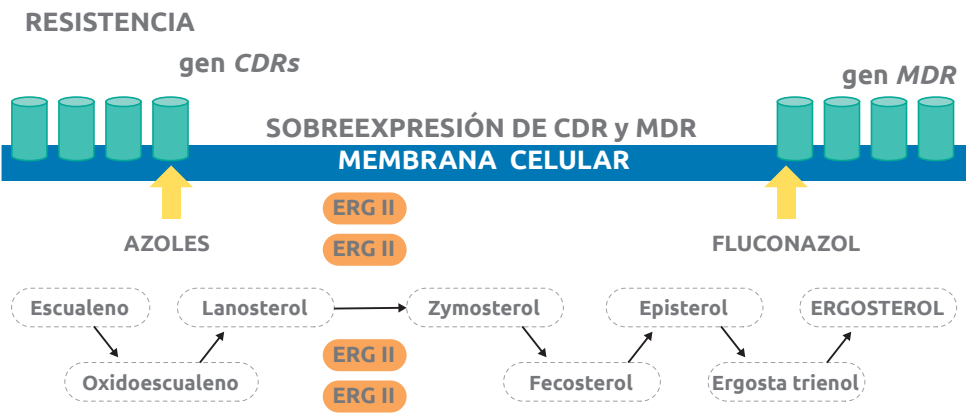


Figura 33. Resistencia y alteraciones en el transporte de fármacos
Fuente: elaboración propia

Fluconazol

El fluconazol es un antimicótico de tipo triazol. Los azoles funcionan inhibiendo la enzima lanosterol desmetilasa (14 α -desmetilasa) en la vía de biosíntesis del ergosterol. Más específicamente, el átomo de nitrógeno libre del anillo de azol se une a un átomo de hierro dentro del grupo hemo de la enzima y evita la activación de oxígeno y la desmetilación del lanosterol. Esto inhibe el proceso de biosíntesis de ergosterol, el cual es un componente esencial de la membrana celular de los hongos. La inhibición ocasionada es tóxica y genera que los esteroides metilados se acumulen en la membrana celular, lo que detiene el crecimiento de la célula (Berkow y Lockhart, 2017; Cárdenas Parra y Pérez Cárdenas, 2020).

El fluconazol es fungistático en lugar de fungicida, por lo que el tratamiento brinda la oportunidad de que se desarrolle una resistencia adquirida en presencia de este antifúngico. En los EE. UU., *C. albicans* tiene una baja incidencia de resistencia al fluconazol: aproximadamente de 0,5 % a 2 %. Por otro lado, *C. tropicales*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* tienen tasas más altas: de 4 a 9 %, 2 a 6 % y 11 a 13 %, respectivamente. La levadura emergente *C. auris* puede presentar una tasa de resistencia al fluconazol de hasta 93 %. Alternativamente, sin la introducción previa del antifúngico, la resistencia al fluconazol también puede ser innata, como se observa con *C. krusei*. Comprender los mecanismos que subyacen a la resistencia al fluconazol es una parte crucial de la gestión de nuestro limitado repertorio antifúngico y del objetivo de mantener el fluconazol como una posible opción para tratar muchas infecciones por Candida (Carton Herrán, 2018).

A este grupo de medicamentos fungistáticos se le asocian dos mecanismos de acción principalmente: la acumulación de peróxido de hidrógeno, que genera una alteración de

los mecanismos enzimáticos intracelulares encargados de intervenir en su síntesis y detoxificación, y una lesión en los organelos intracelulares; y la inhibición de la enzima C-5 desaturasa, implicada en la deshidratación del episterol, que es un precursor del ergosterol, y del mecanismo asociado a la enzima 14 alfa-desmetilasa encargada de la desmetilación del antifúngico (Cárdenas Parra y Pérez Cárdenas, 2020).

Mecanismos de resistencia especies de Candida

La resistencia que presenta la Candida varía respecto a las especies que generan la infección fúngica. Por ello, en la tabla 7 se presentan los mecanismos de resistencia de las especies más prevalentes en el ámbito médico-clínico.

Tabla 7. Mecanismos de resistencia en especies de Candida

Microorganismo	Mecanismo de resistencia	Fuente
Candida albicans	La levadura tiene capacidad de adhesión y de formar biofilms.	López-Ávila <i>et al.</i> (2016); Whaley <i>et al.</i> (2017); Bermúdez <i>et al.</i> (2018); Pinilla Bermúdez <i>et al.</i> (2020); Hoffmann Vieira, A. J., & dos Santos, J. I. (2017)
	Presencia de mutaciones puntuales en <i>ERG11</i> .	
	Es capaz de invadir tejidos y evadir la fagocitosis.	
	Presenta la habilidad de cambiar su morfología entre levaduras, hifas y pseudohifas.	
Candida auris	Actualmente no se tienen identificados de forma clara los mecanismos de resistencia empleados por esta especie. Posiblemente sería inducible por la presión de selección, lo que le produce cambios mutacionales rápidos.	Araújo Ribeiro <i>et al.</i> (2020); Correa-Delgado <i>et al.</i> (2020); Tapia y Batarce (2017); Pereira <i>et al.</i> (2022).
	Esta especie podría tener genes que se relacionan con resistencia a los antifúngicos como son <i>ERG3</i> , <i>ERG11</i> , <i>FKS1</i> , <i>FKS2</i> y <i>FKS3</i> ; y genes que codifican para las familias de transportadores ABC y MSF (bombas de flujo). Esto podría explicar la multirresistencia del patógeno.	
Candida glabrata	Presencia de genes <i>MDR</i> (Multi Drug Resistance) y <i>CDR</i> (Candida Drug resistance).	Colombo <i>et al.</i> (2017); Torres (2018); Rodríguez P.N. (2019); Campos <i>et al.</i> (2020).
	La resistencia a los polienos se ha relacionado con cambios en el contenido de esteroides de la membrana plasmática de hongos que, a su vez, se han relacionado con mutaciones en los genes <i>ERG2</i> , <i>ERG6</i> o <i>ERG11</i> .	
	Mutaciones en los genes codificantes de la subunidad catalítica de la enzima b-1,3-D-glucano sintasa se han relacionado con la resistencia a la equinocandina.	

Fuente: compilación autores

Conclusiones

Esta revisión confirmó que en los últimos años se han producido cambios no solo en el diagnóstico, sino en el tratamiento de las micosis oportunistas. Por eso, es indispensable conocer los mecanismos de resistencia de las levaduras con el fin de disminuir las tasas de mortalidad generadas por estos microorganismos.

Finalmente, se concluye que la resistencia a los antifúngicos es un serio problema de salud pública, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, debido a la gravedad de los cuadros clínicos causados por estas infecciones fúngicas que pueden ser fatales. El antifúngico que genera mayor resistencia actualmente es el fluconazol, lo que requiere de manera urgente la adopción de nuevas estrategias para el tratamiento. Entre dichas estrategias se sugiere el aumento de procesos de investigación para el desarrollo de antifúngicos con mecanismos de acción diferentes.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se realizaron experimentos con animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que los datos tuvieron un manejo ético y confidencial de la información según las normas constitucionales y legales sobre protección de datos personales (Ley habeas data).

Todos los datos analizados de los diferentes proyectos fueron revisados y avalados por el Comité de Bioética Institucional de la Universidad de Boyacá.

- Araújo Ribeiro, E., Mellory C L de Almeida, I. F., Johnson Gomes Ribeiro, L. B., & Mroginski Weber, D. (2020). Fatores de virulência descritos para *Candida auris* em infecções/colonizações nosocomiais-revisão integrativa. *Revista Saber Científico*, 9(1). <https://doi.org/10.22614/resc-v9-n1-1298>
- Arrieta, I. (2018). *Diagnóstico molecular de especies de Candida y otras levaduras. Identificación de mutaciones en los genes ERG11, TAC1 y UPC2 en relación con la sensibilidad reducida a azoles, y equinocandinas en el gen FKS*. Universidad del País Vasco.
- Berkow, E. L., & Lockhart, S. R. (2017). Fluconazole resistance in *Candida* species: A current perspective. *Infection and Drug Resistance*, 10, 237–245. <https://doi.org/10.2147/IDR.S118892>
- Bermúdez, P., Muñoz, E., Ospina, N., Molina, M., Constanza, L., Celis, L., Alejandra, D., Aponte, M., Alexandra, J., Castillo, M., María, J., & Gladys Pinilla Bermúdez, D. (2018). Herramientas para el análisis de mecanismos de resistencia de *Candida albicans*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 38(3).
- Campos, T., Cosentino, C., Simioni, P. U., & Ugrinovich, L. A. (2020). Avaliação do comportamento de leveduras do gênero *Candida* a fármacos antifúngicos. *Ciência & Inovação*, 5(1).
- Cárdenas Parra, L. Y., & Pérez Cárdenas, J. E. (2020). Mecanismos de resistencia a fluconazol expresados por *Candida glabrata*: una situación para considerar en la terapéutica. *Investigación en Enfermería: Imagen y Desarrollo*, 22. <https://doi.org/10.11144/javeriana.ie22.mrfe>
- Carton Herrán, J. D. (2018). Actividad antifúngica de la combinación de fluconazol con otros fármacos: Un enfoque terapéutico alternativo de las candidiasis. Universidad del País Vasco.
- Carrillo-Muñoz, A. J., Tur-Tur, C., Hernández-Molina, J. M., Santos, P., Cárdenes, D., & Giusiano, G. (2010). Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. *Revista Iberoamericana de Micología*, 27(2), 49-56.
- Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2018). Diagnosing invasive candidiasis. In *Journal of Clinical Microbiology* (Vol. 56, Issue 5). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/JCM.01909-17>
- Colombo, A. L., Júnior, J. N. D. A., & Guinea, J. (2017). Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Current Opinion in*

- Infectious Diseases, 30(6), 528–538. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000411>
- Correa-Delgado, K. J., Aguilera-Becerra, A. M., & Alfonso-Vargas Nadia Catalina. (2020). *Candida auris*, un microorganismo emergente. *Dermatología Revista Mexicana*, 64(4), 393–404.
- Cortés Hidalgo, A. P., Roa Dueñas, O. H., Méndez Fandiño, Y. R., & Álvarez Moreno, C. A. (2018). Opciones terapéuticas frente a especies de *Candida* resistentes a las equinocandinas. *Universitas Médica*, 59(2). <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed59-2.cand>
- Cortés, J. A., Ruiz, J. F., Melgarejo-Moreno, L. N., Lemos, E. V, Ja, C., Jf, R., & Ln, M.-M. (2020). Candidemia en Colombia. *Biomédica*, 40, 195–207. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4400>
- De Bedout, C., & Gómez, B. L. (2010). *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano *Candida and candidiasis: the challenge continues for an early diagnosis. Infectio*, 14(2S). <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/27>
- De la Calle Rodríguez, N., Santa Vélez, C., & Cardona Castro, N. (2012). Virulence factors of *Candida albicans* and dermatophytes in keratinized tissues infection. *CES Medicina*, 26(1).
- Del Pozo, J. L., & Cantón, E. (2016). Candidiasis asociada a biopelículas. *Revista Iberoamericana de Micología*, 33(3), 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2015.06.004>
- Denning, D. W., Kneale, M., Sobel, J. D., & Rautemaa-Richardson, R. (2018). Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(11), e339–e347. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8)
- Duque, C. M., Sánchez, D. M., Gaviria, A., Acosta, A. V., Gómez, B., Mauricio Gómez, O., Giraldo, A. R., & Hernández, O. (2020). Caracterización de *Candida* spp. aisladas a partir de urocultivos en la ciudad de Medellín. *Infectio*, 24(4), 217–223. <https://doi.org/10.22354/in.v24i4.879>
- Fan, X., Xiao, M., Zhang, D., Huang, J. J., Wang, H., Hou, X., Zhang, L., Kong, F., Chen, S. C. A., Tong, Z. H., & Xu, Y. C. (2019). Molecular mechanisms of azole resistance in *Candida tropicalis* isolates causing invasive candidiasis in China. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(7), 885–891. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.007>

- Fuentes, M., Hermosilla, G., Albuquerque, C., Falconer, M. A., Amaro, J., & Tapia, C. (2014). Caracterización de los mecanismos de resistencia a azoles en aislados clínicos chilenos de *Candida albicans*. *Revista Chilena de Infectología*, 31(5), 511–517. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000500001>
- Gil, M., González, L., Mendoza, V., Ochoa, M., Castrülo, S., Sánchez, J., & Briceño, A. (2017). Capacidad de formación de biopelículas en especies del género *Candida* de procedencia clínica. *Revista Médica de Risaralda*, 23(2), 4–9. <https://doi.org/10.22517/25395203.13791>
- Hernández Santiago, M. (2018). Frecuencia de fenotipos de resistencia bacteriana y susceptibilidad antifúngica de levaduras, en cultivos aislados de pacientes del Hospital General del Sur en el periodo enero 2015 a abril 2017 (tesis de pregrado). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/7731>
- Herrera Díaz, A. C. (2018). Comparación entre pacientes con Candidemia causada por *Candida Albicans* versus *Candida No-albicans* en una población de adultos Fundación Cardio-Infantil, Bogotá, Colombia, periodo 2012-2017. *New England Journal of Medicine* 373(15). <https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399>
- Hoffmann Vieira, A. J., & dos Santos, J. I. (2017). Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. *Revista Brasileira de Análisis Clínicos*, 49(3), 235–234. www.trasso.com.br
- Jiménez-Guerra, G., Moreno-Torres, I. C., Gutiérrez-Soto, M., Vázquez-Alonso, F., Sorlózano-Puerto, A., Navarro-Marí, J. M., & Gutiérrez-Fernández, J. (2018). Inpatient candiduria: Etiology, susceptibility to antifungal drugs and risk factors. *Revista Española de Quimioterapia*, 31(4), 323–328. [/pmc/articles/PMC6172686/](https://pmc/articles/PMC6172686/)
- Lamoth, F., Lockhart, S. R., Berkow, E. L., & Calandra, T. (2018). Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(suppl_1), i4–i13. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx444>
- Lazo, V., Hernández, G., & Méndez, R. (2018). Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Horizonte*

- Médico (Lima), 18(1), 75–85. <https://doi.org/10.24265/horiz-med.2018.v18n1.11>
- López-Ávila, K., Dzul-Rosado, K. R., Lugo-Caballero, C., Arias-León, J. J., & Zavala-Castro, J. E. (2016). Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Revista Biomédica*, 27(3), 127–136. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v27i3.541>
- Mellado, E., Cuenca-Estrella, M., & Rodríguez-Tudela, J.L. (2002). Importancia clínica de los mecanismos de resistencia de los hongos filamentosos a los antifúngicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 20(10), 523–530.
- Moreno, X., Reviakina, V., Panizo, M. M., Ferrara, G., García, N., Alarcón, V., Garcés, M. F., & Dolande, M. (2017). Molecular identification and in vitro antifungal susceptibility of blood isolates of the *Candida parapsilosis* species complex in Venezuela. *Revista Iberoamericana de Micología*, 34(3), 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2016.11.005>
- Muñoz del Valle, G. M. (2015). *Candida glabrata*: un patógeno emergente *Candida glabrata*: an emerging pathogen. *Biociencias*, 10(1), 89–102. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5460373&info=resumen&idioma=SPA>
- Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
- Pereira, C. M., de Barros, N. B., & Martins, T. S. (2022). Epidemiologia, biología, resistência a antifúngicos e virulência do fungo emergente *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance and virulence of the emerging fungus *Candida auris*. *Brazilian Journal of Development*, 8(11), 74815–74825. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n11-274>
- Perurena LM, Pérez MY, Fernández ACM, Martínez MG, & Illnait MT. (2016). Susceptibilidad antifúngica de aislados vaginales de *Candida* spp. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 68(3), 248–254. <http://scielo.sld.cu>
- Pinilla Bermúdez, G., Muñoz Molina L. C., & Navarrete Ospina, J. (2020). Biopelícula como mecanismo de resistencia en *Candida albicans*. En: *Diario de Campo: Resultados del Desarrollo de Métodos y Técnicas de Investigación* (pp. 190–330). <https://www.researchgate.net/profile/Jeanette-Vargas-Hernandez/>

publication/343843265_Una_modelacion_de_mecanismos_de_construccion_y_las_propiedades_de_los_logaritmos/links/5f6e817a92851c14bc9726a7/Una-modelacion-de-mecanismos-de-construccion-y-las-propiedades-de-los-logaritmos.pdf

- Popp, C., Ramírez-Zavala, B., Schwanfelder, S., Krüger, I., & Morschhäuser, J. (2019). Evolution of fluconazole-resistant candida albicans strains by drug-induced mating competence and parasexual recombination. *MBio*, 10(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.02740-18>
- Quintana, S. C., Sjostrom, P. D., Mazón Baldeón, G., Socarrás, D. A., Calderón Paz, M., Herrera Molina, A., Margarita, S., Quintana, C., Lizarzaburu, A., Upano, R., & Riobamba, E. (2017). Genoma de Candida albicans y resistencia a las drogas Genome of Candida albicans and drug resistance. *Barranquilla (Col.)*, 33(3), 438–450. <http://www.candidagenome.org/>
- Quintero, C. H. G. (2010). Resistencia de levaduras del género Candida al fluconazol. *Infectio*, 14, 172-180.
- Rivero Menéndez, O. (2019). *Estudio de la resistencia a los antifúngicos en hongos patógenos humanos*. Universidad Complutense de Madrid.
- Rodríguez, M.O. (2019). Molecular mechanisms associated with azole resistance in Candida species. *Collection of Articles on Biochemistry, Genetics and Molecular Biology. 1*. https://www.scipedia.com/public/Orjuela_2019a
- Rojas, A. E., Pérez, J. E., Hernández, J. S., & Zapata, Y. (2020). Análisis cuantitativo de la expresión de genes de resistencia a fluconazol en cepas de Candida albicans aisladas al ingreso de adultos mayores a una unidad de cuidados intensivos de Manizales, Colombia. *Biomédica*, 40, 153–165.
- Tapia, C., & Batarce, C. (2017). Multidrugresistant Candida auris: “new kid on the block” in hospital-associated infections? *Revista Chilena de Infectología* 34(2), 192. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182017000200015>
- Torres, B. V. (2018). *Mecanismos de resistencia antifúngicos y nuevos antifúngicos en desarrollo*. Universidad Complutense.

- Whaley, S. G., Berkow, E. L., Rybak, J. M., Nishimoto, A. T., Barker, K. S., & Rogers, P. D. (2017). Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* Species. *Frontiers in Microbiology* 7(JAN), 2173. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02173>
- Zurita Macalupú, S. (2018). Situation of anti-fungal resistance of species of the genus *Candida* in Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(1), 126–131. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3563>