

Métodos de identificación y susceptibilidad de aislamientos de *Candida spp.* en pacientes con COVID-19: Revisión narrativa.

Identification methods and susceptibility of Candida spp. isolates in patients with COVID-19: Narrative review.

Jorge Andrés Sánchez-Pérez^{1,a}, Gisely Hajar-Guerra^{1,b}, Nora Reyes-Puma^{1,c}.

Filiación:

1 Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

a Tecnólogo médico, especialista en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.

b Bióloga, magister en Ciencias.

c Médico cirujano, Doctora en Medicina.

ORCID:

▪ Jorge Sánchez Pérez: <https://orcid.org/0000-0001-9834-0895>

▪ Gisely Hajar Guerra: <https://orcid.org/0000-0002-2665-8658>

▪ Nora Reyes Puma: <https://orcid.org/0000-0003-1671-5169>

Correspondencia:

Jorge Andrés Sánchez Pérez.

✉ jorge.sanchez2@unmsm.edu.pe

Conflictos de Interés:

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Financiamiento:

El estudio ha sido financiado por los autores.

Revisión de Pares:

Recibido: 24-04-2025

Aceptado: 01-06-2025

Citar como:

Sánchez-Pérez J, Hajar-Guerra G, Reyes-Puma N. Métodos de identificación y susceptibilidad de aislamientos de *Candida spp.* en pacientes con COVID-19: Revisión narrativa. *Rev méd Trujillo*.2025;20(2):66-78.

DOI: <https://doi.org/10.17268/rmt.2025.v20i2.6366>



2025. Publicado por Facultad de Medicina, UNT.

Este es un artículo de libre acceso, bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rmt>

OJS: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/>

RESUMEN

Objetivo: Esta revisión de enfoque descriptivo tuvo como objetivo describir la información científica disponible sobre los métodos de identificación y susceptibilidad antifúngica utilizados para caracterizar los aislamientos del género *Candida spp.* a partir de hemocultivos en pacientes diagnosticados con COVID-19.

Métodos: Realizamos una búsqueda sistemática de publicaciones primarias en bases de datos que incluyeron MEDLINE/PubMed y Cochrane Library. Se establecieron los criterios de inclusión y exclusión específicos para seleccionar estudios realizados entre 2020 y 2023. Se incluyeron reportes de casos y series, así como estudios analíticos retrospectivos y prospectivos que describían métodos moleculares para la identificación de especies de *Candida*, evaluación de susceptibilidad a antifúngicos, y evaluación de clonalidad y genes de resistencia. Nuestro proceso de revisión se basó en el modelo de Whittemore y Knafl.

Resultados: Se identificó un total de 446 estudios, de los cuales 18 cumplieron los criterios para un análisis detallado. Evaluamos estos estudios por su nivel de evidencia y calidad, y extrajimos información relevante sobre la caracterización microbiológica de los aislamientos de *Candida* y su relación con la coinfección por COVID-19. Los estudios emplearon una variedad de metodologías, incluyendo técnicas de identificación proteómica y molecular, y se informaron aislamientos de *Candida* multidrogaresistentes (MDR), especialmente *Candida auris*. **Conclusión:** Esta revisión integrativa proporcionó información sobre los métodos de identificación de especies, susceptibilidad y genes de resistencia antifúngica utilizados sobre los aislamientos de *Candida* en pacientes diagnosticados con COVID-19. Se enfatiza la importancia de un enfoque multidisciplinario para abordar este problema clínico emergente.

Palabras Clave: Candidemia, SARS-CoV-2, *Candida*. (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Objective: This integrative review with a descriptive approach aimed to describe the available scientific information on the methods of antifungal identification and susceptibility used to characterize *Candida* isolates from blood cultures in patients diagnosed with COVID-19. **Methods:** A systematic search of primary publications was conducted in databases including MEDLINE/PubMed and the Cochrane Library. Specific inclusion and exclusion criteria were established to select studies conducted between 2020 and 2023. Case reports and series, as well as retrospective and prospective analytical studies, were included to describe molecular methods for the identification of *Candida* species, antifungal susceptibility testing, and the assessment of clonality and resistance genes. Our review process was based on the Whittemore and Knafl model. **Results:** A total of 446 studies were identified, of which 18 met the criteria for detailed analysis. These studies were evaluated for their level of evidence and quality, and relevant information was extracted regarding the microbiological characterization of *Candida* isolates and their relationship with COVID-19 coinfection. The studies employed a variety of methodologies, including proteomic and molecular identification techniques, and reported multidrug-resistant *Candida* isolates, particularly *Candida auris*. **Conclusion:** This integrative review provided insights into the species identification, susceptibility, and antifungal resistance genes associated with *Candida* isolates in patients diagnosed with COVID-19, highlighting the importance of a multidisciplinary approach to address this emerging clinical issue.

Key words: Candidemia, SARS-CoV-2, *Candida*. (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

En el contexto clínico durante la pandemia por la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) fueron expuestos múltiples factores de riesgo intrínsecos de la hospitalización, comorbilidades crónicas y superinfecciones que podrían ser determinantes de severidad y pronóstico de mortalidad alta [1-3]. Estas últimas se refieren a las coinfecciones bacterianas, fúngicas o virales (superinfección) en los casos de pacientes diagnosticados con COVID-19 detectado por reacción en cadena de la polimerasa – tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés). Y estas coinfecciones pueden desarrollarse de a partir de la colonización de piel y mucosas o intestino grueso; o por asociación a la atención en salud (IAAS) [4,5]. Es por ello que se han estado planteando medidas de contención de brotes de microorganismos, detección y profilaxis de portadores, y generar la evidencia sobre la caracterización de aislamientos microbiológicos en tanto la frecuencia y perfil de susceptibilidad que deben fundamentar el tratamiento empírico de cada contexto hospitalario [6,7].

Los pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) con COVID-19 crítico que desarrollan candidemia durante la estancia hospitalaria tienen mayor riesgo de muerte, ante una mayor frecuencia de aislamientos de *C. no albicans* resistentes a antifúngicos utilizados en la terapia empírica [8,9]. La importancia de considerar el periodo de pandemia de COVID-19 guarda relación con el incremento de reportes de aislamientos de *Candida* en estudios de pacientes colonizados en piel, mucosas, orina y sistema respiratorio relacionados como factor de riesgo para candidemia [10,11]. La candidemia tiene un impacto mayor en el progreso y desenlace de los casos debido a su alta mortalidad, mayor al 65% en estudios descriptivos sobre pacientes con COVID-19 durante el intervalo 2020 a 2021 [12,13]. Sin embargo, algunos estudios demuestran que podría no existir una diferencia significativa en el desenlace de mortalidad asociada a candidemia entre los periodos pre y post pandemia por COVID-19 [14].

El incremento de la frecuencia de *Candida spp.* en infecciones sistémicas ha generado métodos de detección referenciales que sean reproducibles y precisos [15]. El hemocultivo continúa siendo el procedimiento de elección para el diagnóstico patológico de candidemias [16], aunque surge la evaluación de desempeño de pruebas serológicas como beta-D-glucano (BDG) en suero [17,18] que deben ser interpretados multidisciplinariamente mediante protocolos diagnósticos secuenciales y según el contexto de cada paciente. No obstante, el éxito terapéutico y mejor pronóstico en estos pacientes dependerá del laboratorio clínico en cuanto implemente el uso de métodos referenciales y seguros para la identificación definitiva de las cepas de *Candida* por métodos automatizados o proteómicos. Para luego obtener el perfil de susceptibilidad de las cepas por microdilución en caldo expresado en valores cuantitativos de concentración inhibitoria mínima (CIM) que categorizaron los aislamientos como sensibles, resistentes o susceptibles a dosis dependiente a partir de guías normalizadas como de *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI) [19,20].

El objetivo general de esta revisión integrativa fue resumir la información científica disponible sobre los métodos de identificación y detección de susceptibilidad antifúngica utilizados para caracterizar los aislamientos del género *Candida spp.* a partir de hemocultivos en pacientes diagnosticados con COVID-19. Basados en el transcurso de la pandemia por COVID-19 y describir la tecnología y protocolos de patología clínica que fueron utilizados, se

permite analizar y descubrir las deficiencias y aciertos sobre las decisiones clínicas que podrían ser superadas en eventos futuros. Esto sería importante para obtener resultados precisos, con menor error y en menor tiempo de respuesta en un contexto clínico donde el manejo terapéutico y pronóstico de la coinfección puede ser impredecible y se necesita generar evidencia con mejor calidad y menor riesgo de sesgo.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura mediante una búsqueda sistemática de estudios primarios en MEDLINE/PubMed y Cochrane Library basada en un protocolo interno según los estándares de PRISMA utilizando descriptores como “candidemia”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “coinfection” (Tabla 1). El protocolo de revisión para la selección de artículos no fue inscrito en PROSPERO u otro registro web afín ya que este estudio no cumple con algunos criterios para revisiones sistemáticas, además por la naturaleza dinámica y flexible de una revisión integrativa de enfoque descriptivo cuyas conclusiones son aún exploratorias. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: diseño de reporte o serie de casos, estudios analíticos retrospectivos o prospectivos durante 2020 a 2023. Los criterios de exclusión fueron: publicaciones como cartas al editor o boletines epidemiológicos (calidad de información muy baja), publicaciones sobre pacientes portadores de *Candida spp.* sin evidencia de infección, información incompleta sobre los aislamientos de *Candida* en cuanto a los métodos de identificación y susceptibilidad antifúngicas. Los criterios de selección aplicados a las publicaciones seleccionadas fueron: paciente mayor de dieciocho años con diagnóstico molecular positivo de COVID-19 (coinfección, evento o desenlace primario), estancia hospitalaria mayor a cuarenta y ocho horas en cualquier área de internamiento, diagnóstico patológico de candidemia por hemocultivo positivo, identificación de especies de *Candida* por métodos referenciales, perfil de susceptibilidad antifúngica por microdilución en clado, y el uso de métodos moleculares para el estudio de clonalidad y genes de resistencia. La variable desenlace (“outcome” de la estrategia PECO) no fue incluida en el protocolo de búsqueda y selección de artículos, no obstante, a partir de la revisión a texto completo de los artículos incluidos se identificaron las principales implicaciones epidemiológicas en torno al objetivo de estudio como: factores de riesgo asociados a coinfección, mortalidad específica, hipótesis sobre origen de brotes clonales, tiempo de estancia hospitalaria, medidas de control y prevención de infecciones, etc.

Este estudio careció de fuentes de financiamiento institucional o comercial ya que por la naturaleza de la investigación no se realizaron gastos de intervención en pacientes, recursos humanos o consumibles, uso de ambientes físicos o logísticos. Los investigadores participaron voluntariamente sin necesidad de percibir honorarios.

Para la presente investigación se utilizó el modelo de Whittemore y Knafl [21-23] que consta de cinco fases que han sido posicionadas en la estructura de esta publicación como:

1. Identificación y formulación del problema a partir de los estudios seleccionados: planteado en la sección “Introducción”
2. Realización de la búsqueda sistemática de los estudios seleccionados: El protocolo de revisión fue realizado bajo los lineamientos de la Declaración PRISMA [24] donde inicialmente dos autores ejecutaron la búsqueda de estudios en las bases indizadas anteriormente

mencionadas. Mediante el software Rayyan se procedió a tamizar y seleccionar los estudios según los criterios de inclusión, en las discrepancias la tercera autora resolvió la decisión. Los artículos seleccionados fueron leídos a texto completo para su inclusión final.

- Utilización de modelos de evaluación sobre los estudios seleccionados: Se reportó el nivel de evidencia de los estudios según el Centro Oxford para Medicina Basada en Evidencias 2011 [25,26]. Se utilizó la herramienta de Murad [27] para la calificación de artículos de serie o reporte de casos, y la herramienta de Newcastle – Ottawa para la evaluación de estudios transversales y estudios analíticos (Tabla 2). Luego, los autores extrajeron la información que cumple los objetivos del estudio; primero, la extracción de información sobre autor, fechas, diseño, objetivo, y evidencia y calidad de la información. Segundo, se extrajo información sobre la caracterización microbiológica de los aislamientos de candidemia en pacientes con COVID-19, señalando las

implicancias epidemiológicas informadas en la sección de discusión de los estudios.

- Desarrollo del análisis de información de los estudios seleccionados: el desarrollo del tema y respuesta a la pregunta de investigación fueron narrativos en un nivel no inferencial, sin la necesidad de incorporar métodos o modelos estadísticos para la caracterización micológica (Tabla 3).
- Presentación de hallazgos y limitaciones de los estudios seleccionados: se realizó una síntesis de la caracterización microbiológica entre aislamientos de *C. albicans* y *C. no albicans*, señalando posibles relaciones entre los hallazgos en coinfección por candidemia y COVID-19 en la sección de conclusiones. Además, fueron resaltadas las limitaciones de los diseños de estudios y la calidad de información publicada.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda sistemática en MEDLINE/PUBMED y Cochrane Library.

Parámetros de la formulación PECO		Términos de búsqueda
Población	Pacientes con COVID-19 (detección positiva de SARS-CoV-2)	SARS-CoV-2[MeSH Terms], COVID-19/diagnosis[MeSH Terms] OR COVID-19/epidemiology[MeSH Terms] OR COVID19[Title/Abstract] OR Pandemi*, COVID-19[Title/Abstract] OR Coinfection*[Title/Abstract] OR mixed infection*[MeSH Terms] OR Infection*, Mixed[Title/Abstract] OR Polymicrobial Infection*[MeSH Terms] OR Infection*, Polymicrobial[Title/Abstract] OR Infection*, Secondary[Title/Abstract] OR Coinfection/diagnosis[MeSH Terms] OR Coinfection/blood[Title/Abstract] OR Coinfection/mortality[Title/Abstract] OR Secondary Infection*[MeSH Terms]
AND		
Exposición	Coinfección o superinfección por candidemia (<i>Candida</i> spp. en hemocultivo)	candidemia[MeSH Terms] OR candidemia[Title/Abstract] OR Invasive Candidias*[Title/Abstract] OR fungemia[MeSH Terms] OR Fungal Infection, Invasive[MeSH Terms] OR Disseminated Fungal Infection*[MeSH Terms]
AND		
Contexto	Técnicas y métodos de caracterización microbiológica de <i>Candida</i> spp.	hemoculture[Title/Abstract] OR microbiology/methods[MeSH Terms] OR candida[MeSH Terms] OR vitek [Title/Abstract] OR antifungal susceptibility[Title/Abstract] OR maldi tof[Title/Abstract] OR sequencing[Title/Abstract] OR polymerase chain reaction[Title/Abstract]

SELECCIÓN DE RESULTADOS Y EVALUACIÓN DE INFORMACIÓN

A partir de la búsqueda sistemática en bases indizadas como MEDLINE/PubMed y Cochrane Library utilizando los términos estandarizados, se llegaron a encontrar cuatrocientos cuarenta y seis estudios primarios (Figura 1). Mediante el tamizaje utilizando el software Rayyan se lograron eliminar ciento seis artículos que poseían algún criterio de exclusión como revisiones descriptivas, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos. En el tamizaje según título y resumen fueron eliminados ciento ochenta y seis estudios principalmente por ser revisiones o estudios antes de la pandemia por COVID-19. Se recuperaron ciento cincuenta y cuatro artículos donde se identificó que el período correspondía al criterio de selección, pero ochenta y cuatro no incluían datos de candidemias y treinta y dos poseían escasa información sobre los casos de coinfección. Para los treinta y ocho artículos que fueron evaluados a texto completo por los dos primeros autores, se coincidió en excluir veinte estudios debido a información incompleta respecto a los métodos de estudio microbiológico de los aislamientos de *Candida* o ser estudios con enfoque clínico.

Según el nivel de evidencia se identifica que la totalidad de artículos incluidos es de nivel 4; y según la evaluación de calidad se calificaron los estudios desde riesgo de sesgo moderado a alto. El nivel bajo de evidencia se debió a factores que disminuyen la calidad, como indica el Manual Cochrane: pérdida de seguimiento de casos y duración imprecisa de los estudios, desenlaces con alta heterogeneidad de reporte, o no se reporta el tamaño de efecto de variables independientes, además del escaso tamaño de muestra. Sin embargo, debido a que los estudios fueron realizados en un mismo contexto clínico y periodo de tiempo relacionado a la pandemia de COVID-19, la ambigüedad y la imprecisión de los desenlaces no afectaron negativamente el nivel de la evidencia.

En esta revisión se incluyeron siete artículos de diseño serie de casos o reporte de casos, de los cuales según la herramienta Murad uno fue calificado de alto riesgo de sesgo y seis con moderado riesgo de sesgo. Se incluyeron once estudios transversales descriptivos o analíticos; dos artículos fueron calificados con bajo riesgo de sesgo, seis artículos con moderado riesgo de sesgo, y tres de alto riesgo de sesgo. Estos últimos, según la herramienta de Newcastle – Ottawa

fueron calificados según: representatividad de la muestra (población grande o estudio multicéntrico), tamaño de muestra (mayor o igual a tres casos), reporte sobre los pacientes no incluidos en el estudio, reporte sobre un grupo comparador (hospitalarios), evaluación del desenlace y

mayor reporte detalles e información sobre los métodos de detección de coinfección y caracterización de los aislamientos según niveles de resistencia a antifúngicos y detección de genes de resistencia

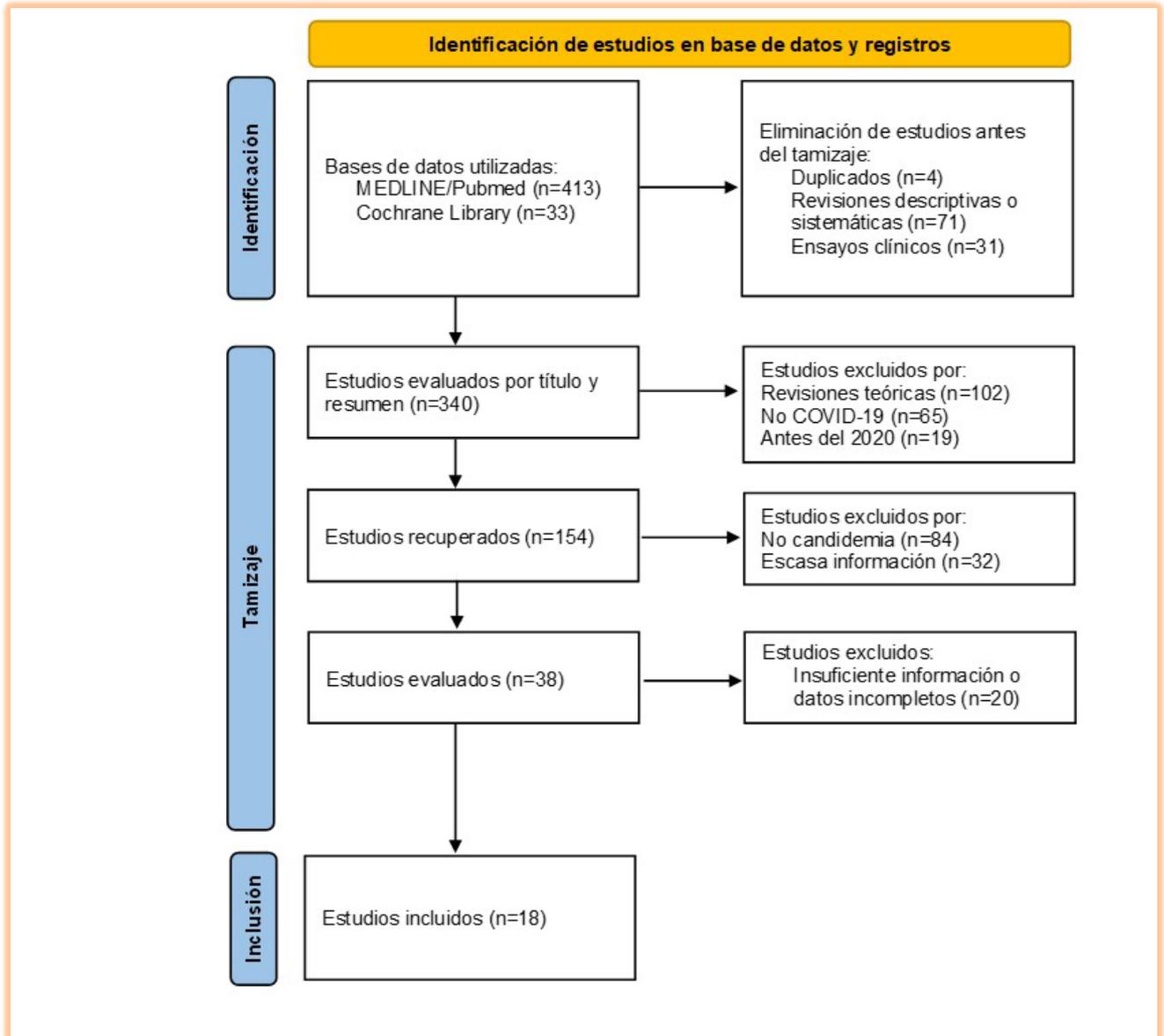


Figura 1. Diagrama de flujo según Declaración Prisma 2020 para la búsqueda, tamizaje e inclusión de estudios primarios para una revisión integrativa.

Fuente: Elaboración de los autores, 2024.

Tabla 2. Características generales de los estudios primarios incluidos en la revisión integrativa, diseño y objetivo, y evaluación de calidad.

Fecha de estudio	Autor principal (país)	Diseño de estudio	Objetivo del estudio	Nivel de Evidencia	Evaluación de calidad
Octubre - diciembre 2020	Allaw, (Líbano) ⁵²	F. Serie de casos	Reportar el primer brote de <i>C. auris</i> en Líbano en un centro médico de referencia. Se plantean medidas de prevención para la contención de la levadura.	4	3 (moderado sesgo) ^a
Noviembre 2020 - Enero 2021	Arastehfar, (Irán) ²⁸	A. Transversal retrospectivo	Analizar la epidemiología de candidemia asociada a COVID-19 severo en dos hospitales de Irán.	4	6 (moderado sesgo) ^b
Marzo 2020 - junio 2021	Ben Abid, (Catar) ²⁹	F. Transversal	Caracterizar aislamientos clínicos de <i>C. auris</i> durante la pandemia por COVID-19 y comparar la epidemiología molecular entre cepas aisladas antes de la pandemia.	4	4 (alto sesgo) ^b
2021 - 2022	Biran, (Israel) ³⁰	R. Transversal	Evaluar las características clínicas y microbiológicas de las infecciones por <i>C. auris</i> , y determinar los factores que modificaron su incidencia durante 2021 a 2022.	4	8 (bajo sesgo) ^b
Febrero 2020 - mayo 2021	Briano, (Italia) ⁴⁷	F. Transversal (grupo control interno)	Evaluar la incidencia acumulada de candidemia por <i>C. auris</i> e identificar predictores de candidemia en pacientes colonizados.	4	7 (bajo sesgo) ^b
Abril - julio 2020	Chowdhary, (India) ⁴⁹	A. Reporte de casos	Describir los desenlaces de coinfección por COVID-19 y candidemia adquiridos en UCI.	4	3 (moderado sesgo) ^a
Diciembre 2020	de Almeida, J. (Brasil) ⁵¹	R. Reporte de casos	Reportar los primeros casos de candidemia por <i>C. auris</i> en pacientes COVID-19.	4	3 (moderado sesgo) ^a
Octubre 2019 - febrero 2022	de St. Maurice, A. (EE.UU.) ⁵³	F. Transversal de período	Evaluar la evolución de un sistema de vigilancia activo en pacientes con alto riesgo de colonización o infección por <i>C. auris</i> .	4	7 (moderado sesgo) ^b
Julio 2019 - mayo 2020	Di Pilato, (Italia) ⁵⁰	V. Serie de casos	Reportar y describir la epidemiología molecular de un brote de <i>C. auris</i> asociado a una propagación clonal en la UCI.	4	3 (moderado sesgo) ^a
Marzo 2020 - marzo 2021	Kamali Sarvestani, (Irán) ²⁰	H. Transversal prospectivo	Identificar la prevalencia de candidemia en pacientes con COVID-19, identificar causales y fenotipo de susceptibilidad.	4	6 (moderado sesgo) ^b
Marzo 2020 - marzo 2021	Kayaaslan, (Turquía) ¹⁴	B. Transversal	Comparar la incidencia de candidemia entre pacientes con y sin COVID-19 en UCI.	4	6 (moderado sesgo) ^b

Leyenda: a: Evaluado para calidad y riesgo de sesgo según Murad et al. b: Evaluado para calidad y riesgo de sesgo según Newcastle – Ottawa.

Fuente: Elaboración de los autores, 2024.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos según objetivo de la revisión.

Autor principal	Población	Número de casos de coinfección	Identificación de <i>Candida</i> spp.	Susceptibilidad antifúngica	Ensayos moleculares	Implicancias epidemiológicas
Allaw, F. ⁵²	Hospital Nivel III. Brote en UCI de 14 personas. Rango de edad: 65 años a 82 años.	1	Cultivo en agar Sabouraud y uso de VITEK2 para la identificación presuntiva. MALDI-ToF como método confirmatorio: <i>C. auris</i> .	Puntos de corte epidemiológicos según CDC (E-test) AFB y FCZ 100% R, EQC y VOR S.	No reportado.	Tiempo de seguimiento: 13 semanas. Factores de riesgo: VM, AAE (antifúngicos previo), CVC, uso intensivo de dispositivos médicos con asepsia pobre y desconocimiento de la micosis. No se aísla <i>C. auris</i> de superficies. Tiempo de respuesta de laboratorio retrasó las medidas de contención. CPI: Alto impacto de las IAAS e implementación de vigilancia de portadores.
Arastehfar, A. ²⁸	2 centros: 1988 pacientes con COVID-19 severo. Edad media 68 años.	6 (0,03%)	Hemocultivo positivo a <i>Candida</i> y cultivo en agar Sabouraud y agar cromogénico. <i>C. albicans</i> 5, <i>C. glabrata</i> 3; 2 pacientes portaron ambas especies.	Microdilución en caldo (CLSI M27A3). Interpretación de CIM visual (CLSI M60). <i>C. albicans</i> 2 cepas R a FCZ y EQC (CAS, ADF); <i>C. glabrata</i> 100% S.	Identificación por secuencia ITS ADNr. Resistencia a EQC por secuenciamiento de HS1 del gen <i>FKS1</i> : detectado.	Factores de riesgo: 100% CVC, AAE, nutrición parenteral, VM. Tiempo medio de hospitalización 33,5 días. Mortalidad 100% en casos vs 22,8% en pacientes sin candidemia: El COVID-19 puede ser un marcador de pronóstico de enfermedad terminal. Tratamiento empírico con FCZ en lugar de EQC. Se presume de una infección endógena (colonización en piel) más que IAAS (CPI aplicado).
Ben Abid, F. ²⁹	65 cepas clínicas de <i>C. auris</i> . Estudio multicéntrico en 9 hospitales.	14 casos de UCI.	Identificación por MALDI-ToF: <i>C. auris</i>	Microdilución por Sensititre YeastOne y Vitek2: 100% FCZ CIM>=16 ug/mL, 11/12 AFB CIM>=1 ug/mL, 1/12 CAS CIM=8 ug/mL.	Secuenciamiento: clado I, bajo nivel de heterogeneidad (SNP) de cepas. Identificación de mutación de genes asociados a resistencia: sustituciones en ERG11 (Y132F y E709D) asociado a R a azoles, ausencia de mutaciones en <i>FKS1</i> .	Se detecta una única posible clona circulante que causa los brotes hospitalarios en el país por traslado de pacientes entre instituciones. La caracterización molecular de genes asociados a resistencia antifúngica debe ser parte de la vigilancia activa de brotes para una mejor estrategia terapéutica. Aún no se dilucida los mecanismos de resistencia a AFB en <i>C. auris</i> .
Biran, R. ³⁰	185 pacientes, estudio nacional multicéntrico. Edad mediana de 70 años.	30	Hemocultivo positivo en agar cromogénico y Vitek2: <i>C. auris</i> .	Microdilución en caldo (CLSI M27A3), puntos de corte epidemiológicos según CDC: 84,5% de R a FCZ, 20,4% R a VOR, 13,6% R a AFB, 2% R a ADF.	Identificación por PCR y secuenciamiento de ITS ADNr y regiones D1/D2. Evaluación de clonalidad por MST: clado III (55,8%), clado IV (25,5%) y clado I (18,6%).	La ocurrencia de casos tuvo una mediana de 25 días. Mortalidad específica de 50%. Factores de riesgo: VM 78%, CVC 67%. Rol crucial del personal de salud como transmisor de las cepas en las salas de hospitalización. Los períodos de emergencia de variantes de SARS-CoV-2 en 2021 coinciden con el incremento de incidencia de coinfección. Permanencia del clado III en hospitalización desde el 2016 y su asociación a altos niveles de resistencia a FCZ, cepas que no son clado III presentan mayor sensibilidad significativamente.
Briano, F. ⁴⁷	92 pacientes. Edad: 64 años (mediana)	27	Identificación por MALDI-ToF: <i>C. auris</i> 27	Susceptibilidad por Sensititre (CIM): FCZ R 100%, EQC S 100%, AFB R 15%. 2 cepas de infección recurrente: R a CAS y AFB.	No reportado.	Riesgo acumulado de candidemia excede 25% a los 60 días desde la ocurrencia. Factores de riesgo: 100% CVC, 97% VM y uso de AAE. Colonizados en piel 93%, 50% colonización multifocal. Mortalidad específica: 29,3%; y en segundos episodios la mortalidad en los casos se incrementa a 60%.
Chowdhary, A. ⁴⁹	596 pacientes (UCI). Rango de edad: 66 a 88 años	15	Hemocultivo pareado. Uso de MALDI-ToF: <i>C. auris</i> 10, <i>C. albicans</i> 3, <i>C. tropicalis</i> 1, <i>C. krusei</i> 1.	Microdilución en caldo (CLSI M27A3S4) en <i>C. auris</i> : FCZ 100% R, VOR 30% NS, 5FC 60% R; AFB y EQC 100% S. 70 % MDR	Secuenciamiento ITS ADNr y D1/D2. Se identificado por MTS y PCR: clado I sur asiático	Mortalidad específica de 53%. 67% de casos con candidemia persistente. Factores de riesgo: estadía en UCI (20 a 60 días), 50% VM, 100% CVC y catéter urinario. Se discute sobre el rol de la vigilancia y contención de IAAS. COVID-19 predispone el desarrollo de candidemias en ambientes hospitalarios sin protocolos de descontaminación y mal uso de EPP.

Autor principal	Población	Número de casos de coinfección	Identificación de <i>Candida</i> spp.	Susceptibilidad antifúngica	Ensayos moleculares	Implicancias epidemiológicas
de Almeida, J. ⁵¹	Hospital nivel III. Rango de 59 y 74 años.	2	Aislamiento de hemocultivo y punta de catéter. Uso de Vitek2a para identificación presuntiva. MALDI-ToF: <i>C. auris</i> .	Microdilución en caldo: AFB (S; 1 ug/mL), FCZ (S; 2 ug/mL), ADF (S; 0,06 ug/mL) y VOR (S; 0,03 ug/mL).	ITS ADNr para identificación. MST y PCR multiplex: clado I sur asiático, genotipo único. PCR de genes de resistencia a azoles: mutaciones de <i>ERG11</i> y <i>FKS1</i> ausentes.	Mortalidad específica 50% casos. Factores: CVC, VM, TVP, estancia en UCI de 43 días, superinfección con <i>E. faecalis</i> o <i>A. baumannii</i> , uso de corticoides, hemodiálisis. Sin antecedentes de viajes (Asia). Posible cepa salvaje (<i>wild type</i>) por baja concentración de CIM. Vigilancia de portadores tras el brote.
de St. Maurice, A. ⁵³	1380 pacientes bajo vigilancia activa, 9 casos de infección sistémica. Edad mediana de 66 años.	3 casos con COVID-19 severo.	Hisopado inguinal - axilar positivo por PCR punto final y hemocultivo positivo en agar cromogénico, identificación por MALDI-ToF: <i>C. auris</i> .	Microdilución en caldo (CLSI M27A3): 100% R a FCZ (CIM >=64 ug/mL), 100% S a EQC (CIM ADF <= 1 ug/mL; CAS <= 0,5 ug/mL, CIM <= 1 ug/mL).	WGS para identificación de genes de resistencia: <i>erg11</i> (mutaciones p.V125A y p.F126L), <i>fks1</i> (mutación no detectada). MST: clado III de linaje nacional, trazable desde el 2016 en Florida.	Mortalidad en casos de coinfección de 100%. Se identificaron 89% casos referidos de centros con brotes previos de <i>C. auris</i> . Factores de riesgo: 77% traqueostomía, 62% CVC. Los factores asociados a la atención en salud podrían estar más asociados al desenlace de coinfección a diferencia de factores de riesgo comunes en hospitalización.
Di Pilato, V. ⁵⁰	6 (UCI)	1	Cultivo en agar cromogénico. MALDI-ToF: <i>C. auris</i> .	Microdilución en caldo (CLSI M27A3; puntos de corte de tentativos de CDC): 100% R FCZ, AFB, VOR. EQC 100% S.	WGS para análisis filogenético de clonas: clado I sur asiático. Bombas de eflujo tipo ABC y mutación <i>ERG11</i> detectado para R a FCZ. Se descartan mutaciones de genes <i>ERG</i> para R a AFB.	Caso sin exposición reciente de viajes hacia Asia, posible colonización meses antes del internamiento. Según el análisis filogenético 9/10 cepas fueron asociadas a un grupo de origen hospitalario común. Implementar estudios de portadores en piel y su rol como contaminadores de superficies.
Kamali Sarvestani, H. ²⁰	153 pacientes hospital nivel III. Exclusión de pacientes con tratamiento previo con antifúngicos sistémicos. Edad media de 57,5 años	12	1 o más hemocultivos positivos y criterios clínicos de septicemia. Cultivo en agar Sabouraud de hemocultivos positivos: <i>C. albicans</i> 7, <i>C. dubliniensis</i> 2, <i>C. tropicalis</i> 1, <i>C. glabrata</i> 1, <i>C. krusei</i> 1.	Microdilución en caldo (CLSI M27A4): AFB y 5FC 100% S. <i>C. albicans</i> 1 R a FCZ (CIM=64 ug/mL), 1 SDD a ITZ (CIM<0,25), 1 a VOR y 1 a CAS (CIM<0,5). <i>C. dubliniensis</i> 1 R a VOR (CIM=4 ug/mL), 1 SDD a CAS (CIM<0,5). <i>C. glabrata</i> R a FCZ (CIM=64 ug/mL) y CAS (CIM=2 ug/mL). <i>C. krusei</i> R a CAS (CIM=1 ug/mL) y SSD a VOR (CIM=1 ug/mL).	Identificación: PCR secuenciamiento.	Mortalidad de 33,3%. Factores de riesgo: 100% CVC, uso previo de AAE, VM y admisión en UCI. Uso de antifúngicos 53,2%. En este estudio las mujeres fueron más afectadas que varones (razón 1:2). DM2 como principal comorbilidad en los casos (50%). Linfocitopenia (500 - 900 /mL) como principal hallazgo de laboratorio en todos los casos.
Kayaaslan, B. ¹⁴	5542 hospital III nivel (UCI)	105	Hemocultivo positivo. Identificación por MALDI ToF: <i>C. albicans</i> 42, <i>C. parapsilosis</i> 20, <i>C. glabrata</i> 19, <i>C. tropicalis</i> 13, otras <i>Candida</i> 11.	Microdilución en caldo: R a azoles > 60%, y CAS <25%; MICA, 5FC y AFB >90% sensible.	No reportado.	Estancia en UCI 13 días promedio. Mortalidad específica: 92,5%. Los factores de riesgo son similares y frecuentes antes y durante la pandemia. Superinfección por bacterias (<i>Staphylococcus</i>) en 49,5% de casos. Instrumentación gastrointestinal como posible traslocación de microbiota a la sangre. Colonización en múltiples sitios anatómicos en 22,9% de casos. Rol del uso de corticoesteroides como promotor de candidemia antes del ingreso a UCI.

Autor principal	Población	Número de casos de coinfección	Identificación de <i>Candida</i> spp.	Susceptibilidad antifúngica	Ensayos moleculares	Implicancias epidemiológicas
Koleri, J. ³²	36 casos de candidemia. Multicéntrico. Edad media de 52 años (rango 44 - 66 años).	32	Cultivo de CVC, signos de septicemia >48 horas de internamiento. Uso de MALDI-ToF: <i>C. auris</i> .	Microdilución por Sensititre YeastOne y Vitek2 (CDC): 90% NS a FCZ (CIM >=32 ug/mL), 85% de R a AFB (CIM >= 2 ug/mL).	No reportado.	Ocurrencia 37 días (rango 14 - 102 días). Mortalidad de 41,6% a los 30 días. Factores de riesgo: uso de corticosteroides 94,4%, ingreso a UCI 97%, VM 88,9%, CVC 97%, 83,3% de casos con superinfección bacteriana. Detección de 52% de pacientes colonizados previamente a desarrollar candidemia. Factores asociados a mortalidad: Fuente de control sin identificar (OR 1,36), candidemia >5 días (OR 5,4), SOFA >=9 (OR 41).
Kómeč, S. ⁵⁶	3 pacientes admitidos por emergencia e ingresados a UCI.	2	Hemocultivo positivo y siembra primaria en agar Sabouraud y cromogénico. MALDI-ToF: <i>C. auris</i> .	Microdilución en caldo (CLSI M27A3): FCZ MIC>256 ug/mL. Sensible a otros antifúngicos: ITR CIM=0,25 ug/mL, VOR CIM <= 1 ug/mL, CAS CIM=1 ug/mL, AFB CIM=2 ug/mL	Secuenciamiento de ARNr D1/D2 y genes ITS1, ITS2: acuerdo 100% con <i>C. auris</i> .	Ocurrencia: 16 a 66 días de internamiento. Identificación errónea por métodos fenotípicos y bioquímicos. Mortalidad: 50% (1/2). Factores de riesgo: 100% VM, CVC y urinario, uso de AAE. Desenlaces secundarios: superinfección sistémica por <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> . Medidas de contención inmediatas tras identificación de casos: estudios de superficies y portadores.
Moin, S. ⁴⁸	2438	20	1 o más hemocultivos positivos a <i>Candida</i> spp; dosaje de B-D-glucano en suero. Identificación por métodos fenotípicos: agar cromogénico y API 20C AUX: <i>C. auris</i> 3, <i>C. albicans</i> 7, <i>C. glabrata</i> 5, <i>C. parapsilosis</i> 4, <i>C. tropicalis</i> 3.	Microdilución por Sensititre YeastOne (CLSI M27S3): <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> 100% S a FCZ, VOR, CAS. <i>C. auris</i> y <i>C. glabrata</i> 100% S a CAS. <i>C. glabrata</i> 100% SDD a FCZ, 1 R a FCZ. <i>C. auris</i> 100% R a FCZ. Cepas AFB CIM<1 ug/mL.	No reportado.	Comparación de candidemias por <i>C. auris</i> y <i>C. no auris</i> : Exposición previa a antifúngicos 100% vs 27%, estancia hospitalaria 20 vs 9 días, superinfección bacteriana 100% vs 50%, mortalidad 67 vs 65%. No se detectó colonización previa. Hemocultivo negativo tras tratamiento: <i>C. auris</i> 2/3, <i>C. no auris</i> 100%. La interpretación única de B-D-glucano puede dar falsos negativos de candidemia por <i>C. auris</i> .
Ohashi, Y. ⁵⁴	Traslado de Tailandia a UCI en Japón.	1	Hemocultivo positivo en agar cromogénico, e identificación por MALDI-ToF: <i>C. auris</i> .	Microdilución (interpretación de CIM por CDC): FCZ=32 ug/mL (R), VOR=0.5 ug/mL (S), AFB=0.5 ug/mL (S), CAS=0,25 ug/mL (S), CIM=0,06 (S).	Análisis filogenético por MST: <i>C. auris</i> clado I.	Ocurrencia a los dos días. Primer caso importado de <i>C. auris</i> clado I desde Tailandia, contención del paciente en habitación personal. Factores de riesgo: VM, diálisis. Superinfección asociada al ventilador por <i>A. baumannii</i> MDR, y coinfección sanguínea por <i>Trichosporon asahii</i> . Los autores recomiendan realizar pruebas de susceptibilidad continuamente debido a la generación súbita de resistencia durante el tratamiento. Muerte en día 11.
Rajni, E. ¹³	2384 (Multicéntrico: 2 UCI)	33 casos	1 o más hemocultivos positivos. Identificación por MALDI ToF: <i>C. albicans</i> 6, <i>C. auris</i> 14, <i>C. tropicalis</i> 7, <i>C. glabrata</i> 3, <i>C. krusei</i> 1, <i>C. parapsilosis</i> 1, <i>C. guilliermondii</i> 1.	Microdilución en caldo (CLSI M27A3): <i>C. auris</i> 100% R a FCZ (CIM≥32 ug/mL), 71% R a AFB (CIM≥32 ug/mL). <i>C. tropicalis</i> 14,2% R a FCZ (CIM=128 ug/L) y VOR (CIM=2 mg/L). <i>C. parapsilosis</i> 100% SDD a FCZ (CIM=4 ug/mL).	Amplificación de ITS D1/D2 para identificación. Secuenciamiento de <i>ERG11</i> : <i>C. auris</i> : 9/14 sustitución de aminoácidos <i>Y132F</i> y 5/14 en <i>K143R</i> de <i>ERG11p</i> ; 3/14 a AFB y 10/14 a 5FC. MST en <i>C. tropicalis</i> : Población heterogénea en las 2 UCI.	La incidencia de candidemia en UCI (2020 - 2021) fue dos veces mayor que el periodo pre pandemia (2018 - 2019). Mortalidad específica 64%. Comparación de factores de riesgo entre pandemia y pre pandemia: CVC 70% vs 33%, VM 64% vs 33%, AAE antes de candidemia 100% en ambos grupos. Factores predictivos de candidemia: colonización prolongada por <i>C. auris</i> tras la recuperación, uso de tocilizumab (67 vs 23%), ferritina elevada (>306,8 ng/mL) y estadía en UCI (24 vs 6 días).

Autor principal	Población	Número de casos de coinfección	Identificación de <i>Candida</i> spp.	Susceptibilidad antifúngica	Ensayos moleculares	Implicancias epidemiológicas
Szabo, B. ⁴⁶	90 pacientes con COVID-19 severo.	9	>=1 hemocultivo positivo. Métodos fenotípicos: agar cromogénico, identificación por Vitek2a y MALDI-ToF: <i>C. albicans</i> 4, <i>C. glabrata</i> 3, <i>C. parapsilosis</i> 1, <i>C. metapsilosis</i> 1.	Microdilución en caldo (EUCAST): en AFB, azoles (excepto IZA) y equinocandinas; ISA por E-test: <i>C. glabrata</i> 1 R y 2 I a FCZ y VOR, <i>C. metapsilosis</i> R a EQC, <i>C. parapsilosis</i> I a EQC.	No reportado.	Mortalidad en candidemia 6,67% (6/7). Detección de SDRA y tormenta de citoquinas en mayoría de casos. El uso predominante de EQC como terapia antifúngica empírica. Dificultad en el diagnóstico probable de IFI por alta concentración de B-D-glucano (falsos positivos). No es posible determinar la causa de muerte debido a múltiples complicaciones por comorbilidad o superinfección (2 casos con <i>A. fumigatus</i>).
Szekely, J. ⁵⁵	42 pacientes, hospital universitario. Edad mediana de 55,5 años.	20	Identificación por métodos fenotípicos y MALDI-ToF: <i>C. albicans</i> 6, <i>C. glabrata</i> 1, <i>C. parapsilosis</i> 6, <i>C. tropicalis</i> 7.	Microdilución por Sensititre YeastOne (CLSI M27A3): <i>C. albicans</i> 16,7% NS a MIC (CIM)=0,5 ug/mL); 50% R a POS y VOR, 33,3% R a FCZ (CIM>=64 ug/mL); <i>C. glabrata</i> R a FCZ (CIM=8 ug/mL) y <i>C. parapsilosis</i> 33,3% R a FCZ (CIM>=2 ug/mL); <i>C. tropicalis</i> 83% R a POS y VOR (CIM=8 ug/mL).	Identificación definitiva por secuenciamiento de ITS1 y/o ITS2 ADNr. Secuenciamiento de genes de resistencia no detectados en el periodo pandemia por COVID-19.	Factores de riesgo: uso de AAE 98,1%; CVC 66,7%; VM 66,7%. El único factor asociado a infección por <i>Candida</i> resistente a FCZ fue el tiempo de estancia hospitalaria 34 días (IQR 30 a 107 días). Se evidenció un notable cambio de distribución de CIM para FCZ (CIM=256 ug/mL) en <i>C. tropicalis</i> . A diferencia del periodo pre pandemia se observaron menos aislamientos MDR posiblemente al corto tiempo de estudio.

Leyenda: Coinfección: diagnóstico molecular de SARS-CoV-2 detectado y candidemia, ITS: internal transcribed spacer, ERC: enterobacteria resistente a carbapenemes, MST: microsatellite typing, MDR: multidrogoresistente, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, VM: ventilación mecánica, MALDI-ToF: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization, CIM: concentración mínima inhibitoria, AAE: antibióticos de amplio espectro, CVC: catéter venoso central, SDD: sensible dosis dependiente, IAAS: infecciones asociadas a la atención en salud, CPI control y prevención de infecciones, HS1: hot-spot 1, S: sensible, R: resistente, NS: no sensible, EPP: equipo de protección personal, TVP: trombosis venosa profunda, I: intermedio, SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda, IFI: infección fúngica invasiva, IQR: rango intercuartílico, SOFA: Sepsis related Organ Failure Assesment, SNP: single nucleotide polymorphism, AFB: anfotericina B, FCZ: fluconazol, MIC: micafungina, EQC: equinocandinas, VOR: voriconazol, CAS: caspofungina, ADF: anidulafungina, 5FC: 5 fluorocitosina, ITZ: itraconazol, IZA: isavuconazol, POS: posaconazol, E. faecalis: Enterococcus faecalis, A. baumannii: Acinetobacter baumannii, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa, A. fumigatus: Aspergillus fumigatus.

Fuente: Elaboración de los autores, 2024.

CONTENIDO

Para la extracción de datos se incluyó a la población como el total de personas hospitalizadas durante el periodo de tiempo descrito. En cuanto al número de casos de coinfección se obtuvo un rango de uno a quince eventos en los estudios descriptivos, mientras que en los estudios transversales el rango de casos fue de tres a ciento cinco eventos debido a la inclusión de dos o más centros hospitalarios en los estudios de Arastehfar (2021) [28], Ben Adid (2023) [29], Biran (2023) [30], Rajni (2021) [31] y Koleri (2023) [32].

▪ **Descripción de los métodos de identificación.** Para la identificación de aislamientos de *Candida* a partir de uno o más hemocultivos positivos, catorce de dieciocho estudios reportaron el uso de proteómica mediante el analizador MALDI-ToF para la identificación certera en 99,9% de especies [33,34]. De estos, diez estudios complementaron el resultado de identificación mediante secuenciamiento de genes asociados al ITS (*Internal Transcribed Spacer*) ADNr (ADN ribosomal) por PCR-RT. Solo cuatro estudios realizaron la identificación mediante el analizador Vitek2 (métodos bioquímicos automatizados), y finalmente ocho ejecutaron métodos fenotípicos (cultivo convencional, agar cromogénico) junto a algún otro método automatizado. La distribución de frecuencia de especies de *Candida* se expresó de la siguiente manera: *C. albicans* 80 aislamientos, *C. no albicans* 262 aislamientos de los cuales *C. auris* representa el 55,3% de este grupo. Es importante

señalar el sesgo de reporte de los aislamientos de *C. auris* debido al brote progresivo de esta especie en UCI y su asociación a multidrogoresistencia que complican el tratamiento y pronóstico de los pacientes coinfectados.

La importancia de realizar una identificación definitiva a nivel de especie recae en conocer los mecanismos intrínsecos o adquiridos de resistencia a antifúngicos de primera línea como azoles, anfotericina B o equinocandinas. Los métodos proteómicos (MALDI-ToF) y secuenciamiento de genes específicos (ITS y D1/D2) brindan un resultado definitivo sobre la identificación de especies dependiendo de la capacidad instalada del laboratorio y competencias del personal asistencial. Sin embargo, la mayoría de laboratorios en países de medianos a bajos ingresos basan sus reportes en métodos bioquímicos automatizados (Vitek2) o totalmente fenotípicos manuales (agar cromogénico) cuyo tiempo de respuesta es más lento y la especificidad es de baja a muy baja [35-38].

En cuanto al estudio y reporte de cepas clínicas del género *Candida* es importante comparar el estado del arte durante el periodo pre pandemia en UCI, y analizar la tendencia de aislamientos entre *C. albicans* y *C. no albicans* y métodos utilizados para la identificación [17,39-43]. Lockart realizó un estudio intercontinental (India, Pakistán, Sudáfrica, Venezuela) desde 2012 a 2015 para la identificación de clados genéticos de *C. auris* que originaron veinte y cinco candidemias en un tiempo mediana de diecinueve días

desde el internamiento, y una mortalidad bruta de 68%. En Kuwait se registraron diecisiete candidemias utilizando métodos secuenciales de Vitek2a y secuenciamiento por PCR-RT, de las cuales trece fueron ocasionadas por *C. auris* con una mortalidad de 63,6%². En Colombia desde 2015 a 2016 en 4 hospitales de cuidados intensivos fueron reportados cuarenta candidemias por *C. auris* y cincuenta candidemias por *C. parapsilosis* (aislamiento predominante), *C. albicans* y *C. tropicalis* identificadas por MALDI-ToF10. En Venezuela desde 2012 a 2013 se reportó el primer brote de candidemia por *C. auris* en América del Sur en trece niños y cinco adultos; la identificación de esta especie fue realizada por secuenciamiento del gen ITS rDNA y luego tipificados por la técnica molecular amplified fragment length polymorphism fingerprinting (AFLP) [244].

Los estudios incluidos en esta revisión integrativa abarcan principalmente zonas geográficas de Oriente Medio, que a pesar de ser representados por países de mediano a bajos ingresos económicos están realizando métodos proteómicos y genómicos para la identificación definitiva de especies y punto de partida para el inicio de tratamiento, dejando en segundo plano los métodos manuales o bioquímicos automatizados como ensayos preliminares o de tamizaje. De este modo, se logran superar las limitaciones del cultivo en agaros cromogénicos o métodos bioquímicos que suelen fallar en la identificación de especies, siendo los casos más comunes en *C. auris* siendo catalogada como otra levadura de menor relevancia clínica. Oportunamente los analizadores MALDI-ToF y la tipificación molecular y su alto desempeño como pruebas diagnósticas han permitido demostrar el desplazamiento de la tendencia de candidemias por *C. albicans* a favor de especies *no albicans* que modifican la epidemiología local a través de un mapa micológico más resistente a los antifúngicos o virulento en huéspedes más susceptibles por infección sistémica.

- **Descripción de los métodos de susceptibilidad antifúngica.** Se identificó que diecisiete de dieciocho publicaciones reportan la frecuencia de CIM utilizando la microdilución en caldo e interpretación de puntos de corte clínicos según CLSI M27A3S4, o los puntos de corte epidemiológicos según *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) únicamente para aislamientos de *C. auris* [45]. Se identificaron cinco estudios que realizaron metodologías afines a microdilución como Sensititre Yeast One®, o E-test que no es un método automatizado y da un valor cuantitativo aproximado a la CIM real. Solo el estudio de Kayaaslan (2021) no reportó la metodología de susceptibilidad antifúngica. Para efectos de práctica clínica es imperativo que los laboratorios clínicos reporten el CIM mediante analizadores automatizados o lectura espectrofotométrica de microdilución en caldo manual para todas las especies de *Candida* aisladas de hemocultivo positivo. Los puntos de corte clínicos para todos los antifúngicos tienen utilidad para el establecimiento o viraje de tratamiento antibiótico o administrar la correcta concentración de medicamento. Sin embargo, para evitar la presión selectiva y propagación de clones genéticos de cepas MDR en ambientes de cuidados críticos será necesario la implementación de vigilancia de portadores sanos cuyos aislamientos clínicos contengan genes de resistencia adquiridos y/o transmisibles.

Se realizó la distribución de frecuencia de resistencia a antifúngicos del total de aislamientos identificados en este estudio. Primero, en *C. auris* se obtuvo que 106 (73,1%) aislamientos clínicos fueron resistentes a fluconazol (CIM \geq 16 ug/mL), 58 resistentes a anfotericina B (CIM \geq 1

ug/mL), 3 a equinocandinas como caspofungina o anidulafungina (CIM \geq 1 ug/mL), 6 cepas resistentes a 5-fluorocitosina, y 4 cepas no sensibles a voriconazol. En *C. albicans* 28 cepas resistentes a fluconazol (CIM \geq 32 ug/mL), 3 cepas resistentes a caspofungina (CIM = 0,5 ug/mL) y 1 a anidulafungina (CIM \geq 0.032 ug/mL), y 4 a voriconazol (CIM = 4 ug/mL). Otros aislamientos menos frecuentes de *Candida* spp. presentaron limitados perfiles de resistencia a voriconazol, fluconazol, anfotericina B o 5 fluorocitosina; aunque en el complejo de *C. parapsilosis* se llegó a reportar cepas resistentes o intermedias a equinocandinas (CIM = 8 ug/mL) [46]. Es importante mencionar que los antifúngicos que presentan niveles de resistencia menores al 30% pertenecen a anfotericina B, equinocandinas (caspofungina, micafungina) y 5-fluorocitosina [14,47,48].

Finalmente, las técnicas y métodos moleculares fueron identificadas en seis publicaciones. Estas son cada vez más extensivas en el uso para la identificación de microorganismos mediante la detección de genes específicos y conservados, y también para la detección de genes que al expresarse causan resistencia antifúngica. Solo siete estudios reportaron de forma preliminar o extensivamente la metodología y hallazgos de los métodos moleculares aplicados sobre los aislamientos de *Candida*. La técnica molecular más utilizada, y que incrementa la probabilidad de identificación de especies, es el secuenciamiento del gen ITS ADN_r para especies del género *Candida* o los genes D1/D2 ARN para la identificación de *C. auris*. La segunda técnica molecular consecuente a la primera fue el secuenciamiento de genoma completo (WGS) y tipaje de microsatélites (MST) para el análisis filogenético de aislamientos ante un brote en UCI; a partir de este análisis los autores de los estudios determinaron que las cepas provienen de un paciente cero con una clona que fue diseminada en el ambiente o por el personal de salud [49,50]. En el caso de *C. auris* se han identificado cuatro clados filogenéticos (I sur asiático, IV sudamericano, II este asiático, III sudafricano), y en este estudio solo se identificaron cepas del clado I y III. Y por último, se buscaron los siguientes genes asociados a resistencia a ciertas familias de antifúngicos: detección gen FKS1 de la proteína HS1 para resistencia en equinocandinas²⁸, ausencia de las mutaciones de genes ERG11 asociado a resistencia a azoles⁵¹, detección de bombas de eflujo ABC y mutación de ERG11 para resistencia a fluconazol pero no detectado para resistencia a anfotericina B⁵⁰. En el estudio de Rajni (2021) solo se buscaron genes de resistencia para *C. auris*, detectándose mutaciones en ERG11 por ello el 100% de cepas fueron resistentes a fluconazol, y 71% de cepas resistentes a anfotericina B por la presencia del gen K143R de ERG11p. Además, por MST se detectó que el brote de *C. tropicalis* en dos UCI distintas no fue causado por una cepa común.

Como se analiza en los estudios anteriores, una mejor planificación clínica en la administración de medicamentos y protección de pacientes hospitalizados es consecuencia de utilizar los métodos para determinar la CIM de los antifúngicos sumado a la detección molecular de genes asociados a resistencia. La interpretación médica de la CIM por microdilución en caldo permite un mejor entendimiento de la farmacodinámica de los antifúngicos por cada paciente, siendo superior a los reportes por E-test en caso de hemocultivos. Y luego, la identificación genética de mutaciones de bombas de eflujo, enzimas FKS1 modificadoras de la pared celular o sustitución de aminoácidos en ERG11 permiten identificar pacientes críticos que serán aislados de las salas comunes e iniciar tratamiento dirigido, así como la profilaxis en portadores

sanos. La prueba definitiva de epidemiología molecular es el análisis filogenético para evidenciar relaciones clonales de los aislamientos clínicos y poder establecer las rutas de infección según antecedentes del paciente o establecer un mapa microbiológico local para evitar brotes intrahospitalarios sobre todo en unidades de cuidados intensivos.

CONCLUSIONES

El nivel de evidencia de los estudios incluidos fue bajo debido a las limitaciones intrínsecas de los artículos científicos descriptivos. Las herramientas de evaluación de calidad fueron fundamentales para minimizar la subjetividad o el sesgo de reporte. La infección por SARS-CoV-2 y el diagnóstico de COVID-19 por sí mismas no podrían ser causa suficiente para explicar los casos de coinfección sistémica por *Candida* spp.

El tiempo de respuesta y precisión analítica del reporte de aislamiento *Candida* spp. en hemocultivos en áreas críticas de atención son más oportunos con el uso de métodos proteómicos y genéticos. En esta revisión se constató que 14 de 18 estudios utilizan el analizador MALDI-ToF para la identificación de especies lo cual prevé el tipo de tratamiento antifúngico conociendo la resistencia intrínseca de especies como *C. auris*, *C. glabrata* o *C. parapsilosis*. Adicionalmente, 17 de 18 estudios reportaron valores cuantitativos (CIM) de susceptibilidad antifúngica basados en métodos automatizados y guías estandarizadas de CLSI para optimizar el tratamiento definitivo. Finalmente, solo 7 estudios reportaron el uso de métodos moleculares para la identificación de genes de resistencia lo cual es aún una brecha entre países según ingreso económico como herramienta epidemiológica en el tamizaje de portadores asintomáticos y la prevención de brotes hospitalarios mediante el análisis filogenético de aislamientos.

Esta revisión presenta como principal fortaleza la capacidad de presentar y sintetizar datos y desenlaces de manera más rápida y a la vez reproducible. También, es posible extraer información de estudios con diseños de bajo a alto nivel de evidencia, que finalmente pueden ser interpretados cualitativamente según el objetivo y contexto de la investigación exploratoria. Es por ello que se utilizó este análisis para la presentación de características microbiológicas de aislamientos clínicos de candidemia en pacientes con COVID-19 durante los años de mayor incidencia de casos. Los reportes y series de casos, más los diseños transversales, son la principal fuente de comunicación de eventos emergentes o no documentados que son difícilmente controlados debido a la situación vulnerable de los pacientes. Si bien los ensayos clínicos aleatorizados representan el máximo nivel de evidencia, un desenlace de coinfección en unidades críticas amerita una respuesta clínica rápida y basada en la nueva evidencia que se genera en un corto plazo de tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Gebeyehu DT, East L, Wark S, Islam MS. Disability-adjusted life years (DALYs) based COVID-19 health impact assessment: a systematic review. *BMC Public Health*. 2023;23(1):334. DOI: 10.1186/s12889-023-15239-0
- [2] Khan Z, Ahmad S, Benwan K, Purohit P, Al-Obaid I, Bafna R, et al. Invasive *Candida auris* infections in Kuwait hospitals: epidemiology, antifungal treatment and outcome. *Infection*. 2018;46(5):641-50. DOI: 10.1007/s15010-018-1164-y
- [3] Zhang Z, Zhu R, Luan Z, Ma X. Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(7):e036452. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036452
- [4] Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EYK, Lui GCY, et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1302-1310.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048
- [5] Garcia-Bustos V, Salavert M, Ruiz-Gaitán AC, Cabañero-Navalon MD, Sigona-Giangreco IA, Pemán J. A clinical predictive model of candidaemia by *Candida auris* in previously colonized critically ill patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(11):1507-13. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.02.001
- [6] Kumar J, Eilertson B, Cadnum JL, Whitlow CS, Jencson AL, Safdar N, et al. Environmental Contamination with *Candida* Species in Multiple Hospitals Including a Tertiary Care Hospital with a *Candida auris* Outbreak. *Pathog Immun*. 2019;4(2):260-70. DOI: 10.20411/pai.v4i2.291
- [7] Escandón P, Cáceres DH, Lizarazo D, Lockhart SR, Lyman M, Duarte C. Laboratory-based surveillance of *Candida auris* in Colombia, 2016-2020. *Mycoses*. 2022;65(2):222-5. DOI: 10.1111/myc.13390
- [8] Silva DL, Lima CM, Magalhães VCR, Baltazar LM, Peres NTA, Caligiome RB, et al. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *Journal of Hospital Infection*. 2021;113:145-54. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.04.001
- [9] Thomaz DY, Del Negro GMB, Ribeiro LB, Da Silva M, Carvalho GOMH, Camargo CH, et al. A Brazilian Inter-Hospital Candidemia Outbreak Caused by Fluconazole-Resistant *Candida parapsilosis* in the COVID-19 Era. *JoF*. 2022;8(2):100. DOI: 10.3390/jof8020100
- [10] Cáceres DH, Rivera SM, Armstrong PA, Escandón P, Chow NA, Ovalle MV, et al. Case-Case Comparison of *Candida auris* Versus Other *Candida* Species Bloodstream Infections: Results of an Outbreak Investigation in Colombia. *Mycopathologia*. 2020;185(5):917-23. DOI: 10.1007/s11046-020-00478-1
- [11] Doi AM, Pignatari ACC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LFA, Siqueira RA, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146909. DOI: 10.1371/journal.pone.0146909
- [12] Dixit D, Jen P, Maxwell TD, Smoke S, McCracken JA, Cardinale-King M, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes of Candidemia Associated With Severe COVID-19. *Critical Care Explorations*. 2022;4(9):e0762. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000762
- [13] Rajni E, Singh A, Tarai B, Jain K, Shankar R, Pawar K, et al. A High Frequency of *Candida auris* Blood Stream Infections in Coronavirus Disease 2019 Patients Admitted to Intensive Care Units, Northwestern India: A Case Control Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(12):ofab452. DOI: 10.1093/ofid/ofab452
- [14] Kayaaslan B, Eser F, Kaya Kalem A, Bilgic Z, Asilturk D, Hasanoglu I, et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses*. 2021;10.1111/myc.13332. DOI: 10.1111/myc.13332
- [15] Mulet Bayona JV, Tormo Palop N, Salvador García C, Fuster Escrivá B, Chanzá Aviñó M, Ortega García P, et al. Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic in Candidaemia, Invasive Aspergillosis and Antifungal Consumption in a Tertiary Hospital. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(6):440. DOI: 10.3390/jof7060440
- [16] Ramadan HKA, Mahmoud MA, Aburahma MZ, Elkhawaga AA, El-Mokhtar MA, Sayed IM, et al. Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3409-22. DOI: 10.2147/IDR.S272605
- [17] Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*. 2020;10.1111/myc.13225. DOI: 10.1111/myc.13225
- [18] Giacobbe DR, Mikulska M, Tumbarello M, Furfaro E, Spadaro M, Losito AR, et al. Combined use of serum (1,3)- β -D-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Crit Care*. 2017;21(1):176. DOI: 10.1186/s13054-017-1763-5
- [19] Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS, et al. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An

- Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? *JoF*. 2020;6(4):211. DOI: 10.3390/jof6040211
- [20] Kamali Sarvestani H, Mahmoudi S, Afarinesh Khaki P, Ansari S, Ghaderkhani S, Roostaei D, et al. Epidemiology, risk factors, species distribution, and antifungal susceptibility of candidemia among hospitalized patients with COVID-19. *Curr Med Mycol*. 2021;7(4):12-8. DOI: 10.18502/cmm.7.4.8406
- [21] Hopia H, Latvala E, Liimatainen L. Reviewing the methodology of an integrative review. *Scandinavian Caring Sciences*. 2016;30(4):662-9. DOI: 10.1111/scs.12327
- [22] Whittlemore R, Knaff K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
- [23] Russell CL. An Overview of the Integrative Research Review. *Progress in Transplantation*. 2005;15(1). DOI: -
- [24] Yepes-Núñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-9. DOI: 10.1016/j.recesp.2021.06.016
- [25] OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- [26] Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh, T, Heneghan, C, Liberati, A, et al. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document) [Internet]. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.; 2011. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- [27] Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(2):60-3. DOI: 10.1136/bmjebm-2017-110853
- [28] Arastehfar A, Shaban T, Zarrinfar H, Roudbary M, Ghazanfari M, Hedayati MT, et al. Candidemia among Iranian Patients with Severe COVID-19 Admitted to ICUs. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(4):280. DOI: 10.3390/jof7040280
- [29] Ben Abid F, Salah H, Sundararaju S, Dalil L, Abdelwahab AH, Salameh S, et al. Molecular characterization of *Candida auris* outbreak isolates in Qatar from patients with COVID-19 reveals the emergence of isolates resistant to three classes of antifungal drugs. *Clin Microbiol Infect*. 2023;Aug;29(8):1083.e1-1083.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.04.025
- [30] Biran R, Cohen R, Finn T, Brosh-Nissimov T, Rahav G, Yahav D, et al. Nationwide Outbreak of *Candida auris* Infections Driven by COVID-19 Hospitalizations, Israel, 2021–2022. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(7):1302-11. DOI: 10.3201/eid2907.221888
- [31] Rajni E, Jain A, Gupta S, Jangid Y, Vohra R. Risk Factors for Candidemia in Intensive Care Unit: A Matched Case Control Study from North-Western India. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2022;65(3):83-8. DOI: 10.14712/18059694.2022.23
- [32] Koleri J, Petkar HM, Rahman S, Al Soub HA, Rahman S, AlMaslamani MA. *Candida auris* Blood stream infection- a descriptive study from Qatar. *BMC Infectious Diseases*. 2023;23(1):513. DOI: 10.1186/s12879-023-08477-5
- [33] Tsuchida S, Umemura H, Nakayama T. Current Status of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in Clinical Diagnostic Microbiology. *Molecules*. 2020;25(20):4775. DOI: 10.3390/molecules25204775
- [34] Thompson III GR, Miceli MH, Jiang J, Shortridge EF, Davies K, Gurumoorthy G, et al. Secondary invasive fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in the United States. *Mycoses*. 2023;66(6):527-39. DOI: 10.1111/myc.13579
- [35] Aydin M, Kustimur S, Kalkanci A, Duran T. Identification of medically important yeasts by sequence analysis of the internal transcribed spacer and D1/D2 region of the large ribosomal subunit. *Rev Iberoam Micol*. 2019;36(3):129-38. DOI: 10.1016/j.riam.2019.05.002
- [36] Evren E, Göçmen JS, İhtar EH, Yavuzdemir Ş, Tekeli A, Yavuz Y, et al. Medically important *Candida* spp. identification: an era beyond traditional methods. *Türk J Med Sci*. junio de 2022;52(3):834-40. DOI: 10.55730/1300-0144.5380
- [37] Kal Çakmaklıoğulları E, Aşgın N, Değeri K. [A comparison of the costs, reliability and time of result periods of widely used methods, new molecular methods and MALDI TOF-MS in the routine diagnosis of *Candida* strains]. *Mikrobiyol Bul*. abril de 2019;53(2):204-12. DOI: 10.5578/mb.67952
- [38] Şimşek Bozok T, Kuşçu F, Bozok T, Kömür S, Candevir A, Seza İnal A, et al. [Comparison of *Candida* Polymerase Chain Reaction Method and Blood Culture in Patients with High Risk of Candidemia in Intensive Care Unit]. *Mikrobiyol Bul*. octubre de 2021;55(4):568-79. DOI: 10.5578/mb.20219708
- [39] Salehi M, Ahmadikia K, Badali H, Khodavaisy S. Opportunistic Fungal Infections in the Epidemic Area of COVID-19: A Clinical and Diagnostic Perspective from Iran. *Mycopathologia*. 2020;1-5. DOI: 10.1007/s11046-020-00472-7
- [40] Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1395-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.025
- [41] Giannitsioti E, Louka C, Mamali V, Kousouli E, Velentza L, Papadouli V, et al. Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome. *Microorganisms*. 2022;10(7):1314. DOI: 10.3390/microorganisms10071314
- [42] Sayeed MA, Farooqi J, Jabeen K, Mahmood SF. Comparison of risk factors and outcomes of *Candida auris* candidemia with non-*Candida auris* candidemia: A retrospective study from Pakistan. *Medical Mycology*. 2020;58(6):721-9. DOI: 10.1093/mmy/myz112
- [43] Tsai CS, Lee SSJ, Chen WC, Tseng CH, Lee NY, Chen PL, et al. COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of *Candida auris* infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56(4):672-9. DOI: 10.1016/j.jmii.2022.12.002
- [44] Calvo B, Melo ASA, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect*. 2016;73(4):369-74. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.07.008
- [45] Antifungal Susceptibility Testing and Interpretation | *Candida auris* | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2020 [citado 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>
- [46] Szabo BG, Lakatos B, Bobek I, Szabo E, Szlavik J, Vályi-Nagy I. Invasive fungal infections among critically ill adult COVID-19 patients: First experiences from the national centre in Hungary. *J Mycol Med*. 2021;31(4):101198. DOI: 10.1016/j.mycmed.2021.101198
- [47] Briano F, Magnasco L, Sepulcri C, Dettori S, Dentone C, Mikulska M, et al. *Candida auris* Candidemia in Critically Ill, Colonized Patients: Cumulative Incidence and Risk Factors. *Infect Dis Ther*. 2022;11(3):1149-60. DOI: 10.1007/s40121-022-00625-9
- [48] Moin S, Farooqi J, Rattani S, Nasir N, Zaka S, Jabeen K. *C. auris* and non-*C. auris* candidemia in hospitalized adult and pediatric COVID-19 patients; single center data from Pakistan. *Med Mycol*. 2021;59(12):1238-42. DOI: 10.1093/mmy/myab057
- [49] Chowdhary A, Tarai B, Singh A, Sharma A. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April-July 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2694-6. DOI: 10.3201/eid2611.203504
- [50] Di Pilato V, Codda G, Ball L, Giacobbe DR, Willison E, Mikulska M, et al. Molecular Epidemiological Investigation of a Nosocomial Cluster of *C. auris*: Evidence of Recent Emergence in Italy and Ease of Transmission during the COVID-19 Pandemic. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021 [citado 26 de marzo de 2021];7(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7919374/> DOI: 10.3390/jof7020140
- [51] de Almeida JN, Francisco EC, Hagen F, Brandão IB, Pereira FM, Presta Dias PH, et al. Emergence of *Candida auris* in Brazil in a COVID-19 Intensive Care Unit. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021 [citado 1 de abril de 2021];7(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8002986/> DOI: 10.3390/jof7030220
- [52] Allaw F, Kara Zahreddine N, Ibrahim A, Tannous J, Taleb H, Bizri AR, et al. First *Candida auris* Outbreak during a COVID-19 Pandemic in a Tertiary-Care Center in Lebanon. *Pathogens*. 2021;10(2):157. DOI: 10.3390/pathogens10020157
- [53] de St. Maurice A, Parti U, Anikst VE, Harper T, Mirasol R, Dayo AJ, et al. Clinical, microbiological, and genomic characteristics of clade-III

- Candida auris colonization and infection in southern California, 2019–2022. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(7):1093-101. DOI: 10.1017/ice.2022.204
- [54] Ohashi Y, Matono T, Suzuki S, Yoshino S, Alshahni MM, Komori A, et al. The first case of clade I *Candida auris* candidemia in a patient with COVID-19 in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2023;29(7):713-7. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.03.018
- [55] Szekeley J, Rakchang W, Rattanaphan P, Kositpantawong N. Fluconazole and echinocandin resistance of *Candida* species in invasive candidiasis at a university hospital during pre-COVID-19 and the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e146. DOI: 10.1017/S0950268823001346
- [56] Kömeç S, Karabıçak N, Ceylan AN, Gülmez A, Özalp O. Three *Candida auris* Case Reports from Istanbul, Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(3):452-60. DOI: 10.5578/mb.20219814