

**RESISTENCIA ANTIFÚNGICA A LOS ANTIMICÓTICOS USADOS EN COLOMBIA:
AGENTES ETIOLÓGICOS Y FRECUENCIA DE AISLAMIENTOS - REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

Laura Daniela Cuenca Casanova
Johana Lisbeth Moreno Fuelantala
Dayra Valentina Guerra Ordoñez

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

Médico

Director (a):
Mg. Luz Dary Caicedo Bejarano

Línea de Investigación:
Aislamiento de hongos patógenos
Grupo de Investigación:
Micología

Universidad Santiago de Cali
Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Medicina
Palmira, Colombia
2023

CONTENIDO

	pág.
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. PREGUNTA PROBLEMA	10
1.2. OBJETIVOS	10
1.2.1. Objetivo General.....	10
1.2.2. Objetivos Específicos.....	10
1.3. RESULTADOS, PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS	11
2. MATERIALES Y MÉTODOS	12
2.1. METODOLOGÍA.....	12
2.1.1. Diseño de la investigación.....	12
2.1.2. Identificación.....	12
2.1.3. Criterios de elegibilidad	13
2.1.4. Estrategia de búsqueda.....	14
2.1.5. Elementos de datos	17
2.1.6. Análisis de la información.....	17
2.1.7. Riesgo y control de Sesgo.....	17
3. DISCUSIÓN	19

3.1. Agentes Etiológicos	20
3.2. Técnicas de susceptibilidad fúngica.....	23
3.2.1. Principio de la Franja de Gradiente de Concentración (Etest)	24
3.2.2. Microdilución en caldo.....	25
3.2.3. Sensititre YeastOne™.....	27
3.2.4. VITEK ®2.....	28
3.3. Antimicóticos.....	30
3.3.1. Susceptibilidad de los antimicóticos	31
4. CRONOGRAMA	45
4.1. Diagrama de Gant.....	45
5. CONCLUSIONES	46
BIBLIOGRAFÍA	48
A. ANEXOS	53

LISTA DE TABLAS

1.	Resultados, productos esperados y potenciales beneficiarios.....	11
2.	Diferencia entre los métodos de dilución en caldo, tomado de [6].	26
3.	Características farmacológicas de los azoles, tomada de [26]......	36
4.	Anexo. Artículo 1, referencia [13]	53
5.	Anexo. Artículo 2, referencia [20]	53
6.	Anexo. Artículo 3, referencia [31]	53
7.	Anexo. Artículo 4, referencia [32]	54
8.	Anexo. Artículo 5, referencia [21]	54
9.	Anexo. Artículo 6, referencia [33]	54
10.	Anexo. Artículo 7, referencia [29]	55
11.	Anexo. Artículo 8, referencia [28]	55
12.	Anexo. Artículo 9, referencia [10]	55
13.	Anexo. Artículo 10, referencia [34]	56
14.	Anexo. Artículo 11, referencia [35]	56
15.	Anexo. Artículo 12, referencia [25]	56
16.	Anexo. Artículo 13, referencia [39]	57
17.	Anexo. Artículo 14, referencia [36]	57
18.	Anexo. Artículo 15, referencia [9]	57
19.	Anexo. Artículo 16, referencia [30]	58
20.	Anexo. Artículo 17, referencia [37]	58

21. Anexo. Artículo 18, referencia [33].....	58
22. Anexo. Artículo 19, referencia [38].....	59
23. Anexo. Resultados valores de MIC.....	60

LISTA DE FIGURAS

1.	PRISMA de revisión documental	16
2.	Porcentajes de agentes etiológicos más frecuentes en Colombia.....	20
3.	Porcentajes de agentes etiológicos más frecuentes en Colombia.....	22
4.	Técnicas de susceptibilidad antifúngica utilizadas en Colombia.....	29
5.	Agentes etiológicos más frecuentes en Colombia	31
6.	Promedio de los valores del punto de corte clínico de las diferentes especies de hongos evaluadas en los diferentes estudios.	32
7.	Promedio de los valores del punto de corte clínico de las diferentes especies de hongos evaluadas en los diferentes estudios respecto a la actividad de las Caspofunginas.	33
8.	Promedio de los valores del punto de corte clínico de las diferentes especies de hongos evaluadas en los diferentes estudios respecto a la actividad de los Azoles.	35
9.	Identificación de especies según los métodos de susceptibilidad	36
10.	Porcentaje de susceptibilidad de las cepas de hongos encontradas en esta revisión sistemática	37
11.	Hongos con susceptibilidad a los diferentes antimicóticos encontrados en esta revisión sistemática. Vor (Voriconazol) AnfoB (Anfotericina B) Anid (Anidalo fungina) Flucit (Flucitosina) Flu (fluconazol) Isa (Isavuconazol) Itra (Itraconazol) Micf (Micafungina) Posa (Posaconazol)	38
12.	Susceptibilidad a Anfotericina B de los hongos analizados en esta revisión sistemática.	39

13. Susceptibilidad a Anidalo fungina de los hongos analizados en esta revisión sistemática.	40
14. Susceptibilidad a Caspofungina de los hongos analizados en esta revisión sistemática.	41
15. Susceptibilidad a Flucitosina de los hongos analizados en esta revisión sistemática.	42
16. Susceptibilidad a Fluconazol de los hongos analizados en esta revisión sistemática.	43
17. Susceptibilidad a Itraconazol, Posaconazol y Voriconazol de los hongos analizados en esta revisión sistemática.	43
18. Diagrama de Gant.....	45

RESUMEN

Las infecciones fúngicas representan una amenaza importante para la salud pública y a nivel mundial son un componente poco reconocido. A lo largo del tiempo los hongos patógenos que infectan a los humanos han ido desarrollando resistencia a uno o varios medicamentos antimicóticos. Por lo anterior el objetivo de este trabajo fue determinar mediante una revisión sistemática los agentes etiológicos, las técnicas utilizadas y la susceptibilidad de las cepas de hongos aisladas de pacientes colombianos con diferentes micosis durante los años 2018 a 2023. Para la realización de la revisión sistemática se utilizaron algunos elementos de la metodología PRISMA (Preferred reporting item for systematic reviews and meta analyses). Las fuentes de información utilizadas fueron Pubmed, Science Direct, Scopus, Scielo, Springer, Redalyc, Dialnet, Taylor & Francis, Lilacs y los siguientes criterios de inclusión: artículos de investigación original publicados en español o inglés durante los años 2018 a 2023. Las gráficas y tablas se realizaron en Excel y con el programa estadístico Infostat. De acuerdo con la revisión realizada la técnica de microdilución en caldo fue la más utilizada con un 45%, seguida de Etest con un 32%, Vitek II con 14% y Sensititre yeastone con un 9%. El agente etiológico que se encontró con mayor frecuencia y presentó mayor resistencia a los antimicóticos en Colombia fue *Candida auris*, con un porcentaje del 20%, seguida por los aislamientos de *Candida albicans* con un 14% y *Candida glabrata* con un 9%. En general esta investigación permitió conocer que *C. auris* está involucrada en contaminación ambiental y en la colonización entre pacientes y trabajadores de la salud, estos hallazgos indican que esta levadura persiste en ciertos entornos de atención médica en Colombia, lo que sugiere la necesidad de intensificar el control de la limpieza y desinfección de ambientes y superficies para evitar brotes hospitalarios. *C. albicans* como segundo agente etiológico más frecuente en el torrente sanguíneo representan una amenaza considerable en poblaciones inmunocomprometidas y la alta mortalidad sigue siendo un problema importante en el entorno clínico.

1. INTRODUCCIÓN

Las micosis son patologías producidas por hongos que afectan principalmente a los humanos, siendo la población más vulnerable los individuos inmunosuprimidos. La mayoría de estos hongos desempeñan un papel importante en el reciclaje de materia orgánica en descomposición y contribuyen de forma eficiente a que los sistemas estén en equilibrio [1]. Unos pocos hongos son patógenos verdaderos, capaces de provocar micosis superficiales leves o invadir y dañar tejidos y órganos internos que causan infecciones invasoras de elevada mortalidad [2]. No obstante, las infecciones fúngicas invasivas a nivel global, incluida Colombia, ha aumentado en las últimas décadas al igual que la resistencia a los diferentes antimicóticos de uso clínico y el número de pacientes en riesgo. Entre las micosis superficiales se cuentan como las más frecuentes las tiñas o dermatofitosis, la pitiriasis versicolor, la tiña negra y la candidiasis cutánea; en las micosis profundas o sistémicas se agrupan la candidiasis, la aspergilosis, la criptococosis, la histoplasmosis, la paracoccidioidomicosis, la mucormicosis, la esporotricosis, la cromoblastomicosis, la coccidioidomicosis, entre otras. [3].

El aumento de las infecciones fúngicas se ha incrementado debido a que la resistencia a los medicamentos antifúngicos es un grave problema de salud pública e inclusive la Organización mundial de la Salud (OMS) emitió una lista de hongos prioritarios que deberían ser de obligatoria notificación. Entre éstos *C. auris*, *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus*. En Colombia el uso indiscriminado de antifúngicos azólicos sin prescripción médica, o como profilácticos en pacientes inmunosuprimidos, están influyendo en los mayores reportes de levaduras resistentes, principalmente *C. albicans* o el complejo *C. parapsilosis*. El abordaje de la resistencia a los antimicóticos en Colombia se ha enfocado generalmente en estudios relacionados con muestras

clínicas.

Ante este panorama, es de gran importancia conocer los agentes etiológicos involucrados y su respectiva frecuencia de aislamientos de las cepas de hongos resistentes a los antimicóticos para tener un panorama global acerca de la forma como se está haciendo el diagnóstico de la susceptibilidad a los antimicóticos, de los agentes etiológicos más reportados, al igual que cual es el comportamiento de la susceptibilidad frente a los diferentes antimicóticos usados en los últimos cinco años en Colombia [4]. De esta manera se desea promover el manejo interdisciplinario y el uso racional de los antimicóticos para poder así disminuir el impacto en la mortalidad de estas infecciones, mejorar la calidad y los costos de la atención y la emergencia de resistencia [5].

1.1. PREGUNTA PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de resistencia de los antimicóticos usados en Colombia y los agentes etiológicos implicados durante los años 2018 a 2023?

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. Objetivo General

Describir los agentes etiológicos, los métodos y la determinación de la susceptibilidad a los antimicóticos utilizados en Colombia durante los años 2018 a 2023.

1.2.2. Objetivos Específicos

- Describir los métodos usados en Colombia para la determinación de la susceptibilidad de los hongos a los antimicóticos.

- Conocer los agentes etiológicos involucrados en micosis humanas en Colombia durante los años 2018 – 2023.
- Comparar la susceptibilidad de los hongos a los antimicóticos usados en Colombia.

1.3. RESULTADOS, PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

Los resultados de esta investigación se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados, productos esperados y potenciales beneficiarios

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficio
Artículo científico	Publicación en revistas indexada nacional	La comunidad científica y comunidad en general.
Ponencias en Congreso	Congresos Nacionales	La comunidad científica y comunidad en general.
Formación de un profesional en medicina a través del desarrollo del trabajo de grado.	Trabajo de grado, sustentado y aprobado.	Formación y entrenamiento en revisiones de temas científicos

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. METODOLOGÍA

2.1.1. Diseño de la investigación

El presente estudio presenta un diseño descriptivo en el que se definen características principales a desarrollar, partiendo de una revisión sistemática de la literatura enfocada en describir y analizar la frecuencia de aislamientos de cepas de hongos resistentes en Colombia durante los años 2018 a 2023, de igual manera realizar un abordaje acerca de los métodos/técnicas de susceptibilidad fúngica para la identificación precisa de estos agentes y el perfil susceptibilidad de los principales antifúngicos encontrados en los artículos.

2.1.2. Identificación

Para la búsqueda de los artículos se utilizaron:

- **Tesauros:** DeCS, MeSH, UNESCO.
- **Palabras claves:** Antimicótico, susceptibilidad, resistencia, mecanismos, Colombia. Antifungal, susceptibility, resistance, mechanisms.
- **Operadores Booleanos:**(AND, &) (OR, |) (NOT, -) (XOR).
- **Algoritmos:** Antimicótico AND Colombia, antifungal AND Colombia, susceptibilidad AND antimicótico AND Colombia, susceptibility AND antifungal AND Colombia. Resistencia AND antimicótico AND Colombia, Resistance AND antifungal AND Colombia Resistencia XOR antimicótico XOR Colombia.

- **Motores de búsqueda:** Scirus (Elsevier), Google Académico
- **Base de datos:** Pubmed, Science Direct, Scopus, Scielo, Springer, Redalyc, Dialnet, Taylor, Lilacs.
- **Administrador de referencias:** EndNote Web y Zotero.

2.1.3. Criterios de elegibilidad

Tamización: Criterios de inclusión

- **Tiempo:** (01.01.2018 a 01.03..23) 5 años.
- **Idioma:** inglés y español.
- **Tipo de artículo:** Artículos de investigación original.
- **Términos de búsqueda:** Título, palabras claves.
- **Población:** Estudios en Colombia.
- **Variables de respuesta:** Valores de resistencia a los antimicóticos.
- **Tipo de estudio:** observacionales

Elección: Criterios de exclusión

- **Tiempo:** Artículos publicados antes de 01.01.2018
- **Idioma:** Idiomas diferentes al inglés y español
- **Tipo de artículo:** Abstracts, capítulos de libro
- **Población:** Estudios en países diferentes a Colombia

- **Tipo de estudio:** Observacionales
- Artículos que no tengan relación directa con el tema de investigación.
- Cada investigador realizará la búsqueda de artículos en su respectiva base de datos y será autónomo de elegir los artículos según los criterios especificados anteriormente.

2.1.4. Estrategia de búsqueda

La metodología utilizada para este trabajo de investigación teórico se llevó a cabo bajo la metodología PRISMA (Preferred reporting item for systematic reviews and meta analyses) presentación de revisiones sistemáticas y meta análisis, referidos a un conjunto mínimo de elementos, basados en evidencias, para ayudar a presentar informes de revisiones sistemáticas y meta-análisis [6]. Las fuentes de información que se utilizaron en la búsqueda de la literatura fueron las siguientes bases de datos: Pubmed, Science Direct, Scopus, Scielo, Springer, Redalyc, Dialnet, Taylor & Francis, Lilacs y se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: artículos de investigación original en español e inglés publicados en Colombia entre los años 2018 a 2023. Se utilizaron las palabras claves “Antimicótico, susceptibilidad, resistencia, Colombia. Antifungal, susceptibility, resistance” con los siguientes tesauros: DeCS, MeSH, UNESCO y los respectivos operadores Booleanos; (AND, &) (OR, |) (NOT, -) (XOR). Los criterios de exclusión fueron los artículos publicados antes del año 2018, idiomas diferentes al inglés y español, que los artículos encontrados incluyeran solo el abstract, que fueran capítulos de libros o tesis de grado y los estudios realizados en países diferentes a Colombia.

Para el caso en particular se registraron 47 artículos; sin embargo, se realizó la revisión de los mismos y se seleccionaron 19 artículos, los cuales cumplen con los criterios de inclusión que se plantearon en el proceso inicial. La construcción de la presente monografía de compilación se centra en material público en los que se pueden destacar los artículos de revisión que permitieron la solución de los objetivos planteados para la investigación.

En la Figura 1 Se realizó una síntesis cualitativa de los artículos escogidos para la realización de la revisión sistemática y se utilizó el flujograma de PRISMA para la selección de los manuscritos.

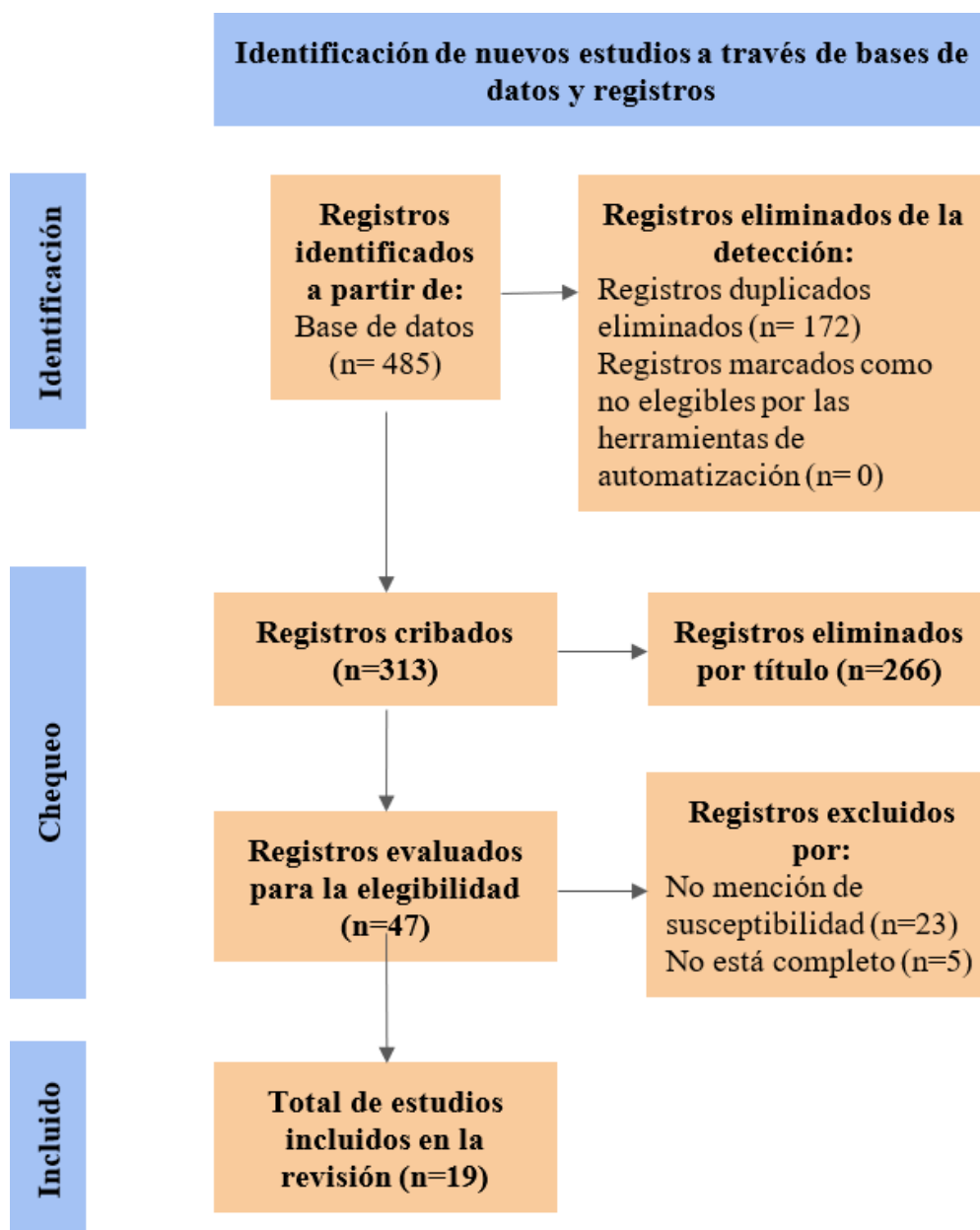


Figura 1. PRISMA de revisión documental.

(Elaboración propia)

2.1.5. Elementos de datos

Los registros identificados a través de la búsqueda en la base de datos fueron en total 485. En el proceso de elegibilidad se registraron 47 artículos, sin embargo, se realizó la revisión de los mismos y 28 artículos se descartaron por no cumplir con algunos criterios tenidos en cuenta en los objetivos y sólo 19 artículos cumplieron con los criterios de inclusión que se plantearon en el proceso inicial.

2.1.6. Análisis de la información

Para el análisis de la información se hará una base de datos de las variables dependientes (Frecuencia) e independientes (Agentes etiológicos, métodos de susceptibilidad y Antimicóticos) y los datos de cada estudio (ciudad, grupos de investigación, universidades, centros de investigación, entre otros). Con la base de datos se harán mediciones estadísticas para el análisis de reproducibilidad como gráficas y tablas de frecuencias absolutas y relativas para esto se utilizó el programa estadístico Infostat versión 2020 [7]. Se designó las bases de datos donde se realizó la búsqueda de la literatura a cada integrante de la investigación y de forma individual se eligieron los artículos que mejor se adapten a la búsqueda aplicando los criterios de selección anteriormente mencionados. Si había diferencias o dudas de los resultados de la búsqueda se llegaba a un acuerdo con el consenso de todos los investigadores.

2.1.7. Riesgo y control de Sesgo

- Omisión de información por parte de los autores
- Sesgos de selección, en la medida que los artículos han sido abordados considerando su información más relevante, pudiendo descartarse algunos datos que seande importancia para otras investigaciones.

- Sesgo de detección, en la medida que el diligenciamiento de la matriz de resultados omite algunos hallazgos de los investigadores consultados.

3. DISCUSIÓN

En comparación con la terapia antibacteriana, los tratamientos antifúngicos son limitados en cuanto a su eficacia y también son pocos los fármacos disponibles. Por otra parte, a diferencia de las bacterias, cuya resistencia emerge rápidamente, y está bien entendida y estudiada, la resistencia a los hongos hasta ahora se le ha dado la importancia que merece, inclusive la Organización mundial de la salud ha publicado una lista de hongos prioritarios por el incremento en la resistencia de algunas cepas de levaduras y mohos. La resistencia de los hongos se ha dado por el uso indiscriminado de antimicóticos e inclusive algunos de éstos se venden de forma libre y son anunciados por diferentes medios de comunicación sin ninguna restricción; el uso de fungicidas utilizados en diversos cultivos que tienen un mecanismo de acción similar a los antimicóticos de uso clínico, el uso crónico y profiláctico de tratamientos antifúngicos, principalmente en pacientes inmunosuprimido, el mal uso o prescripción de los antimicóticos ha permitido el surgimiento de cepas con menor susceptibilidad o cepas con sensibilidad dosis dependiente y se ha establecido cierta resistencia a los azoles, por parte de algunos aislamientos. Para enfrentar este reto es necesario conocer la susceptibilidad a los antifúngicos de las cepas que circulan en cada población, además de realizar el aislamiento microbiológico de los microorganismos patógenos, junto con la realización de pruebas de sensibilidad antifúngica [8].

3.1. Agentes Etiológicos

Los agentes etiológicos encontrados con mayor frecuencia en este estudio fueron *C. auris* con un porcentaje de 20%, seguida por *C. albicans* 14%, *C. auris* 20%, *C. glabrata* 9%, *Candida guilliermondii* 6%, *Candida haemulonii* 3%, *Candida krusei* 6%, *Candida metapsilosis* 3%, *Candida parasitosis* 9%, *Candida tropicalis* 9%, *Fusarium solani* 6%, *Candida africana* 3%, *Candida sp* 3%, *Cryptococcus gattii* 3%, *Fusarium oxysporum* 3%, *Fusarium sp* 3% y *Aspergillus* 3%. (Figura2).

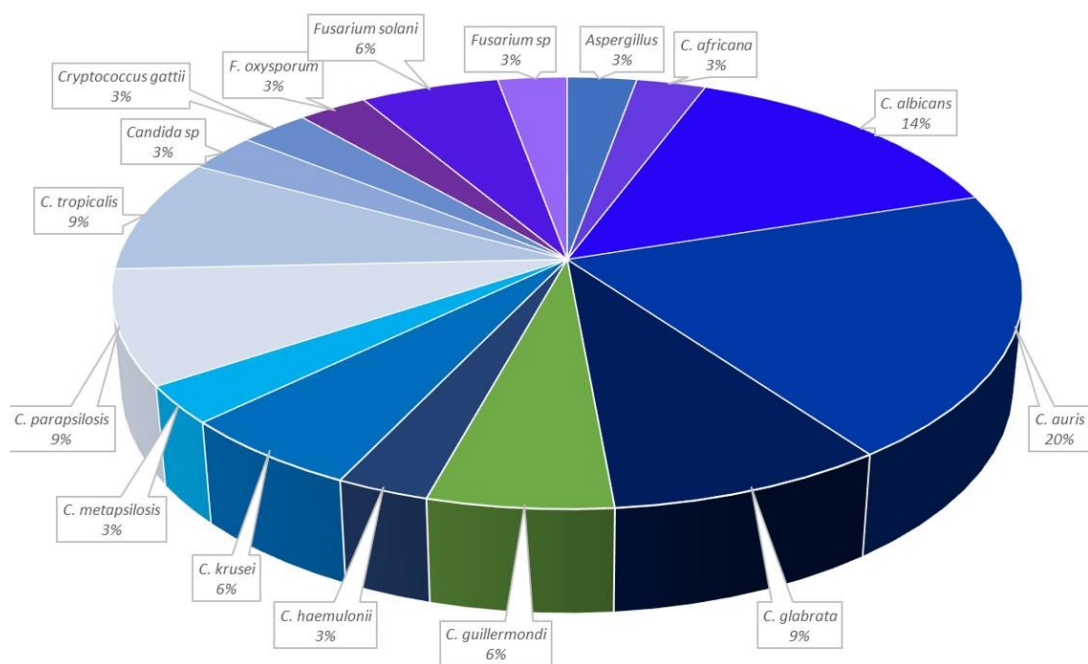


Figura 2. Agentes etiológicos de micosis reportadas en Colombia durante los años 2018-2023

(Elaboración propia)

De acuerdo con los autores Escandón et al [9], *C. auris* es una levadura emergente que se ha informado en todo el mundo como causa de infecciones invasivas graves en entornos de atención médica. A diferencia de muchas especies, *C.auris* es capaz de transmitirse a través de la atención médica y, a menudo, es resistente a múltiples fármacos, especialmente al fluconazol, un agente que es relativamente económico y bien tolerado y, en consecuencia, se ha utilizado con frecuencia para tratar estas infecciones. En general esta Investigación de *C. auris en Colombia* reveló contaminación ambiental generalizada y colonización entre pacientes y trabajadores de la salud, estos hallazgos indican que *C. auris* persiste en ciertos entornos de atención médica en Colombia, lo que sugiere la necesidad de intensificar el control de infecciones y la limpieza y desinfección ambiental. El segundo microorganismo más frecuente en Colombia es *Candida albicans*, con un porcentaje del 14 %. Según Rodríguez et al [10], *Candida albicans* es comensal en la microbiota humana y se sabe que es el patógeno oportunista más común, con resultados clínicos variables que pueden conducir a una mortalidad de hasta el 60 %. Las infecciones por *C. albicans* en el torrente sanguíneo representan una amenaza considerable en poblaciones inmunocomprometidas y la alta la mortalidad sigue siendo un problema importante en el entorno clínico. Por lo tanto, *C. albicans* no debe pasarse por alto como una grave amenaza para la salud pública.

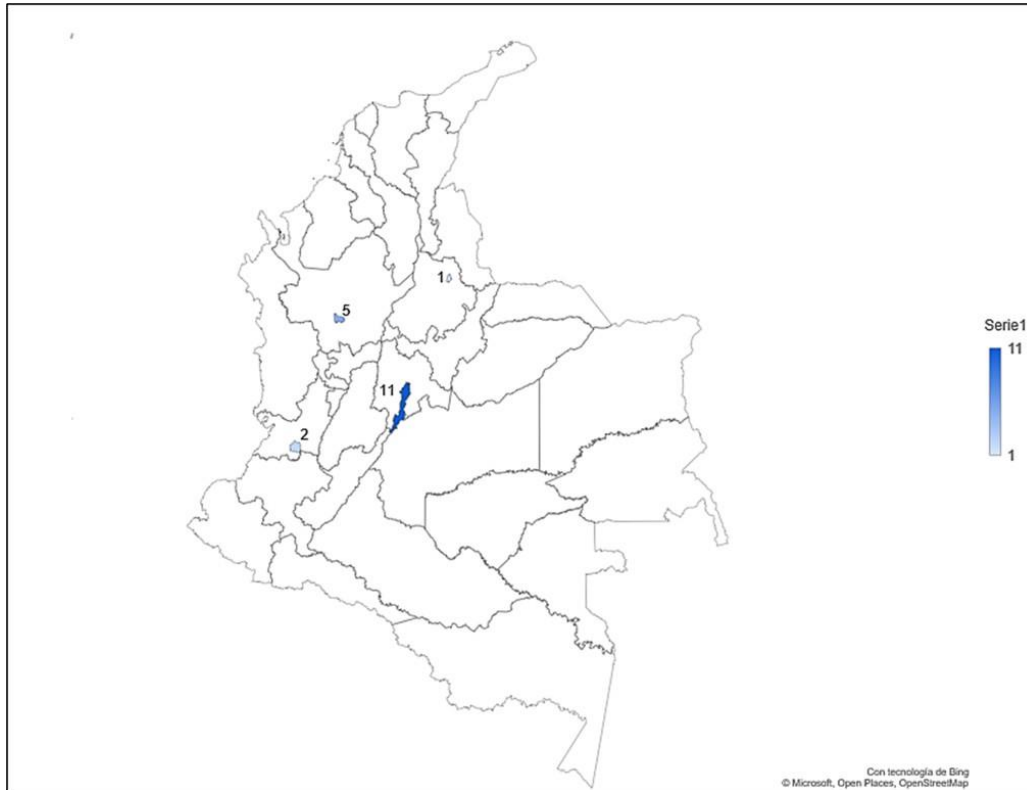


Figura 3. Número de artículos publicados que tratan sobre los agentes etiológicos y el grado de susceptibilidad a los antimicóticos de hongos aislados de pacientes en Colombia durante los años 2018-2023

En la figura 3 se muestran los resultados de la búsqueda de los estudios publicados en Colombia en entre el año 2018-2023 acerca de los aislamientos de hongos y perfil de susceptibilidad de cepas de hongos aisladas de pacientes con diferentes tipos de micosis. El número de publicaciones fue mayor en la ciudad de Bogotá con 11 publicaciones que representan el 57,9%, estudios que fueron realizados en el Instituto Nacional de Salud y en el laboratorio de micología del Hospital Universitario San Ignacio (Universidad Javeriana). Seguido de Medellín con 5(26,3%) realizados en la universidad CES y Cali con 2 estudios realizados en el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) y Grupode Investigación en Micología, Universidad Santiago de Cali y finalmente Bucaramanga con un 1 estudio.

3.2. Técnicas de susceptibilidad fúngica

Las pruebas de susceptibilidad a los antimicóticos son una herramienta importante para el manejo de pacientes con infecciones fúngicas invasivas, así como para la vigilancia epidemiológica de la resistencia emergente, por tanto tiene como fundamento detectar las cepas aisladas resistentes entre la población sensible o el desarrollo de resistencia durante el tratamiento dado que las pruebas de sensibilidad antifúngica no sólo deben proporcionar datos reproducibles sino tener la capacidad de identificar aquellas especies que son potencialmente resistentes a un agente antifúngico específico [11].

Para conseguir estos objetivos, se necesitan métodos para el estudio de sensibilidad reproducibles y disponer de puntos de corte clínicos para la interpretación de sus resultados. El CLSI (Committee for Clinical and Laboratory Standards) y el EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) han desarrollado métodos de referencia reproducibles, aunque laboriosos, para determinar la sensibilidad a los antifúngicos de levaduras y hongos filamentosos.

Para la interpretación de estos métodos se han definido una serie de conceptos: concentración mínima inhibitoria (CMI), que es la concentración más baja de antifúngico que inhibe el crecimiento del microorganismo; concentración mínima efectiva (CME), que es la concentración más baja de candina que produce un cambio morfológico (colonias pequeñas, redondeadas y compactas, en lugar de hifas) y se utiliza para definir la actividad de las candinas sobre hongos filamentosos; puntos de corte clínicos (CBP, clinical breakpoints), que clasifican las cepas aisladas en clínicamente sensibles o clínicamente resistentes y se establecen basándose en la correlación entre los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro y la eficacia terapéutica, distribución de las CMI, parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) y mecanismos de resistencia del antifúngico (existe una correlación entre estos puntos de corte y el éxito/fracaso

terapéutico), y puntos de corte epidemiológicos (ECV, epidemiological cutoff value para el CLSI y ECOFF para EUCAST), que son la concentración más elevada que separa la población salvaje (sin ningún mecanismo de resistencia) de las cepas aisladas con algún mecanismo de resistencia, no pertenecientes a la población salvaje. Según el valor de la CMI mediante los métodos de dilución CLSI y EUCAST, las cepas se clasifican en sensibles (S), intermedias (I), sensibles dependiendo de la dosis administrada (S-DD) y resistentes (R) [12].

3.2.1. Principio de la Franja de Gradiente de Concentración (Etest)

La técnica de la tira de gradiente de concentración es una combinación de un método de difusión basado en agar con un método de dilución que determina una concentración inhibitoria mínima (MIC). Un gradiente exponencial predefinido de fármaco antifúngico se inmoviliza en una tira de plástico (Etest, bioMérieux, Francia) o se impregna en una tira de papel (MTS, Liophilchem, Italia).

Entre los métodos disponibles comercialmente, la técnica de la tira Etest de gradiente de concentración es ampliamente utilizada. Combina un método de difusión basado en agar con un método de dilución que determina una concentración inhibitoria mínima (MIC) en $\mu\text{g/mL}$. El método de la tira de gradiente podría ser una alternativa valiosa para la detección de resistencia emergente (aislados de tipo no salvaje) ya que los valores de corte epidemiológicos de Etest se han definido recientemente para varias combinaciones de drogas y especies [13]. Además, el Etest podría ser útil para pruebas directas de susceptibilidad antifúngica en muestras de sangre y estudios de investigación básicos (p. ej., la evaluación de la actividad in vitro de combinaciones antifúngicas).

En general, se concluyó que Etest es adecuado para probar anfotericina B y flucitosina

contra *Candida spp* y menos confiable para los azoles. En un estudio más reciente, 198 aislamientos de *Candida spp* fueron probados en cuatro laboratorios contra la anfotericina B y la caspofungina [14] [15].

3.2.2. Microdilución en caldo

Los métodos de dilución en caldo constituyen el estándar de oro para determinar la susceptibilidad in vitro, tanto de levaduras como de hongos filamentosos y miden la concentración inhibitoria mínima de distintos fármacos antifúngicos, como anfotericina B, flucitosina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol y los nuevos triazoles como voriconazol y posaconazol.

En 1992 se publicó en Estados Unidos el primer documento estándar internacional para susceptibilidad de levaduras elaborado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), actualmente Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) basado en un método de macrodilución en caldo (adaptado posteriormente a microdilución) [8]. El método EUCAST ha demostrado equivalencia al CLSI, en materia de levaduras no fermentadoras, y por lo tanto, sólo ha sido validado para *Candida spp*. Este documento (denominado M27-A) fue aprobado en 1997 para estudiar especies de *Candida*, hongos filamentosos y en determinados puntos de corte permite medir las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) (definida como concentración mínima de un antimicótico expresada en g/mL, que inhibirá o reducirá el crecimiento de un moho o levadura in vitro de las principales especies de levaduras oportunistas (*Candida spp*, *Cryptococcus neoformans*) y hongos filamentosos microscópicos [8]. Desde su introducción en 1997, la metodología CLSI M27-A3 ha estado disponible y ha llegado a ser considerada como un método de referencia confiable

y reproducible, es importante tener presente los tiempos de lecturas ya que si no se tiene en cuenta puede tener limitaciones importantes como crecimiento paradójico (conocido como efecto trailing), principalmente cuando se utilizan agentes antifúngicos de tipo azólico; la lectura visual es clave para esta técnica por lo tanto se requiere de personal capacitado. Ambos estándares son cultivados en el mismo medio (RPMI 1640 con glutamina, sin bicarbonato y con una concentración de glucosa de 0,2 % y 2 %, CLSI y EUCAST, respectivamente) y se incuban a una temperatura de 35-37 °C. Sin embargo, difieren en su metodología para evaluar susceptibilidad de levaduras fermentadoras como *Candida spp* y el tiempo de incubación (24 horas para EUCAST y 48 horas para el estándar CLSI).

Tabla 2. Diferencia entre los métodos de dilución en caldo, tomado de [8].

Parámetro	CLSI	EUCAST
Medio	RPMI 1640 con glutamina, sin bicarbonato y concentración de glucosa de 0,2%	RPMI 1640 con glutamina, sin bicarbonato y concentración de glucosa de 2%
Densidad del inóculo	0,5-2,5 x 10 ³ ufc/ml	1-5x10 ³ ufc/ml
Lectura	Visual	Espectrofotométrica
Punto final para la lectura de la CIM de anfotericina B	Ópticamente transparente y con evidente disminución	Concentración más baja que inhibe el crecimiento al menos en 90%
Punto final para la lectura de CIM de azoles y equinocandinas	Evidente disminución	Concentración más baja que inhibe el crecimiento al menos en 50%
Tiempo de incubación	48 h	24 h
Forma del pocillo en la placa	Redondo	Plano

Las desventajas de las pruebas de susceptibilidad basados en microdilución son:

- Fallas en discriminar cepas resistentes a anfotericina B (el uso de medio AM3 o de Etest® es mejor).
- Aún falta por establecer puntos de corte a varios hongos y fármacos antifúngicos.

- Crecimiento residual descrito con fármacos fungistáticos como los azoles y la fluorocitosina.
- Problemas de crecimiento en determinadas especies como *C. neoformans* y otras levaduras.

3.2.3. Sensititre YeastOne™

La técnica de identificación Sensititre YeastOne™ es un método de prueba de susceptibilidad antifúngica in vitro utilizado para identificar y evaluar la sensibilidad de los hongos a diferentes agentes antifúngicos, es una alternativa útil y confiable para detectar aislamientos clínicos de *Candida* resistentes a los antifúngicos; además, es fácil de utilizar en los laboratorios clínicos y arroja resultados de interpretación sencilla y equiparable a los que arrojan los métodos de referencia.

La Sensititre YeastOne™ se basa en un método de dilución en caldo, donde se preparan diluciones seriadas de los antifúngicos en placas de microtitulación. Luego, se inocula cada pocillo con una suspensión de levadura clínica y se incuba a una temperatura y tiempo específicos. Después de la incubación, se evalúa la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cada antifúngico, que es la concentración más baja del antifúngico que inhibe el crecimiento visible de la levadura. La CMI se determina visualmente o mediante un lector de microplacas que mide la turbidez en los pocillos de la placa. Una vez que se obtienen los resultados de la CMI, se comparan con los puntos de corte establecidos por organismos de referencia o guías clínicas para determinar la susceptibilidad del aislado a los diferentes antifúngicos. Esto ayuda a los médicos a seleccionar el antifúngico apropiado para el tratamiento de la infección causada por la levadura identificada [16].

3.2.4. VITEK ®2

El sistema VITEK ®2 (bioMérieux, Inc., Hazelwood, MO, EE. UU.) es un equipo que identifica y establece el patrón de sensibilidad de diversos microorganismos. La tarjeta YST permite identificar levaduras de importancia clínica y organismos relacionados a través de 47 pruebas bioquímicas fluorescentes, las cuales incluyen asimilación de carbohidratos y ácidos orgánicos y detección de oxidasas y arilamidases. Diversos estudios demostraron que mediante este sistema se puede identificar correctamente más del 93 % de las cepas analizadas en aproximadamente 18 horas [17].

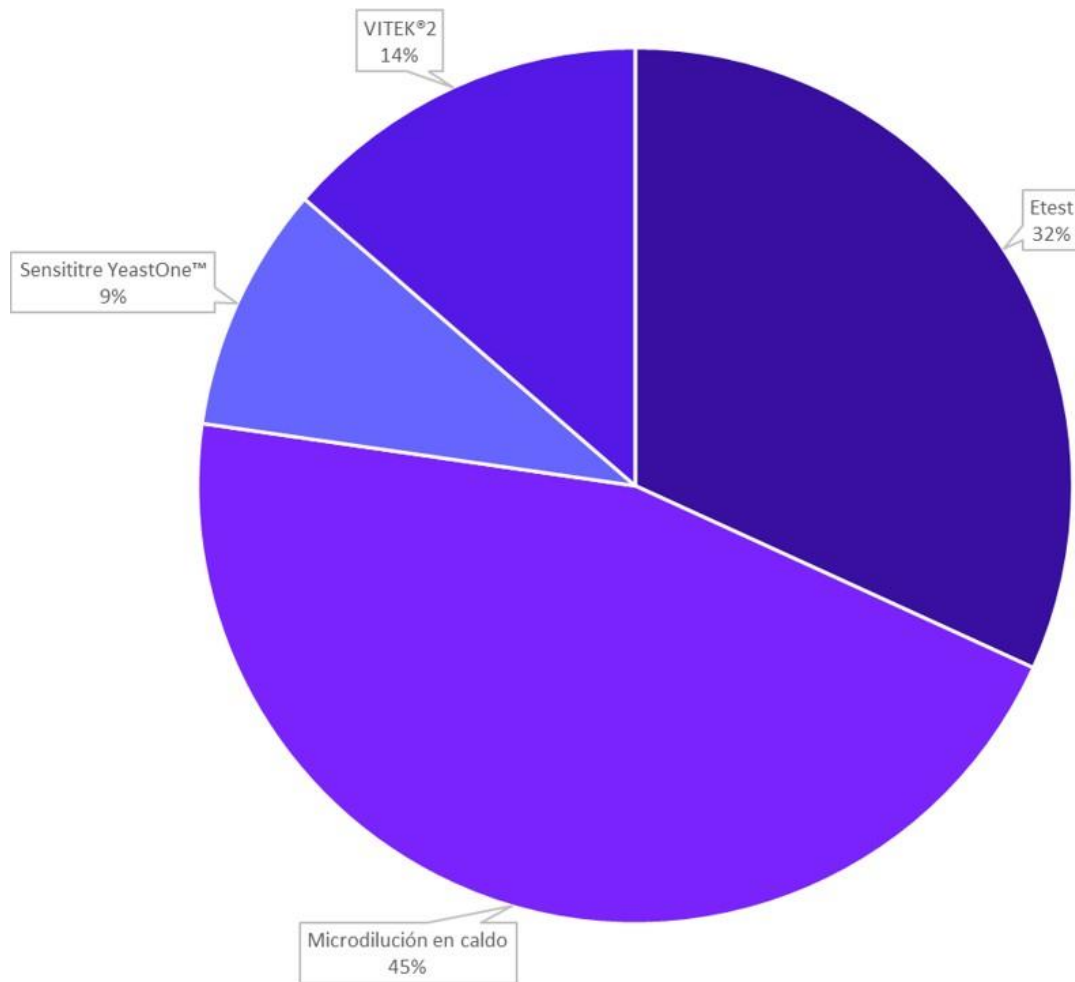


Figura 4. Técnicas de susceptibilidad antifúngica utilizadas en Colombia.

Con relación al uso de las distintas técnicas de susceptibilidad a los antimicóticos se encontró que la técnica de microdilución en caldo tanto de la CLSI, como la del EUCAST son las más utilizadas con un porcentaje del 45 %, esta técnica se le considera el Gold estándar ya que permite conocer la susceptibilidad y los puntos de corte clínicos y epidemiológicos de una amplia variedad de cepas mohos y levaduras. La segunda técnica más utilizada fue la de “Etest” con un 32%, una técnica que es más sencilla de usar en los diferentes laboratorios de micología además permite hacer seguimientos de la resistencia emergente de hongos. La técnica del uso del equipo de Vitek2 se encontró en un 14 % y Sensititre Yeastone con un 9 %.

3.3. Antimicóticos

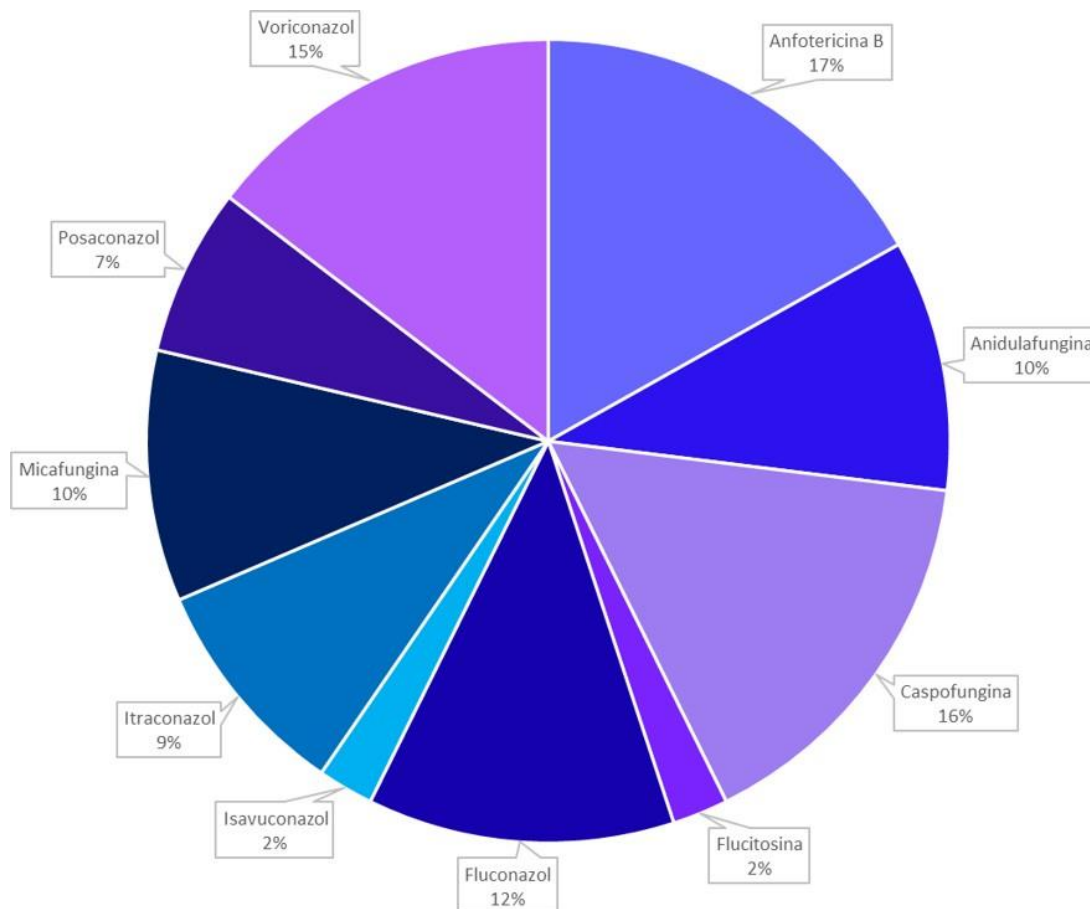


Figura 5. Porcentajes de antimicóticos utilizados en Colombia.

Con relación a los antimicóticos, se puede observar en la Figura 5 que el uso de Anfotericina B tuvo un mayor porcentaje (17 %) con respecto a los demás antimicóticos descritos en este estudio seguido por Caspofungina (16%), Voriconazol (15 %), Fluconazol (12 %), Anidulafungina (10 %), Micafungina (10 %), Itraconazol (9 %), Posaconazol (7 %), Isavuconazol (2 %) y Flucitosina (2 %). Anfotericina B es un fármaco fungicida, pero solo a concentraciones elevadas; a concentraciones bajas, detiene o lentifica el crecimiento del hongo. Aunque existen ciertas dificultades metodológicas para la detección in vitro de la resistencia a anfotericina B, su perfil de actividad es muy amplio,

ya que pocas especies muestran resistencia intrínseca y pocas cepas desarrollan resistencia secundaria. Muestra actividad frente a levaduras, hongos filamentosos y hongos patógenos primarios, como *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, etc. No obstante, se han descrito algunas especies resistentes, como cepas de *Aspergillus terreus* y *Fusarium spp* [18]. La anfotericina B parece liberarse del liposoma cuando se fija al ergosterol de la membrana de la célula micótica, y no de forma espontánea. Por ello, casi no existe anfotericina B libre en el plasma ni en los tejidos, aunque parece que su disponibilidad es mayor cuando existe una infección fúngica. Se trata, por consiguiente, de una formulación que alcance parte de los objetivos de un fármaco antifúngico ideal, Por último, la ausencia de interacciones farmacocinéticas, la administración única en dosis diaria facilitada por la larga semivida de eliminación, la presencia de concentraciones intracerebrales activas y la ausencia de riesgo relacionado con la prolongación del intervalo QT electrocardiográfico que constituye, entre otros, factores sobreañadidos de importancia práctica [19][20].

3.3.1. Susceptibilidad de los antimicóticos

Se han establecido puntos de corte clínicos en base a distribuciones de las CIMs, parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y epidemiológicos para de esta forma clasificar el patrón de susceptibilidad de cada especie de hongos. Los métodos disponibles son los estándares CLSI y EUCAST nombrados anteriormente. Ambos son similares; utilizan la microdilución en caldo, aunque difieren en el tamaño del inóculo y en los puntos de corte para interpretar la susceptibilidad.

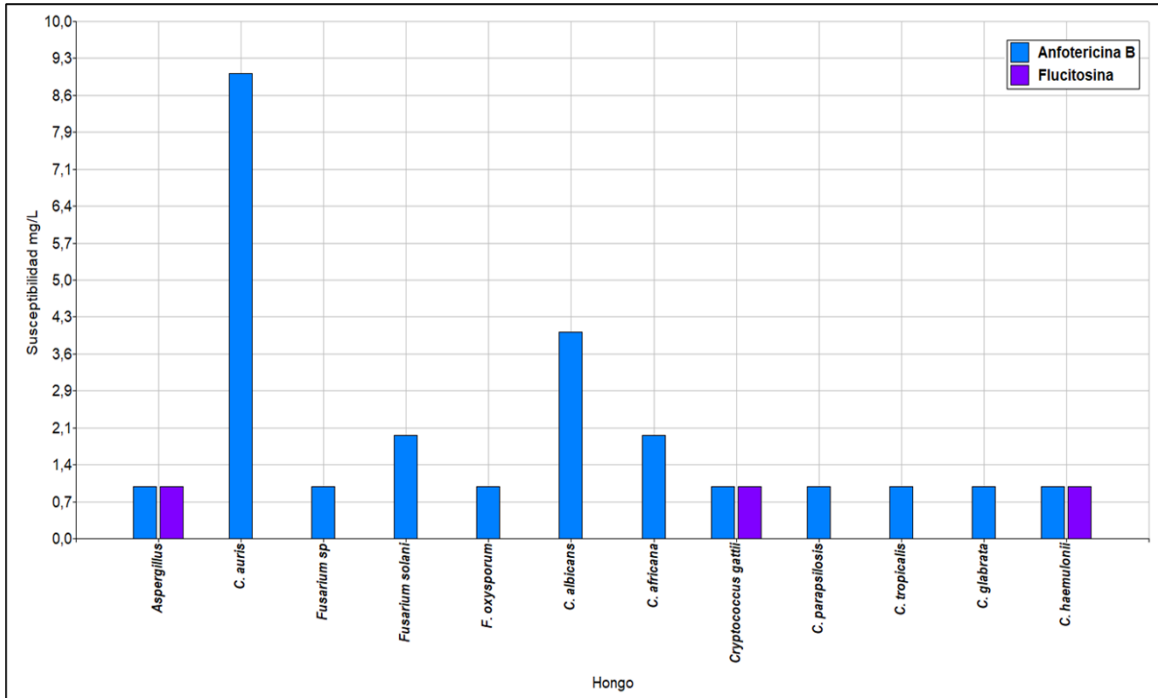


Figura 6. Promedio de los valores del punto de corte clínico para Anfotericina B y Flucitosina de las diferentes especies de hongos evaluadas en los diferentes estudios reportados en Colombia entre los años 2018-2023.

En la Figura 6 se puede encontrar que los puntos de Anfotericina B menores de 2 muestran mayor susceptibilidad (sensibilidad) contra especies de Cándida, Cryptococcus, Aspergillus y Fusarium, de igual forma se encuentran promedios de puntos de corte iguales o mayores que 2, los cuales se consideran que están haciendo resistencia a las Anfotericina B, principalmente algunas cepas C. auris, C. albicans, C africana y F. solani que incrementan el promedio de los puntos de corte presentados en esta gráfica. Con relación a la flucitosina se muestra que hay una buena respuesta a este antimicótico, sin embargo, es poco usado en Colombia y solamente actúa sobre Aspergillus, C. haemulonii, y Cryptococcus Gatti [21]. La flucitosina es un análogo fluorado del nucleósido citosina, esta se desarrolló en un principio como un potencial agente antineoplásico. La flucitosina fue ineficiente como antitumoral pero se demostró su actividad antifúngica ya que impide la síntesis de ADN del hongo. En las dosis en las que se administra esta transformación se produce preferentemente en el interior del hongo, lo que explica la relativa especificidad de la acción sobre la célula fúngica [22] [23].

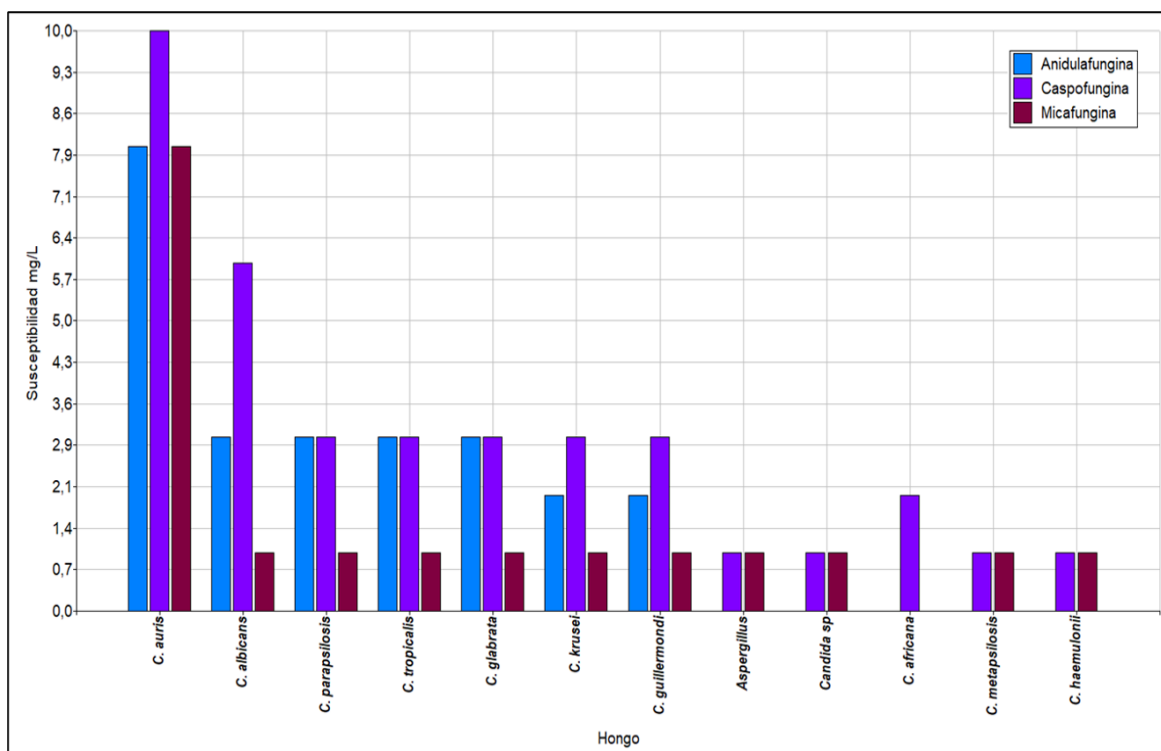


Figura 7. Promedio de los valores del punto de corte clínico de las diferentes especies de hongos evaluadas en los diferentes estudios respecto a la actividad de las Equinocandinas.

Las Equinocandinas son un grupo de lipopéptidos semi-sintéticos, productos de la fermentación de varios hongos, estas afectan e inhiben de forma no competitiva la síntesis de D-glucano el cual hace parte de la pared celular de las células micóticas. Las equinocandinas por su amplio espectro de seguridad y eficacia clínica constituyen una opción terapéutica con múltiples aplicaciones. Presentan similar eficacia clínica que los otros grupos de antimicóticos y es posible que, en algunos casos, sean superiores, con menor número de reacciones adversas y, por ende, menor necesidad de retiro del tratamiento. De hecho, son una estrategia costo efectiva en algunos escenarios ya que al ser más eficaces conllevan a un ahorro económico; ello se ha demostrado en el caso de anidulafungina y caspofungina. Sin embargo, se requiere validar estas afirmaciones para escenarios locales o regionales en América Latina [24].

La figura 7 los promedios de los puntos de corte para las equinocandinas, de acuerdo la CLSI se puede considerar resistentes a las equinocandinas las cepas de *C. glabrata* con $\geq 0,5$, *C. albicans* con ≥ 1 , al igual que *C. krusei* y *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* ≥ 8 , al igual que *C. parapsilosis* [25]. Actualmente no existen puntos de corte de susceptibilidad específicos para *C. auris* establecidos por la CLSI o por EUCAST por lo tanto el Centro de enfermedades comunicables (CDC) de los estados Unidos establecieron puntos de corte tentativos para anidalo fungina (ANF) ≥ 4 , al igual que para micafungina (MCF) y para Caspofungina (CSF) ≥ 2 , se puede observar que los promedios de los puntos de corte para las equinocandinas fueron altos. En *C. albicans* se encontraron algunas cepas resistentes a Caspofungina y Anidalo fungina, igual para algunas cepas de *C. tropicalis* y *C. krusei*. Sin embargo, *C. glabrata* y *C. guilliermondii* se encontraron con puntos de corte menores a 8 mg/L consideradas con una susceptibilidad sensible e intermedia (2-4mg/L).

Los azoles son fármacos que inhiben la enzima 14α -esteroldemetilasa, impidiendo la unión de ergosterol; esto altera la estructura y función de la pared celular fúngica. Especialmente el grupo de los triazoles: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol, son una alternativa farmacológica para el tratamiento de la enfermedad fúngica invasora causada por *Aspergillus spp*, *Candida spp*, *Cryptococcus spp*, patógenos emergentes como los Mucorales, y de micosis endémicas como las ocasionadas por *Histoplasma spp* y *Coccidioides spp*. Los efectos adversos de los triazoles son menos frecuentes comparados con los ocasionados por anfotericina B, un antifúngico de uso común para estas micosis [26]. Los principales efectos adversos de los triazoles son hepáticos, gastrointestinales y car-diovasculares como la prolongación del intervalo QT [27].

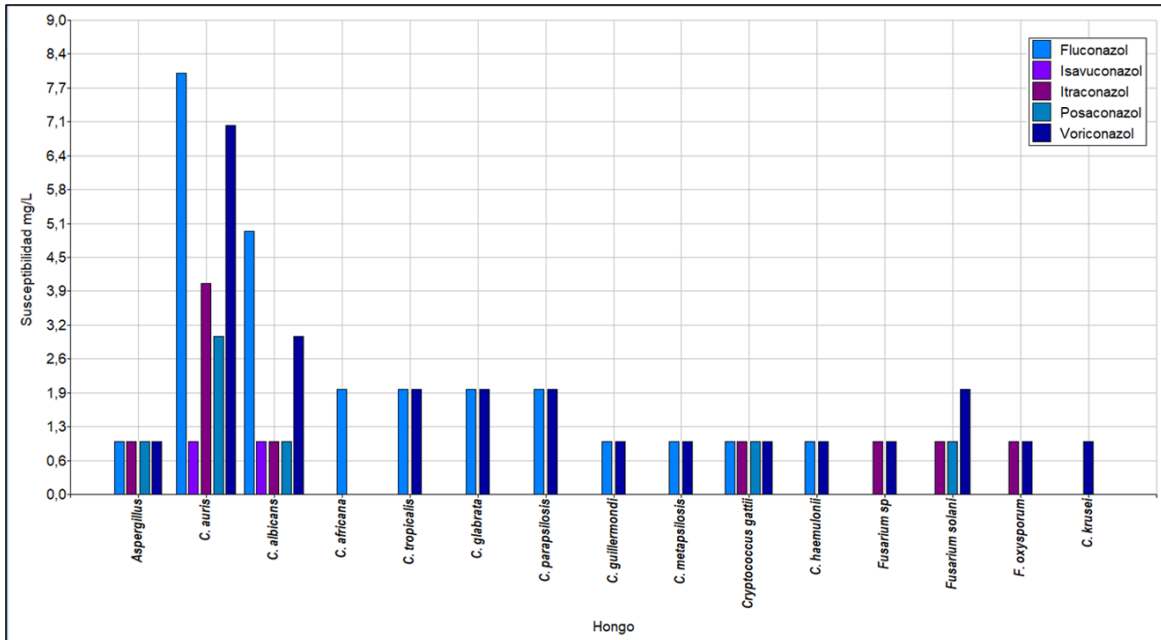


Figura 8. Promedio de los valores del punto de corte clínico de las diferentes especies de hongos evaluadas en los diferentes estudios respecto a la actividad de los Azoles.

Con relación a la figura 8, este grupo de azoles se encontraron resistentes al acción al itraconazol algunas cepas de *Fusarium* como *F. solani*, y *F. oxysporum* además de cepas de *C. albicans*. Se consideraron sensibles algunas cepas de *C. auris* y *Aspergillus*, y *C. glabrata* se encontró sensible dosis dependiente frente a la actividad de Itraconazol. Para el posaconazol se determinó que *C. auris*, *Aspergillus* y *C. gatti* son sensibles, mientras algunas cepas de *Fusarium* y *C. albicans* fueron resistentes. Finalmente se muestran los resultados de susceptibilidad frente a Voriconazol, se evidencia algunas de las cepas de *C. auris*, *C. albicans*, *C. guilliermondi*, *C. krusei* y *C. metapsilosis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* fueron resistentes, al igual que algunas cepas de *F. solani* y *F. oxysporum*. En menor cantidad se identificaron cepas de especies de *Cándida* sensibles a este antimicótico tales como: *C. auris*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. haemulonii* y *C. tropicalis*, además algunas cepas de los hongos del género *Fusarium* y *Aspergillus*.

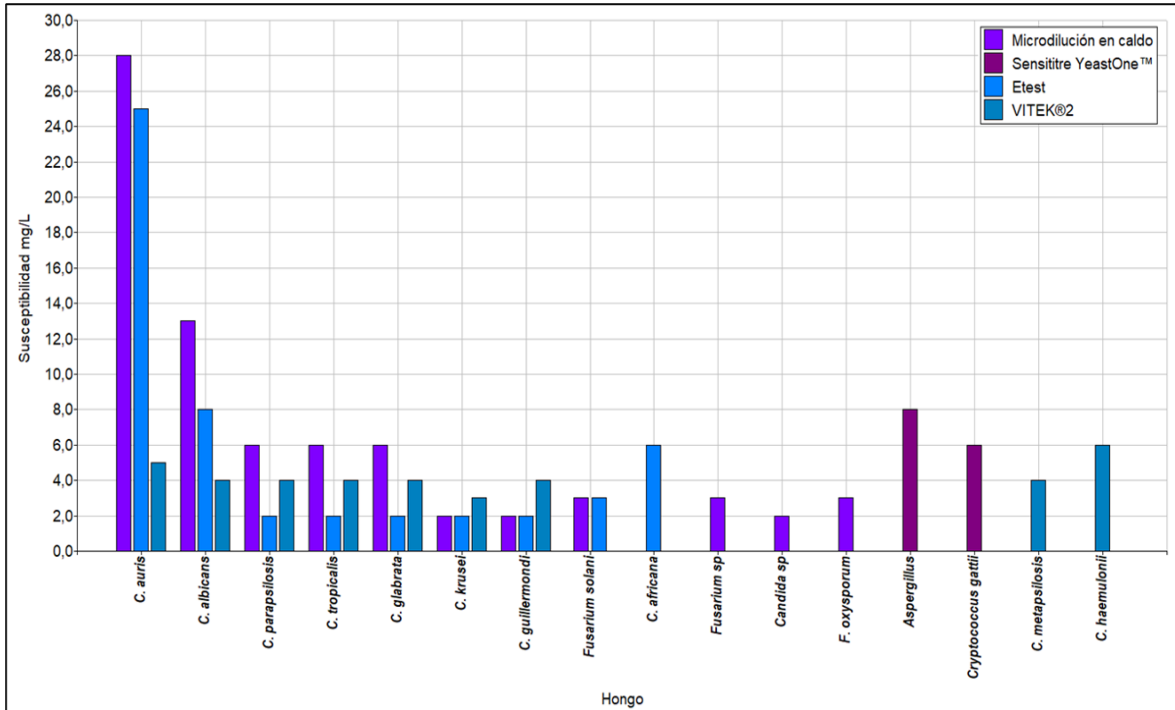


Figura 9. Identificación de especies según los métodos de susceptibilidad

Con relación a las técnicas de susceptibilidad de la CLSI y del EUCAST se encontró que la microdilución en caldo y la técnica de Etest son las más utilizadas para determinar la susceptibilidad de *C. auris*, al igual que fue la única técnica para el estudio de *Fusarium sp*, *Candida sp* y *Fusarium oxysporum*. Al igual que ha sido la única técnica la técnica de Sensititre sólo fue usada para determinar la susceptibilidad de *Aspergillus* y *Cryptococcus gatti* y con la técnica de Vitek2 se logró determinar la susceptibilidad de *C. metapsilosis* y *C. haemulonii*. En general, es importante utilizar las técnicas de identificación adecuadas y específicas para cada especie de microorganismo, con el fin de obtener resultados precisos y confiables sobre su susceptibilidad a los antimicóticos. Esto puede tener implicaciones importantes en la selección de tratamientos adecuados para combatir infecciones causadas por estos microorganismos.

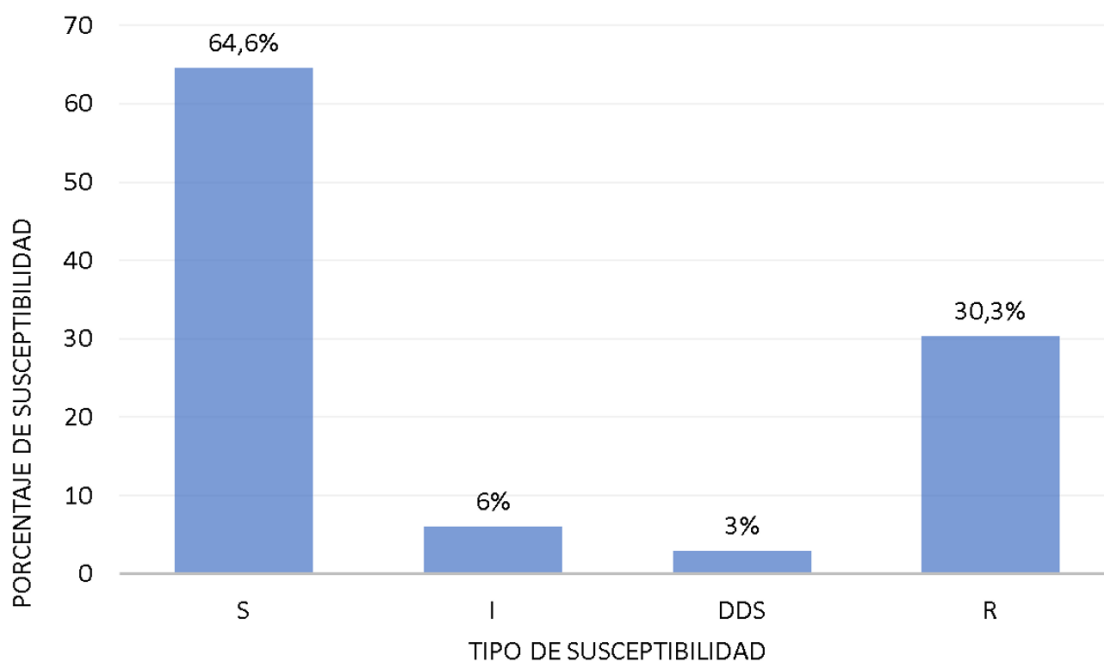


Figura 10. Porcentaje de susceptibilidad de las cepas de hongos encontradas en esta revisión sistemática.

Para la interpretación de los valores de susceptibilidad a través de los métodos cuantitativos que determinan la concentración mínima de un antimicótico que inhibe el crecimiento “*In vitro*” de un microorganismo se debe tener en cuenta lo siguiente: la concentración inhibitoria mínima (MIC) se informa como un valor numérico que luego puede traducirse en una de 4 clases: S (sensible), I (intermedio), SDD (sensible dosis dependiente) y R (resistente). Se considera Sensible (S) cuando el MIC de la cepa es más bajo que el habitual para esa especie, Intermedio (I) cuando la cepa es inhibida *in vitro* por una concentración de este fármaco que se asocia con un efecto terapéutico incierto, Sensible Dosis Dependiente (SDD) cuando se requiere de una dosis alta de antimicótico para que se presente inhibición del crecimiento fúngico y Resistente (R) desde el punto de vista microbiológico cuando el MIC de la cepa es más elevada que la habitual para esa especie [28].

La figura 10 muestra los porcentajes de susceptibilidad a los antimicóticos, se puede evidenciar que el 64,6 % de todas las especies de hongos estudiadas son sensibles (S), seguida de un 30,3 % que son especies resistentes (R) a los diferentes antifúngicos, de un 6% de susceptibilidad intermedia (I) y un 3% de cepas de hongos sensible dosis dependiente (DSS).

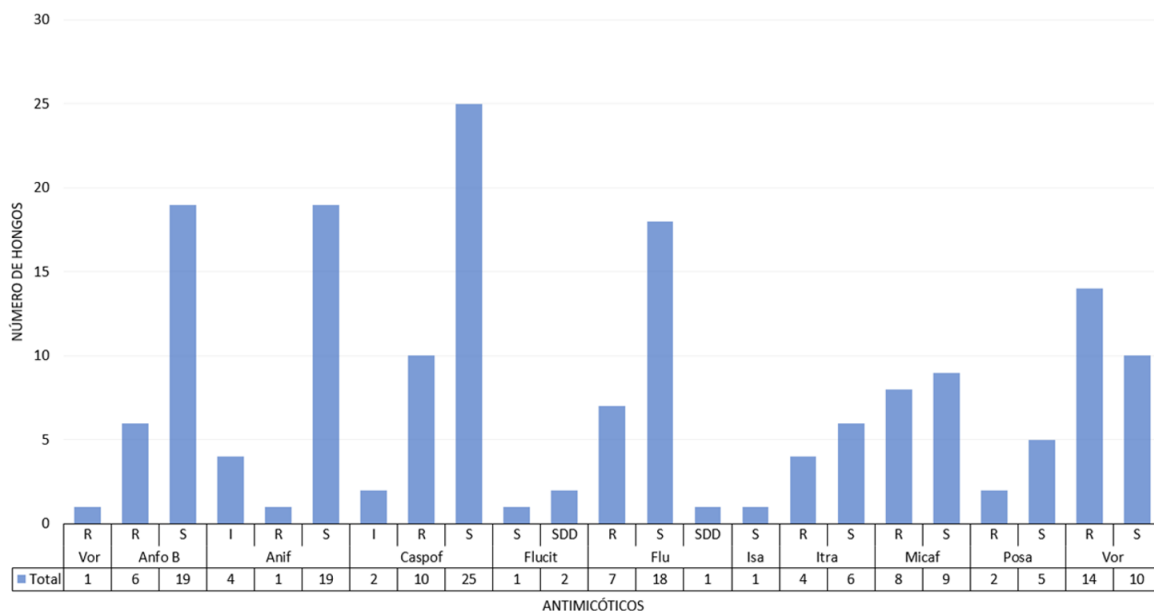


Figura 11. Hongos con susceptibilidad a los diferentes antimicóticos encontrados en esta revisión sistemática. Vor (Voriconazol) AnfoB (Anfotericina B) Anif (Anidaloquíngina) Flucit (Flucitosina) Flu (fluconazol) Isa (Isavuconazol) Itra (Itraconazol) Micf (Micafúngina) Posa (Posaconazol)

En la Figura 11, se puede observar que las especies micóticas examinadas en el documento exhiben diferentes niveles de susceptibilidad a los antimicóticos evaluados. Se logró determinar que un 19 (76%) de estas cepas fueron sensibles a la Anfotericina B y 6 (24%) fueron resistentes a este medicamento. Con relación a las equinocandinas se encontró que 53 (67,95) fueron sensibles, 6 (7,7%) y 19 (24,4%) fueron resistentes. Para la flucitosina se halló 1 (33,3%) sensibles y 2 (66,7%) SDD. Para los azoles se logró establecer 40 (58%) fueron sensibles, SDD fue 1(1,4%) y 28 (40,6%) fueron resistentes. La susceptibilidad a la flucitosina y el fluconazol de algunas cepas de hongos varía en función de la dosis administrada, lo que implica que su efectividad depende de la cantidad de fármaco

suministrado. Esto sugiere que, para lograr una respuesta adecuada en el control de las infecciones micóticas causadas por estas especies, es necesario ajustar cuidadosamente la dosis de estos antimicóticos. Además, resaltan la importancia de realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para determinar la respuesta de los microorganismos a los antimicóticos, lo que permitiría optimizar la terapia y mejorar los resultados clínicos en el tratamiento de estas infecciones.

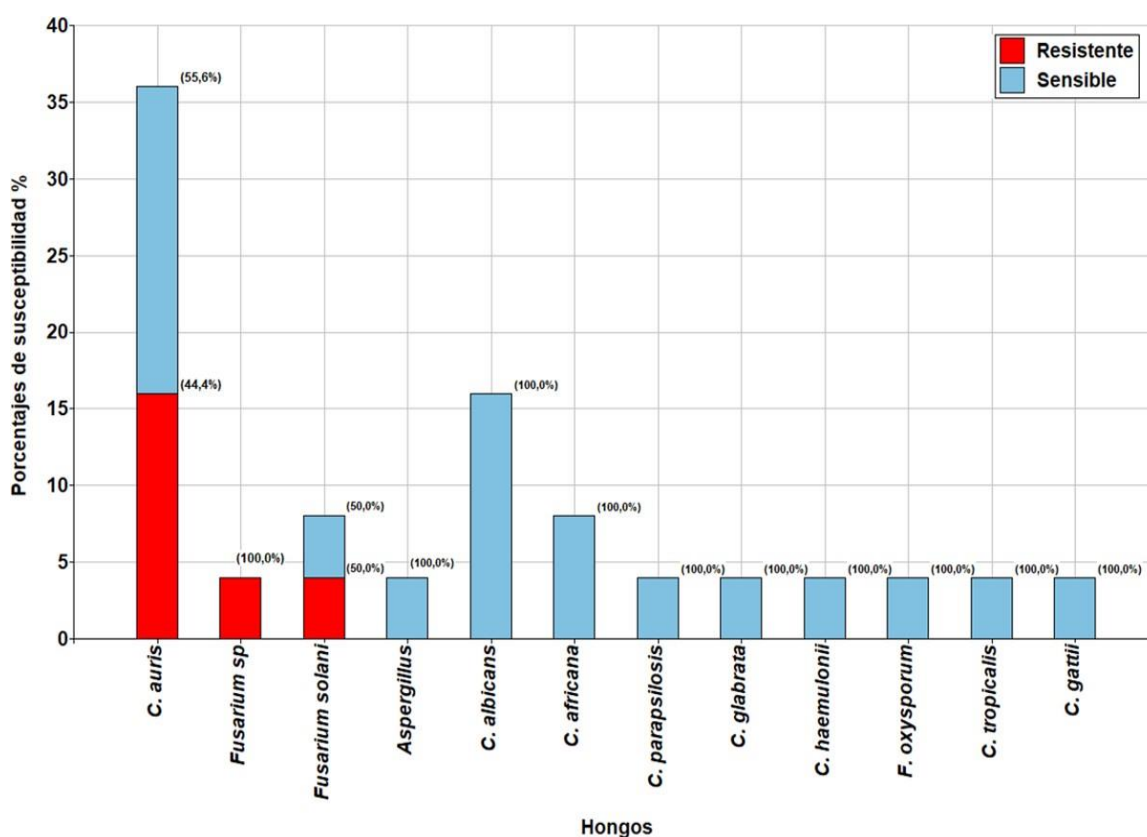


Figura 12. Susceptibilidad a Anfotericina B de los hongos analizados en esta revisión sistemática.

En la figura 12 se puede observar el patrón de resistencia de las diferentes cepas de hongos estudiadas. *C. auris* presenta una resistencia del 16%, seguida de *F. solani* y *Fusarium* sp con 4%, las demás cepas de hongos fueron sensibles a este medicamento [29]. Queda en evidencia que Anfotericina B es un antimicótico que puede ser utilizado para la mayoría de especies de hongos estudiadas en esta revisión, como *C. albicans*, *C. africana*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. haemulonii*, *C. tropicalis*, *C. gatii*; a su vez presenta sensibilidad frente a algunas cepas de *F. solani* y *F. oxysporum* y frente a especies del género *Aspergillus*.

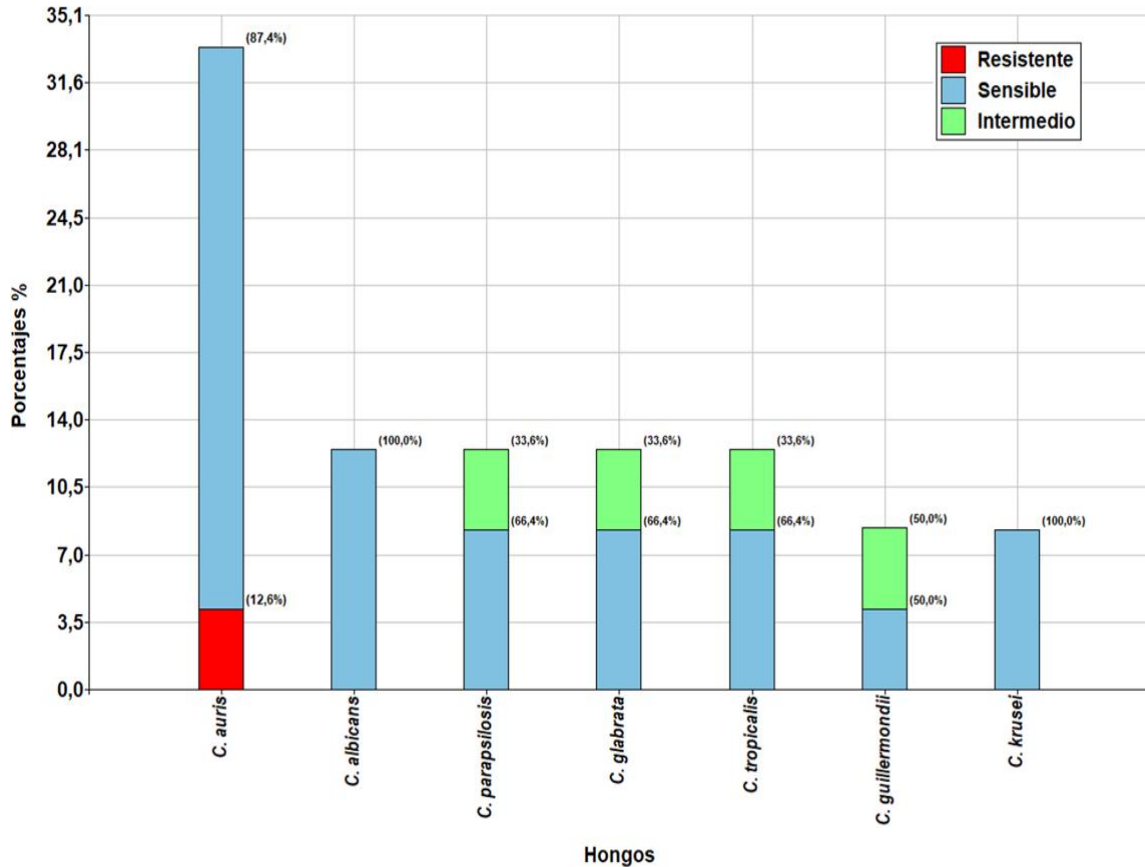


Figura 13. Susceptibilidad a Anidalfungina de los hongos analizados en esta revisión sistemática.

La Figura 13 muestra el tipo de susceptibilidad de los distintos agentes etiológicos estudiados frente a la actividad de la Anidulafungina, se puede evidenciar que la mayoría de las cepas estudiadas fueron sensibles (S) a este fármaco, especialmente a cepas de *C. albicans* y *C. krusei*, además se puede observar que es de sensibilidad intermedio(I) para especies de *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. guilliermondii*, sin embargo, también se evidencia que estas mismas especies poseen un porcentaje de sensibilidad dosis dependiente(SDD) [29]. Finalmente se pone en evidencia un leve porcentaje de resistencia(R) por parte de la especie *C. krusei* frente a la actividad este antimicótico.

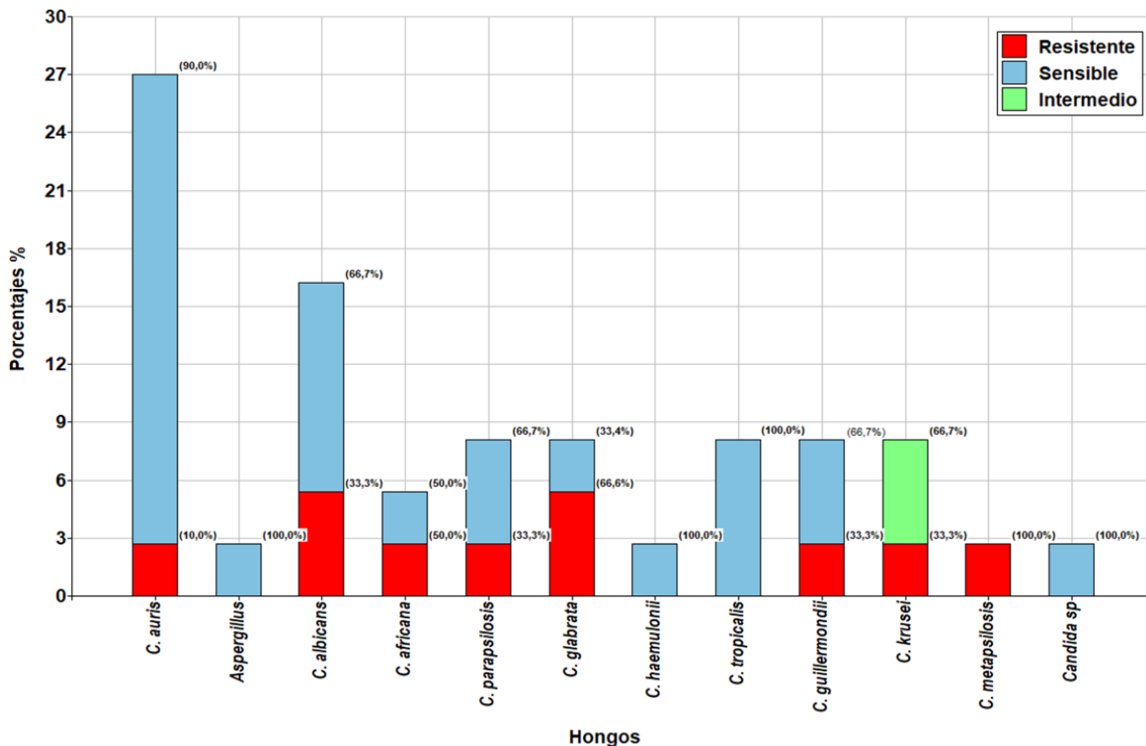


Figura 14. Susceptibilidad a Caspofungina de los hongos analizados en esta revisión sistemática.

La figura 14 muestra la susceptibilidad de las diferentes especies frente a la actividad de la Caspofungina, se observa que las especies del género *Aspergillus*, *C. haemulonii*, *C. tropicalis* y *Cándida sp* son sensible (S) a este antimicótico, algunas cepas de *C. auris*, *C. albicans*, *C. africana*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *C. metapsilosis* se clasifican como resistentes (R) y sólo se encontraron algunas cepas de *C. krusei* sensible dosis dependiente (SDD).

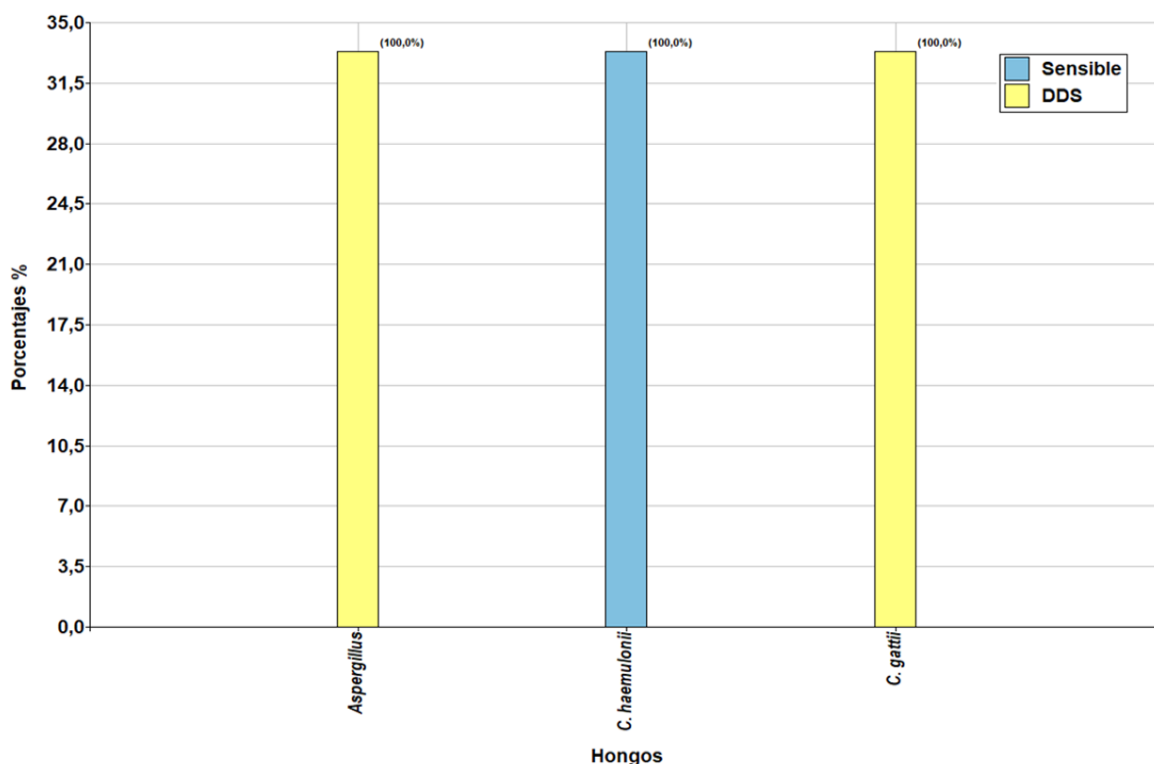


Figura 15. Susceptibilidad a Flucitosina de los hongos analizados en esta revisión sistemática.

La figura 15 demuestra el tipo de susceptibilidad de la Flucitosina encontrada en este estudio, se evidencia claramente que las especies del género *Aspergillus* y el género *Cryptococcus gattii* son completamente sensible dosis dependiente (DDS), mientras que especies del género *Cándida* en particular *C. haemulonii* son en su totalidad sensibles a este antimicótico.

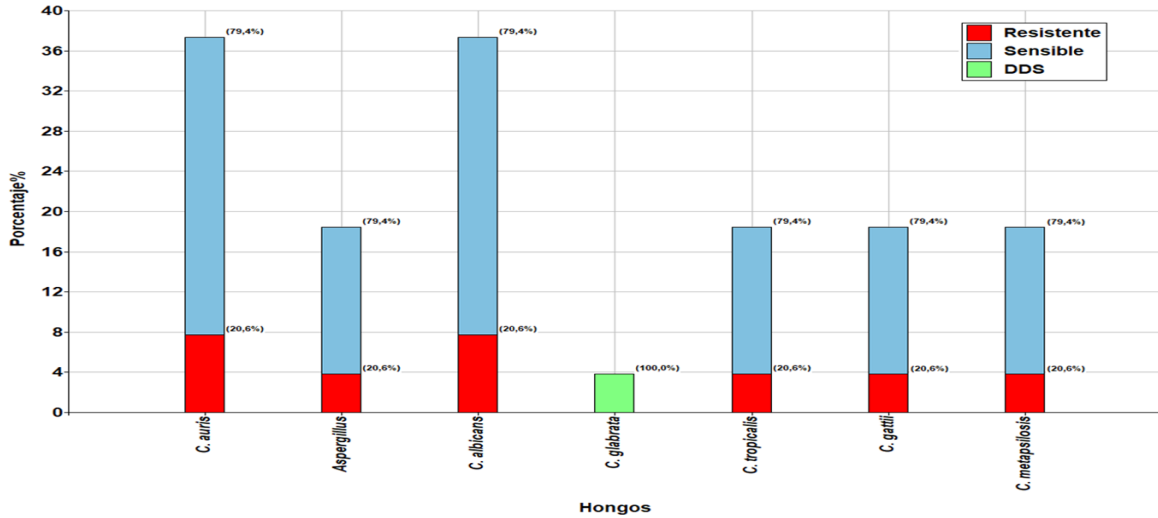


Figura 16. Susceptibilidad a Fluconazol de los hongos analizados en esta revisión sistemática.

Se puede concluir de la Figura 16 que, la mayoría de las especies estudiadas son sensibles a la actividad del Fluconazol, sin embargo, algunas cepas de *C. auris* (8%), *C. albicans* (8%), *C. tropicalis* (4%), al igual que *Aspergillus*, *Cryptococcus gattii*, y *C. metapsilosis* fueron resistentes. Las cepas de *C. glabrata* se consideraron sensibles dosis dependiente.

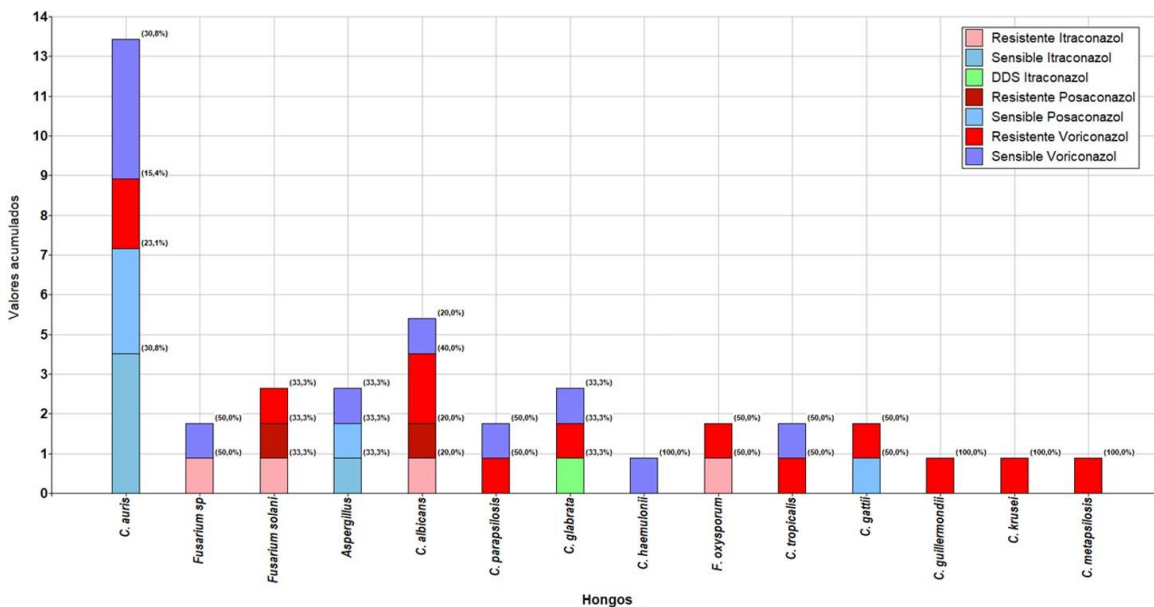


Figura 17. Susceptibilidad a Itraconazol, Posaconazol y Voriconazol de los hongos analizados en esta revisión sistemática.

Con relación a este grupo de azoles se encontraron resistentes al acción al itraconazol algunas cepas de *Fusarium* como *F. solani*, y *F. oxysporum* además de cepas de *C. albicans*. Se consideraron sensibles algunas cepas de *C. auris* y *Aspergillus*, y *C. glabrata* se encontró sensible dosis dependiente frente a la actividad de Itraconazol. Para el posaconazol se determinó que *C. auris*, *Aspergillus* y *C. gatti* son sensibles, mientras algunas cepas de *Fusarium* y *C. albicans* fueron resistentes. Finalmente se muestran los resultados de susceptibilidad frente a Voriconazol, se evidencia algunas de las cepas de *C. auris*, *C. albicans*, *C. guillermondi*, *C. krusei* y *C. metapsilosis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* fueron resistentes, al igual que algunas cepas de *F. solani* y *F. oxysporum* [30]. En menor cantidad se identificaron cepas de especies de *Candida* sensibles a este antimicótico tales como: *C. auris*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. haemulonii* y *C. tropicalis*, además se identificaron otras cepas sensibles de los hongos *Fusarium* y *Aspergillus*.

5. CONCLUSIONES

Con relación a la resistencia de los antifúngicos es necesario lograr una precisa y rápida identificación de los agentes etiológicos, como también tomar medidas de control de ambientes y superficies para evitar la propagación de estos patógenos, así como promover el control de antifúngicos en los establecimientos de salud.

Las cepas de hongos multirresistentes a los antimicóticos como *Cándida auris*, se considera un grave problema de salud pública, es responsables de brotes e infecciones inter e intrahospitalarias difíciles de tratar, especialmente en pacientes con algún grado de inmunosupresión. Estos patógenos tienen un alto potencial de diseminación, múltiples perfiles de farmacorresistencia y altas tasas de mortalidad,

Cándida auris puede exhibir susceptibilidad reducida a otros antifúngicos triazólicos, incluidos voriconazol, posaconazol, itraconazol e isavuconazol, esto es preocupante, dado que los azoles son un pilar en el tratamiento de infecciones por *Cándida* y acceso a antifúngicos distintos del fluconazol suele faltar en los países de recursos limitados.

La preocupación por la resistencia a los azoles y la anfotericina B ha llevado a la recomendación del uso de equinocandinas como terapia de primera línea en espera de pruebas de susceptibilidad. Sin embargo, aislamientos de *C. auris* ha demostrado una susceptibilidad reducida a uno o más fármacos de la clase de equinocandinas.

En los últimos años, ha habido numerosos informes de infecciones fúngicas emergentes, muchas de las cuales pueden ser difíciles de diagnosticar y tratar y están asociadas con

una morbilidad y mortalidad muy altas en poblaciones de pacientes en riesgo. Los médicos y los laboratorios de microbiología clínica deben permanecer atentos a estas infecciones fúngicas emergentes, así como al desarrollo de resistencia antifúngica, que puede ocurrir tanto en patógenos bien conocidos como en especies fúngicas recientemente descritas. Además, también se debe considerar la emergencia de coinfecciones fúngicas con otros microorganismos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] ACOSTA, Daniela Galvis, *et al.* Prevalencia de infecciones fúngicas en centros hospitalarios de Montería-Córdoba, Colombia. En: Revista Cubana de Higiene y Epidemiología, tomo 57, 2021.
- [2] ZVEZDANOVA, Margarita Estreya Nikolaeva. Identificación de hongos filamento-sos y levaduras de interés clínico mediante espectrometría de masas MALDI-TOF. 2022.
- [3] GUERRERO, Gaitán A Barcia. Infecciones fúngicas de afectación cutánea y superficial. En: Dominio de las Ciencias, tomo 8, N° 3, 2022, pág. 26.
- [4] CASTAÑO, Verónica J Tangarife; MUÑOZ, Sindy V Flórez y ARANGO, Ana Cecilia Mesa. Diagnóstico micológico: de los métodos convencionales a los moleculares. En: Medicina & Laboratorio, tomo 21, N° 5, 2015, págs. 211–242.
- [5] DÍAZ MARTÍNEZ, Laura Camila y MARTÍNEZ PINILLA, Nataly Viviana. Características sociales, demográficas y tendencia de las atenciones prestadas por dermatomicosis en Colombia entre 2010-2019 (SISPRO). 2022.
- [6] MOHER, David, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 2015, vol. 4, no 1, p. 1-9.
- [7] DIRIENZO, J. A., *et al.* InfoStat versión 2018. Centro de Transferencia InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>, 2020.
- [8] ZAPATA GONZÁLEZ, Franchezca y CARDONA CASTRO, Nora. Lo que debemos saber sobre los métodos de sensibilidad a los antifúngicos. En: CES Medicina, tomo 26, N° 1, 2012, págs. 71–83.
- [9] ESCANDÓN, Patricia, *et al.* Molecular epidemiology of *Candida auris* in Colombia reveals a highly related, countrywide colonization with regional patterns in

- amphotericin B resistance. En: *Clinical Infectious Diseases*, tomo 68, N° 1, 2019, págs. 15–21
- [10] RODRÍGUEZ-LEGUIZAMÓN, Giovanni, *et al.* Robust, Comprehensive Molecular, and Phenotypical Characterisation of Atypical *Candida albicans* Clinical Isolates From Bogotá, Colombia. En: *Frontiers in cellular and infection microbiology*, tomo 10, 2020, pág. 571147
- [11] ALEMÀN ALMANZA, Tania Margarita, *et al.* Determinación de la sensibilidad antifúngica en aislamientos clínicos de *Candida auris* asociados a procesos invasivos y de colonización recuperados en Cartagena, Colombia. 2018.
- [12] MÉNDEZ, Carmen Castro; SÁNCHEZ, Estefanía García y MARTÍN-MAZUELOS, Estrella. Actualización de los métodos de estudio de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos. En: *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, tomo 37, 2019, págs. 32–39.
- [13] CEBALLOS-GARZON, Andrés, *et al.* Head-to-head comparison of CLSI, EUCAST, Etest and VITEK® 2 results for *Candida auris* susceptibility testing. En: *International Journal of Antimicrobial Agents*, tomo 59, N° 4, 2022, pág. 106558.
- [14] DANNAOUI, Eric y ESPINEL-INGROFF, Ana. Antifungal susceptibility testing by concentration gradient strip etest method for fungal isolates: a review. En: *Journal of Fungi*, tomo 5, N° 4, 2019, pág. 108.
- [15] BERRIO, I., Maldonado N. De Bedout C. Arango K. Cano L.E. Valencia Y. Jiménez-Ortigosa C. Perlin D.S. Gómez B.L. Robledo C. Robledo J. Comparative study of *Candida* spp. isolates: Identification and echinocandin susceptibility in isolates obtained from blood cultures in 15 hospitals in Medellín, Colombia. En: *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, tomo 13, 2018, págs. 254–260.
- [16] CÓRDOBA, Susana, *et al.* Utilidad del panel Sensititre YeastOne® para detectar especies de *Candida* resistentes a los antifúngicos. En: *Revista argentina de microbiología*, tomo 54, N° 1, 2022, págs. 1–10.

- [17] DE MICROBIOLOGÍA, Asociación Argentina. Asociación Argentina de Microbiología Buenos Aires, Argentina. En: Revista Argentina de Microbiología, tomo 38, N^o 4, 2006, págs. 206–208.
- [18] RUIZ-CAMPS, Isabel y CUENCA-ESTRELLA, Manuel. Antifúngicos para uso sistémico. En: Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, tomo 27, N^o 6, 2019, págs. 353–362.
- [19] PEREA, José Ramón Azanza. Anfotericina B liposomal: farmacología clínica, farmacocinética y farmacodinamia. En: Revista Iberoamericana de Micología, tomo 38, N^o 2, 2021, págs. 52–55.
- [20] DE LA ESPRLELLA, Alixandra, *et al.* Disseminated fusariosis in children: Report of two cases in girls with leukemia. En: Current Medical Mycology, tomo 8, N^o 1, 2022, págs. 39–43.
- [21] FIRACATIVE, Carolina y ESCANDÓN, Patricia. Antifungal susceptibility of clinical *Cryptococcus gattii* isolates from Colombia varies among molecular types. En: Medical Mycology, tomo 59, N^o 11, 2021, págs. 1122–1125.
- [22] GREGORÍ VALDÉS, Bárbara Susana. Estructura y actividad de los antifúngicos. En: Revista Cubana de Farmacia, tomo 39, N^o 2, 2005, págs. 1–1
- [23] KORDALEWSKA, Milena, *et al.* Understanding echinocandin resistance in the emerging pathogen *Candida auris*. En: Antimicrobial agents and chemotherapy, tomo 62, N^o 6, 2018, págs. e00238–18.
- [24] CORTÉS, Jorge A y RUSSI, July A. Equinocandinas. En: Revista chilena de infectología, tomo 28, N^o 6, 2011, págs. 529–536.
- [25] WIEDERHOLD, Nathan P. Antifungal Susceptibility of Yeasts and Filamentous Fungi by CLSI Broth Microdilution Testing. *En Antifungal Drug Resistance: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer US, 2023. p. 3-16.

- [26] DUDIUK, Catiana, *et al.* Antifungal activity and killing kinetics of anidulafungin, caspofungin and amphotericin B against *Candida auris*. En: Journal of Antimicrobial Chemotherapy, tomo 74, N^o 8, 2019, págs. 2295–2302.
- [27] NOCUA-BÁEZ, Laura Cristina, *et al.* Azoles de antes y ahora: una revisión. En: Revista chilena de infectología, tomo 37, N^o 3, 2020, págs. 219–230.
- [28] RODLOFF, Arne, *et al.* Susceptible, intermediate, and resistant—the intensity of antibiotic action. En: Deutsches Ärzteblatt International, tomo 105, N^o 39, 2008, pág. 657.
- [29] ROSA, Priscila Dallé da, *et al.* Epidemiological aspects and characterization of the resistance profile of *Fusarium* spp. in patients with invasive fusariosis. En: Journal of Medical Microbiology, tomo 68, N^o 10, 2019, págs. 1489–1496.
- [30] ALVARADO-SOCARRAS, Jorge L, *et al.* A cluster of neonatal infections caused by *Candida auris* at a large referral center in Colombia. En: Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, tomo 10, N^o 5, 2021, págs. 549–555.
- [31] RAMÍREZ, Isabel; HIDRÓN, Alicia y CARDONA, Ricardo. Successful treatment of pulmonary invasive fungal infection by *Penicillium non-marneffeii* in lymphoblastic lymphoma: case report and literature review. En: Clinical case reports, tomo 6, N^o 6, 2018, pág. 1153.
- [32] CEBALLOS-GARZON, Andres, *et al.* CRISPR-Cas9 approach confirms Calcineurin-responsive zinc finger 1 (Crz1) transcription factor as a promising therapeutic target in echinocandin-resistant *Candida glabrata*. En: Plos one, tomo 17, N^o 3, 2022, pág. e0265777.
- [33] ESCANDÓN, Patricia, *et al.* Laboratory-based surveillance of *Candida auris* in Colombia, 2016–2020. En: Mycoses, tomo 65, N^o 2, 2022, págs. 222–225.
- [34] CORTÉS, Jorge Alberto, *et al.* Risk factors for mortality in Colombian patients with candidemia. En: Journal of Fungi, tomo 7, N^o 6, 2021, pág. 442.

- [35] DUQUE, C.M., Sanchez D.M. Gaviria A. Acosta A.V. Gómez B. Gómez O.M. Giraldo A.R. Hernandez O. Characterization of *Candida* spp isolated from urine cultures of Medellín. En: Infectio, tomo 24, N° 4, 2020, págs. 217–223.
- [36] CEBALLOS-GARZON, Andrés, *et al.* Persistence of clonal azole-resistant isolates of *Candida albicans* from a patient with chronic mucocutaneous candidiasis in Colombia. En: Journal of Global Infectious Diseases, tomo 12, N° 1, 2020, pág. 16.
- [37] LE PAPE, Patrice, *et al.* First case of *Aspergillus caelatus* airway colonization in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease patient. En: International Journal of Infectious Diseases, tomo 81, 2019, págs. 85–90.
- [38] BERRIO, Indira, *et al.* Comparative study of *Candida* spp. isolates: Identification and echinocandin susceptibility in isolates obtained from blood cultures in 15 hospitals in Medellín, Colombia. En: Journal of Global Antimicrobial Resistance, tomo 13, 2018, págs. 254–260.
- [39] PARRA-GIRALDO, Claudia M, *et al.* First report of sporadic cases of *Candida auris* in Colombia. En: International Journal of Infectious Diseases, tomo 69, 2018, págs. 63–67.
- [40] CEBALLOS-GARZÓN, Andrés, *et al.* Comparison between MALDI-TOF MS and MicroScan in the identification of emerging and multidrug resistant yeasts in a fourth-level hospital in Bogotá, Colombia. En: BMC microbiology, tomo 19, 2019, págs. 1–10.

ANEXOS- MATRIZ ARTICULOS

Anexo, Artículo 1

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
1. Comparación directa de los resultados de CLSI, EUCAST, Etest y VITEK@2 para las pruebas de susceptibilidad de Cándida auris	Andrés Ceballos-Garzón a b,Guillermo García-Effron c,Susana Córdoba d,José Y. Rodríguez e,Carlos Álvarez-Moreno f,Patrice Le Pape,Claudia Marcela Parra-Giraldo b,Soraya Morales-López/2022/ Science Direct/ Colombia	Evaluar la correlación de los resultados de la prueba de susceptibilidad antifúngica (AST) para C. auris obtenidos por los dos sistemas comerciales E Test y VITEK@2 y el método de referencia de microdilución siguiendo las pautas CLSI y EUCAST.	Se recolectó un total de 31 aislamientos clínicos de C. auris de pacientes individuales en cinco hospitales de atención terciaria en Colombia entre 2015 y 2018. La colección de aislamientos incluyó cepas aisladas en diferentes ciudades de Colombia, incluidos los primeros aislamientos de C. auris informados de un brote en el norte y centro del país.	Los resultados obtenidos son relevantes y ponen de manifiesto el fracaso de un método de prueba de susceptibilidad convencional de uso habitual en el ámbito hospitalario en comparación con el método de referencia. Demuestra la posibilidad de identificar erróneamente la resistencia antifúngica de C. auris en los laboratorios de microbiología de rutina, destacando que la susceptibilidad de C. auris a FLC y AMB debe interpretarse con cuidado si se usa VITEK@2 para guiar las decisiones terapéuticas.

Anexo, Artículo 2

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
2.Fusariosis diseminada en niños: Reporte de dos casos en niñas con leucemia	Alixandra de la Espriella, Andrea Restrepo, Mónica Trujillo, Karen Arango/ 2021/Pubmed /Medellín, Antioquia, Colombia	Reporte de un caso/ Es importante considerar e identificar la fusariosis diseminada en pacientes de alto riesgo que presentar neutropenia profunda y prolongada y fiebre persistente que no resolver después de antibióticos de amplio espectro para iniciar la terapia antimicótica de manera oportuna.	Hemocultivos y muestras de lesiones cutáneas.	La fusariosis es una enfermedad con alta mortalidad, principalmente en pacientes de alto riesgo. El reconocimiento temprano de esta entidad a través de la confirmación de los signos y síntomas de los pacientes por métodos de laboratorio es fundamental para el establecimiento de una terapia antifúngica adecuada y oportuna. Los dos casos informados en este manuscrito fueron un gran desafío de tratamiento para los investigadores; sin embargo, se lograron los objetivos y los pacientes sobrevivieron. El reporte de estos casos puede ayudar a aportar conocimiento a la comunidad médica.

Anexo, Artículo 3

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
3.El enfoque CRISPR-Cas9 confirma que el factor de transcripción del dedo de zinc 1 (Crz1) sensible a la calcineurina es un objetivo terapéutico prometedor en pacientes resistentes a las equinocandinas. Cándida glabrata	Andrés Ceballos Garzón.Elvira Román, Jesús Pla, Fabrice Pagniez,Daniela Amado,Carlos J. Alméciga-Díaz,, Patrice Le Papé, Claudia M. Parra-giraldo/2022/Pubmed/Bogotá, DC, Colombia	analizar el papel del factor de transcripción en la susceptibilidad a las equinocandinas, la tolerancia al estrés, la formación de biopelículas y la patogenicidad en animales no vertebrados (Galleria mellonella) y modelos vertebrados (ratones) de candidiasis.	cultivos de sangre y orina	En resumen, el uso de CRISPR-Cas9 nos permitió generar y evaluar fenotípicamente mutantes de equinocandinas resistentes C. glabrata aislamientos y demostrar su papel crucial in vitro susceptibilidad a las equinocandinas, tolerancia al estrés, formación de biopelículas y virulencia. En este sentido, nuestros resultados sugieren fuertemente que los inhibidores de Crz1 podrían tener un papel importante en el desarrollo de nuevos fármacos terapéuticos para combatir infecciones fúngicas, considerando el aumento del fenómeno de resistencia y el bajo número de fármacos antifúngicos disponibles.

Anexo, Artículo 4

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
7. Vigilancia de laboratorio de <i>Cándida auris</i> en Colombia, 2016-2020	Patricia Escandón, Diego H Cáceres, diana lizarazo, Shawn R Lockhart, Meghan Lyman, carolina duarte 1/2022/ PubMed/ Colombia	Este informe resume los hallazgos de esta vigilancia de laboratorio desde marzo de 2016 hasta diciembre de 2020.	Se identificaron un total de 1720 casos de <i>C. auris</i> , incluidos 393 (23%) casos de colonización y 1327 (77%) casos clínicos. Se notificaron casos en 20 de 32 (62%) departamentos de Colombia e involucraron hospitales de 33 ciudades. La mediana de edad de los pacientes fue de 34 años; 317 (18%) casos fueron menores de 16 años, el 54% fueron varones. El número máximo de casos se observó en 2019 (n = 541). En 2020, 379 (94 %) de 404 casos notificados fueron casos clínicos, incluidas 225 infecciones del torrente sanguíneo (BSI) y 154 no BSI. Entre los 404 casos notificados en 2020, se notificó COVID-19 grave en 122 (30%).	La susceptibilidad antifúngica se probó en 379 aislamientos. Utilizando los puntos de corte tentativos de los CDC para la resistencia, el 35 % de los aislamientos fueron resistentes a fluconazol, el 33 % fueron resistentes a la anfotericina B y el 0,3 % de los aislamientos fueron resistentes a la anidulafungina, el 12 % fueron resistentes a múltiples fármacos. Durante cinco años de vigilancia, observamos un aumento en el número y distribución geográfica de casos clínicos y un aumento en la resistencia a fluconazol. Estas observaciones enfatizan la necesidad de mejores medidas para mitigar la propagación.

Anexo, Artículo 5

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
10. Susceptibilidad antifúngica de clínica <i>Cryptococcus gattii</i> aislados de Colombia varía entre los tipos moleculares	Carolina Firacativa y Patricia Escandón/2021/ /Bogotá, Colombia	el objetivo de este estudio fue determinar si 42 aislados clínicos colombianos, VGI, VGII y VGIII, difieren en la susceptibilidad a los antifúngicos de uso común, utilizando placas Sensititre.	Los aislamientos de <i>C. gattii</i> estudiados, que fueron recuperados de 42 pacientes de 15 estados colombianos entre 1997 y 2019, forman parte de la colección de cepas reunidas como parte del Programa Nacional de Vigilancia de Criptococo y criptococosis liderado por el Instituto Nacional de Salud, en Colombia. La mayoría de los aislamientos (88,1%) se recuperaron de pacientes sin factor de riesgo para criptococosis. Solo dos pacientes eran VIH positivos y un paciente cada uno presentaba diabetes, artritis y desnutrición.	Este estudio respalda la importancia de examinar la susceptibilidad o resistencia reducida a los fármacos de los aislados criptocócicos cuando se trata la criptococosis, y de establecer los tipos moleculares de los aislados. La determinación de la CIM es fundamental, con especial atención a la actividad in vitro de fluconazol. Este es un medicamento con uso a largo plazo que se prescribe en la estrategia de tres partes de inducción, consolidación y mantenimiento, por lo que es probable la aparición de resistencia a fluconazol. También debe evaluarse la susceptibilidad reducida a itraconazol, voriconazol y posaconazol, ya que estos azoles son terapias de consolidación de rescate cuando no se dispone de fluconazol.

Anexo, Artículo 6

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
14. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes colombianos con candidemia	Jorge Alberto Cortés, Anita María Montañez, Ana María Gómez, Ángela Pescador, Beatriz Ariza, fernando rosso/2021/ Hinari/ Colombia	El objetivo del estudio fue describir la microbiología y el perfil de susceptibilidad de la candidemia e identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en Colombia.	Se siguió una cohorte de pacientes durante 30 días entre 2008 y 2010. La identificación microbiológica y las evaluaciones de susceptibilidad se realizaron en un centro de referencia. Se evaluaron variables demográficas, clínicas y de tratamiento por sus asociaciones con la mortalidad. Se utilizó un análisis de regresión de supervivencia paramétrico para identificar los factores de riesgo asociados con la mortalidad. Se identificaron un total de 109 pacientes con candidemia en cuatro hospitales de Colombia, con una mediana de edad de 30 años.	<i>C. parapsilosis</i> fue el microorganismo identificado con mayor frecuencia (38,5%); la susceptibilidad de todos los aislados fue alta a fluconazol y anidulafungina, a excepción de los aislados de <i>C. glabrata</i> . La mortalidad global fue del 35,7 % y los factores de riesgo asociados con la mortalidad incluyeron la falta de tratamiento antimicótico (HR 5,5, IC 95 % 3,6–11,4), cáncer (HR 3,9, IC 95 % 2,3–8,0), diabetes (HR 2,5, 95 % IC 1,03–6,4) y edad (HR 1,13 por cada 10 años, 95% IC 1,02–1,24). La extracción del catéter se asoció con una tasa de mortalidad baja (HR 0,06, IC del 95 % 0,00–0,49).

Anexo, Artículo 7

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	de	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
7.Un grupo de infecciones neonatales causadas por Cándida auris en un Gran Centro de Referencia en Colombia	Jorge L. Alvarado-Socarras, José A. Vargas-Soler, I. Carlos Franco Paredes, Katty Carolina Villegas-Lamus, Juan Pablo Rojas-Torres, y Alfonso J. Rodríguez-Morales/2021/Pereira, Colombia,	de	Identificar correctamente este patógeno fúngico, su espectro clínico de la enfermedad, las recomendaciones para la terapia antifúngica empírica	Casos de 8 pacientes recién nacidos y lactantes que fueron atendidos en un gran centro de referencia en Colombia y que desarrollaron infecciones invasivas causadas por <i>C. haemulonii</i> y <i>C. auris</i> .	<i>C. Auris</i> es una infección fúngica emergente en muchas poblaciones y diferentes grupos de edad, que requiere más investigación. [17]. La aparición y significado clínico de este patógeno fúngico se debe a los antibióticos de amplio espectro, las características de este patógeno, la alta resistencia a los fármacos antifúngicos y la transmisión horizontal entre pacientes, lo que genera brotes nosocomiales y una alta mortalidad asociada. Las UCIN se consideran de alto riesgo para la aparición de <i>C. Auris</i> brotes, posiblemente relacionados con la enfermedad subyacente del paciente, como una cardiopatía congénita [23], prácticas de cuidados intensivos y exposición a antimicrobianos.

Anexo Artículo 8

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	de	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
8. Aspectos epidemiológicos y caracterización del perfil de resistencia de Fusarium spp en pacientes con fusariosis invasiva	Mauricio ramirez castrillon, Rafael borges, Valerio aquino, Alexandre meneghello, Luciana zubarán/ Scopus/Colombia	de	Se revisaron todas las Investigar la epidemiología, características clínicas y sensibilidad antifúngica de los aislados de <i>Fusarium</i> en pacientes con fusariosis invasora.	Se realizaron pruebas de susceptibilidad antifúngica de los aislados mediante microdilución en caldo. Realizadas en 27 pacientes ingresados en un hospital entre enero de 2008 y junio	La neoplasia hematológica fue la afección subyacente predominante con una incidencia de fusariosis invasora de 14.8 casos por 1000 pacientes con leucemia linfocítica aguda y 13.1 casos por 1000 pacientes con leucemia mieloide aguda. El complejo de especies <i>Fusarium Solani</i> fue el grupo de agentes más frecuentes, seguido del complejo <i>Fusarium oxysporum</i> . El voriconazol mostró mejor actividad contra <i>Fusarium</i> , seguido de la anfotericina B. El itraconazol mostró valores elevados de concentración inhibitoria mínima, lo que indica resistencia in vitro. Los aislados clínicos de <i>Fusarium solani</i> fueron significativamente $P < 0,05$ más resistentes a la anfotericina B y al voriconazol que los aislados del <i>Fusarium oxysporum</i>

Anexo, Artículo 9

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	de	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
----------------------------	--	-----------	----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

9. Caracterización molecular y fenotípica robusta y completa de atípicos Candida albicans Aislamientos Clínicos De Bogotá, Colombia	Giovanni Rodríguez-Leguizamón, Andrés Ceballos-Garzón, Carlos F. Suarez, Manuel A. Patarroyo-Claudia M. Parra-Giraldo/Scopus / Colombia	Se determinaron los perfiles de susceptibilidad y se utilizó MLST para la caracterización molecular. Evaluar la capacidad patogénica de los aislamientos atípicos en el Galleria mellonella modelo	Estas cepas fueron recolectadas de hospitales de tercer nivel en Bogotá, Colombia, y luego caracterizado por EM fenotípica y MALDI-TOF utilizando el protocolo Bruker Daltonics	Se concluyó que la mayoría de los aislamientos atípicos pertenecían a C. albicans especies y representaron nuevos DST, o entraron dentro de los DST informados en regiones geográficas distantes. Los aislamientos se diferenciaron claramente de. africana con respecto a los marcadores individuales y la concatenación, a excepción de los aislamientos que tienen ST 2 en el SYA1 gen y ST 7 en el ACC1 gen compartido por aislamientos del clado 13 al que c. africana pertenece
--	---	--	---	---

Anexo, Artículo 10

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
10. Caracterización de Candida spp. aisladas a partir de urocultivos en la ciudad de Medellín	Clara. Duque, Diana Marcela Sanchez, Angela Gaviria, Alexandra Vallejo Acosta, Beatriz Gómez Oscar Mauricio Gómez, Alvaro Rua Giraldo, Orville Hernandez/ Scopus/ Colombia	Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Mediante un muestreo no probabilístico a conveniencia Para estimar la frecuencia de las especies y observar los patrones de sensibilidad, se realizó la identificación fenotípica y su perfil de sensibilidad con el sistema comercial Vitek 2® (BioMérieux, Inc.), adicionalmente se evaluaron mediante análisis de las secuencia y filogenética	Se recolectaron 78 aislamientos de Candida spp. provenientes de urocultivos de pacientes que consultaron en varias sedes de Dinámica IPS Medellín (Industriales, Clínica las Vegas, Clínica Bolivariana entre otros), entre enero 2016 y noviembre 2017. Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta los pacientes que tuvieron disponibilidad de información para las variables edad, sexo, uso de sonda vesical, recuento de levaduras igual o mayor a 100.000 UFC/mL, identificación fenotípica de la especie de Candida spp. aislada y su perfil de sensibilidad	los aislamientos de Candida spp. fueron más frecuentes en los urocultivos de pacientes mayores de 50 años y en población femenina. Hubo una frecuencia muy importante en las especies C.no-albicans representando el 61,5% de las cepas, C. albicans presentó un 38,5%. Todos los aislamientos de C. albicans fueron sensibles a los cuatro antimicóticos evaluados, por otra parte, las especies C.no albicans presentaron el 6,4% de resistencia a fluconazol %y el 2,6% a voriconazol. Se evidencia la importancia de incrementar la población a través de un estudio multi-institucional para generar un tamizaje más amplio de las cepas que afectan a los pacientes de la ciudad de Medellín

Anexo, Artículo 11

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra	Resultado/ Conclusiones
11. Persistencia de aislamientos clonales de Candida albicans resistentes a azoles en un paciente con candidiasis mucocutánea crónica en Colombia	Andrés Ceballos-Garzón, Luz M Wintaco-Martínez, Norida Velez ,Catalina Hernandez-Padilla, Alejandro De la Hoz, Sandra Liliana Valderrama-Beltrán, Carlos A Alvarez-Moreno,	Se evaluó la susceptibilidad a fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol, caspofungina y anfotericina B por el método de microdilución y se comprobó la capacidad patógena en el modelo de Galleria mellonella.	Se aislaron 16 cepas de C. albicans de un varón de 25 años con varias infecciones fúngicas recurrentes ingresado en el Hospital. Los aislados se recuperaron durante 4 años de diferente origen anatómico. Se tipificaron por secuenciación multilocus,	El genotipado de todos los aislados clínicos mostró la persistencia del mismo tipo de secuencia diploide (DST). Los aislados cambiaron su perfil de susceptibilidad con el tiempo, pero no hubo diferencias estadísticas significativas en cuanto a patogenicidad. Hubo un aislado clonal persistente de C. albicans (DST 918) en un paciente con CMC, mostró cambios en su perfil de susceptibilidad tras varios tratamientos

Patrice Le Pape, Juan David Ramírez, Claudia M Parra-Giraldo/Scopus/Colombia

antifúngicos adquiriendo resistencia gradual a los fármacos azoles, lo que no afectó a su patogenicidad.

Anexo, Artículo 12

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra/ métodos	Resultado/ Conclusiones
12. Actividad antifúngica y cinética de destrucción de Anidulafungina, Caspofungina y Anfotericina B contra <i>Cándida auris</i>	Dudiuk C, Berrío I, Leonardelli F, Morales S, Theill L, Macedo D, Rodríguez J, Salcedo S, Marín A, Gamarra S y García G/ 2019/Scopus/ Colombia.	Ensayo clínico aleatorizado/ objetivo establecer la cinética de muerte de Anidulafungina, Caspofungina y anfotericina B contra <i>C. Auris</i> mediante la metodología time-kill y determinar si estos antifúngicos se comportan como agentes fungicidas o fungistáticos contra esta especie.	Se estudiaron 50 cepas de <i>C. auris</i> . Se seleccionaron nueve cepas (basadas en las CIM de equinocandinas). Se estudiaron concentraciones fungicidas mínimas, in vitro y se determinaron los patrones dosis-respuesta y tiempo-muerte.	Las equinocandinas mostraron valores de MIC más bajos que la Anfotericina B (media geométrica de 0,12 y 0,94 mg/L, respectivamente). La Anidulafungina y la Caspofungina no mostraron actividad fungicida a ninguna concentración (disminuciones logarítmicas máximas en ufc/ml entre 1,34 y 2,22). Por otro lado, la Anfotericina B mostró actividad fungicida, pero a altas concentraciones (-2,00 mg/L). Además, el polieno probado fue más rápido que las equinocandinas para matar el 50 % del inóculo inicial (0,92 frente a 0,8 h, respectivamente)

Anexo. Artículo 13

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra/ métodos	Resultado/ Conclusiones
13. Comparación entre MALDI-TOF MS y MicroScan en la identificación de emergentes y levaduras multirresistentes en un hospital de cuarto nivel en Bogotá, Colombia	Ceballos A, Cortes G, Mario F, Zamora E, Cruz M, Linares Beatriz, Ariza S, Valderrama J, Garzón C, Álvarez y Parra C/2019/Scopus/Colombia.	Ensayo clínico/ objetivo Identificar las cepas clínicas utilizando los sistemas MicroScan y MALDI-TOF MS.	Se estudiaron especies críticas, que poseen patrones de susceptibilidad crítica. Las cepas clínicas se identificaron utilizando los sistemas MicroScan y MALDI-TOF MS. Los resultados discrepantes de ambos métodos se investigaron utilizando códigos de barras ITS rDNA. Finalmente, estos aislados también fueron probados para la susceptibilidad in vitro.	Este trabajo fue la primera experiencia en la implementación de la tecnología MALDI-TOF MS en Colombia. Encontramos las primeras levaduras poco comunes incluyendo <i>Cándida auris</i> y pudimos identificar <i>Trichosporon faecalis</i> . Se destaca una clara necesidad de una identificación precisa de la levadura como una técnica mucho más pertinente que la susceptibilidad perfiles, porque las levaduras más inusuales exhiben perfiles de resistencia a los pocos antifúngicos disponibles.

Anexo, Artículo 14

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra/ métodos	Resultado/ Conclusiones
14. Primer caso de colonización de vía aérea por <i>Aspergillus caelatus</i> en un paciente crónico	Le Pape P, Matos R, Ariza B, Iriarte J, Alvarado J, Robert E, Sierra C, Montañez A, Álvarez/2019	Estudio transversal/ objetivo Identificar aspergilosis alérgica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	El aislamiento se identificó a nivel de sección con base en datos macroscópicos y microscópicos. características y la secuenciación de genes se utilizó para la identificación molecular precisa. Sensibilidad antifúngica fue determinado por	El aislamiento se identificó a nivel de sección con base en datos macroscópicos y microscópicos. características y la secuenciación de genes se utilizó para la identificación molecular precisa. Sensibilidad antifúngica

Paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva	/Scopus /Colombia, Brasil	Sensititre YeastOne™ mientras que la virulencia se evaluó usando una larva de <i>Galleria mellonella</i> modelo.	fue determinado por Sensititre YeastOne™ mientras que la virulencia se evaluó usando una larva de <i>Galleria mellonella</i> modelo.
---	---------------------------	--	--

Anexo. Artículo 15

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra/ métodos	Resultado/ Conclusiones
15. Epidemiología Molecular de <i>Cándida auris</i> en Colombia revela una colonización nacional altamente relacionada con patrones regionales en la resistencia a la Anfotericina B	Escandón P, Cáceres D, Gade L, Berkow E, Rivera S, Misa R, Duarte C, Parra C, Pescador L, Villalobos N, Salcedo S, Berrío I, Varón C, Espinosa A y Beltrán M/2018/Scopus/Colombia, EEUU.	Estudio transversal/ objetivo: comprender el alcance de la contaminación en entornos de atención médica y caracterizar la epidemiología molecular de <i>C. auris</i> en Colombia.	Se tomaron muestras de pacientes, contactos de pacientes, trabajadores de la salud y el medio ambiente en 4 hospitales con reciente <i>C. auris</i> brotes. Utilizando protocolos estandarizados, se tomaron muestras de las personas en diferentes partes del cuerpo. Las salas de pacientes y procedimientos se dividieron en 4 zonas y se limpiaron las superficies con hisopos. Se realizó la secuenciación del genoma completo (WGS) y la prueba de susceptibilidad antifúngica (AFST) en todos los aislamientos.	Se concluyó que 7 de las 17 (41 %) personas examinadas con hisopos resultaron estar colonizadas. <i>Cándida auris</i> fue aislado de 37 de 322 (11%) muestras ambientales. Estos se recolectaron de una variedad de artículos en las 4 zonas. WGS y AFST revelaron que, aunque los aislamientos eran similares en todo el país, los aislamientos de la región norte eran genéticamente distintos y más resistentes a la anfotericina B (AmB) que los aislamientos del centro de Colombia. Se encontró que cuatro nuevas mutaciones no sinónimas estaban significativamente asociadas con la resistencia a AmB.

Anexo. Artículo 16

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra/ métodos	Resultado/ Conclusiones
16. Aspectos epidemiológicos y caracterización del perfil de resistencia de <i>Fusarium spp.</i> en pacientes con fusariosis invasiva.	Priscila Dallé R, Ramírez M, Borges R, Aquino V, Meneghello A y Zubaran L./2019/Scopus/Colombia, Brasil.	Estudio transversal/ objetivo: investigar la epidemiología, las características clínicas y la susceptibilidad antifúngica de <i>Fusarium</i> aislados en pacientes con fusariosis invasiva.	Se evaluaron un total de 27 pacientes ingresados en un hospital de referencia desde enero de 2008 hasta junio de 2017. Las pruebas de susceptibilidad antifúngica de los aislamientos se realizaron mediante microdilución en caldo de acuerdo con las pautas del Clinical and Laboratory Standards Institute.	La malignidad hematológica fue la afección subyacente predominante, con una incidencia de fusariosis invasiva de 14,8 casos por 1000 pacientes con leucemia linfocítica aguda y 13,1 casos por 1000 pacientes con leucemia mielocítica aguda. El <i>Fusarium solani</i> complejo de especies (FSSC) fue el grupo de agentes más frecuente, seguido por el <i>Fusarium oxysporum</i> complejo de especies (FOSC). Voriconazol mostró la mejor actividad contra <i>Fusarium</i> , seguida de la anfotericina B. El itraconazol mostró valores altos de concentración inhibitoria mínima, lo que indica <i>in vitro</i> resistencia. Los aislamientos clínicos de FSSC fueron significativamente (PAG<0.05) más resistentes a anfotericina B y voriconazol que los aislados FOSC.

Anexo. Artículo 17

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra/ métodos	Resultado/ Conclusiones
---------------------	---	---------------------------	------------------------------------	-------------------------

17. Estudio comparativo para 147 <i>Candida spp.</i> identificación y susceptibilidad a equinocandinas en aislamientos obtenidos de hemocultivos en 15 hospitales, Medellín, Colombia.	Berrio I, Maldonado N, Bedout C, Arango K, Cano L, Valencia Y, Jiménez C, Ortigosa, Perlin D, Gómez B, Robledo C y Robledo J/2019/Scopus/Colombia	Estudio transversal/ objetivo: identificación y susceptibilidad a equinocandinas en hemocultivos de pacientes hospitalizados.	Con un estudio previo que incluyó pacientes hospitalizados reclutados de 15 hospitales ubicados en el Área Metropolitana de Medellín, Colombia, durante un período de 15 meses, entre agosto de 2010 y noviembre de 2011. Los aislamientos conservados se recuperaron utilizando diferentes metodologías según sus condiciones de almacenamiento y posteriormente cultivadas en Agar dextrosa Sabouraud. Todas las levaduras se incubaron de 48 a 72 horas, a temperatura ambiente (25°C) y se confirmó su crecimiento y pureza	En este estudio, las especies más comunes fueron <i>C. albicans</i> (40,8%), seguido de <i>C. parapsilosis</i> (23,1%) y <i>C. tropicalis</i> (17,0%). Concordancia general entre los resultados de la identificación por MALDI-TOF MS e identificación molecular fue del 99,3%. Anidulafungina y caspofungina la susceptibilidad por el método de microdilución en caldo fue del 98% y 88,4%, respectivamente. Susceptibilidad a anidulafungina y caspofungina por Etest fue 93,9% y 98,6%. Acuerdo categórico entre el método de microdilución en caldo y Etest fue del 91,8 % para anidulafungina y del 89,8 % para caspofungina; con acuerdos inferiores en <i>C. parapsilosis</i> para anidulafungina (76,5%) y <i>C. glabrata</i> para caspofungina (40,0%).
---	--	---	---	--

Anexo. Artículo 18

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra/ métodos	Resultado/ Conclusiones
18. Comprensión de la resistencia a las equinocandinas en el patógeno emergente <i>Candida auris</i>.	Berrio I, Kordalewska M, Lee A, Park S, Chowdhary A, Zhao Y y Perlín /2018/Scopus/Colombia	Reporte de caso/ objetivo: Comprender la resistencia a las equinocandinas en el patógeno emergente <i>Candida auris</i> .	Un total de 106 cepas de <i>C. auris</i> , los aislamientos fueron investigados, 48 aislamientos de la Clínica General del Norte (Barranquilla, Colombia), se obtuvieron 8 aislamientos de una clínica de alta complejidad (Santa Marta, Colombia), y 10 aislamientos fueron <i>Candida auris</i> del Panel del Banco de Aislamientos de Resistencia Antimicrobiana (AR). Los aislados se cultivaron a 37 °C en agar de peptona dextrosa (YPD) con extracto de levadura. Identificación de especies de todos <i>Candida</i> aislamientos fue realizado por secuenciación de la región rDNA.	El desarrollo de resistencia a las equinocandinas se ha documentado en <i>C. auris</i> aislamientos recuperados de pacientes tratados con estos medicamentos en múltiples áreas geográficas. Esto es particularmente preocupante dada la recomendación del uso de equinocandinas como tratamiento empírico para <i>C. Auris</i> infección antes de la disponibilidad de los resultados de las pruebas de susceptibilidad específicas (29, 30). En el presente estudio, se realizó AFST de acuerdo con las pautas CLSI y cuatro aislamientos fueron reconocidos como resistentes a todas las equinocandinas probadas (ANF, CAS, MCF), ya que exhibieron CIM \geq 4 mg/l a las 24 h.

Anexo. Artículo 19

Título del artículo	Autores/año de publicación/ Base de datos/ País	Tipo de Estudio/objetivos	Descripción de la muestra/ métodos	Resultado/ Conclusiones
19. Primer reporte de casos esporádicos de <i>Candida auris</i> en Colombia.	Parra C, Valderrama S, Cortes G, Garzón J, Ariza B, Morio F, Linares M, Ceballos A, De la Hoz A, Hernández C, Álvarez C y Le Pape M/2018/Scopus/Colombia	Estudio transversal/ objetivo: Identificación por medios moleculares de <i>Candida auris</i> .	Tres casos de infección por <i>C. Auris</i> en pacientes con factores de riesgo de infección fúngica (Ingresado en la unidad de cuidados intensivos, linfoma y VIH respectivamente) y sin relación epidemiológica. Los aislados de levadura fueron recuperados de sangre, secreción ocular y lavado	<i>C. auris</i> es un ser humano emergente y oportunista multirresistente patógeno. Es necesario reforzar medidas tanto para lograr una precisa y rápida identificación, y también para evitar su diseminación, mejorando así la salud y la infección medidas de control, así como promover el control de antifúngicos en los establecimientos de salud.

ANEXOS: TABLA GENERAL DE AGENTES ETIOLOGICOS, METODO DE SUSCEPTIBILIDAD Y MIC

Referencia	Hongo	Técnica susceptibilidad	Antimicótico	Susceptibilidad mg/L
14	<i>Aspergillus</i>	Sensititre YeastOne™	Posaconazol	0,12
14	<i>Aspergillus</i>	Sensititre YeastOne™	Voriconazol	0,5
14	<i>Aspergillus</i>	Sensititre YeastOne™	Fluconazol	256
14	<i>Aspergillus</i>	Sensititre YeastOne™	Anfotericina B	4
14	<i>Aspergillus</i>	Sensititre YeastOne™	Itraconazol	0,25
14	<i>Aspergillus</i>	Sensititre YeastOne™	Caspofungina	0,12
14	<i>Aspergillus</i>	Sensititre YeastOne™	Micafungina	0,12
14	<i>Aspergillus</i>	Sensititre YeastOne™	Flucitosina	8
15	<i>C. auris</i>	Etest	Fluconazol	32
15	<i>C. auris</i>	Etest	Anfotericina B	2
15	<i>C. auris</i>	Etest	Anidulafungina	4
15	<i>C. auris</i>	Etest	Caspofungina	2
15	<i>C. auris</i>	Etest	Micafungina	4
17	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,064
17	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Caspofungina	0,25
17	<i>C. albicans</i>	Etest	Anidulafungina	0,004
17	<i>C. albicans</i>	Etest	Caspofungina	0,064
17	<i>C. parapsilosis</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	2
17	<i>C. parapsilosis</i>	Microdilución en caldo	Caspofungina	1
17	<i>C. parapsilosis</i>	Etest	Anidulafungina	3
17	<i>C. parapsilosis</i>	Etest	Caspofungina	0,5
17	<i>C. tropicalis</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,03
17	<i>C. tropicalis</i>	Microdilución en caldo	Caspofungina	0,25
17	<i>C. tropicalis</i>	Etest	Anidulafungina	0,016
17	<i>C. tropicalis</i>	Etest	Caspofungina	0,094
17	<i>C. glabrata</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,03
17	<i>C. glabrata</i>	Microdilución en caldo	Caspofungina	0,5
17	<i>C. glabrata</i>	Etest	Anidulafungina	0,008
17	<i>C. glabrata</i>	Etest	Caspofungina	0,094
17	<i>C. krusei</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,064
17	<i>C. krusei</i>	Microdilución en caldo	Caspofungina	0,5
17	<i>C. krusei</i>	Etest	Anidulafungina	0,023

Referencia	Hongo	Técnica susceptibilidad	Antimicótico	Susceptibilidad mg/L
2	<i>Fusarium solani</i>	Etest	Voriconazol	32
3	<i>Candida sp</i>	Microdilución en caldo	Caspofungina	16
3	<i>Candida sp</i>	Microdilución en caldo	Micafungina	0,5
4	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Fluconazol	64
4	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	4
4	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	4
4	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,25
4	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Caspofungina	0,38
4	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Micafungina	1
8	<i>Fusarium solani</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	32
8	<i>Fusarium solani</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	8
8	<i>Fusarium solani</i>	Microdilución en caldo	Itraconazol	32
8	<i>F. oxysporum</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	16
8	<i>F. oxysporum</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	8
8	<i>F. oxysporum</i>	Microdilución en caldo	Itraconazol	32
9	<i>C. albicans</i>	Etest	Caspofungina	32
9	<i>C. albicans</i>	Etest	Anfotericina B	0,002
9	<i>C. albicans</i>	Etest	Fluconazol	0,5
9	<i>C. albicans</i>	Etest	Caspofungina	16
9	<i>C. albicans</i>	Etest	Anfotericina B	1
9	<i>C. albicans</i>	Etest	Fluconazol	1,5
9	<i>C. africana</i>	Etest	Caspofungina	16
9	<i>C. africana</i>	Etest	Anfotericina B	0,025
9	<i>C. africana</i>	Etest	Fluconazol	0,19
9	<i>C. africana</i>	Etest	Caspofungina	0,002
9	<i>C. africana</i>	Etest	Anfotericina B	0,002
9	<i>C. africana</i>	Etest	Fluconazol	0,025
10	<i>C. albicans</i>	VITEK®2	Fluconazol	30
10	<i>C. tropicalis</i>	VITEK®2	Fluconazol	15
10	<i>C. glabrata</i>	VITEK®2	Fluconazol	8
10	<i>C. parapsilosis</i>	VITEK®2	Fluconazol	1
10	<i>C. guillemonti</i>	VITEK®2	Fluconazol	2

17	<i>C. krusei</i>	Etest	Casporfungina	0,5
17	<i>C. guillemondi</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	1
17	<i>C. guillemondi</i>	Microdilución en caldo	Casporfungina	0,5
17	<i>C. guillemondi</i>	Etest	Anidulafungina	3
17	<i>C. guillemondi</i>	Etest	Casporfungina	1
19	<i>C. auris</i>	Etest	Anidulafungina	0,12
19	<i>C. auris</i>	Etest	Casporfungina	0,47
19	<i>C. auris</i>	Etest	Micafungina	0,19
19	<i>C. auris</i>	Etest	Anfotericina B	0,75
19	<i>C. auris</i>	Etest	Fluconazol	24
19	<i>C. auris</i>	Etest	Itraconazol	0,25
19	<i>C. auris</i>	Etest	Voriconazol	0,64
19	<i>C. auris</i>	Etest	Posaconazol	0,023
19	<i>C. auris</i>	Etest	Isavuconazol	0,125
12	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,25
12	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Casporfungina	1
12	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	1
13	<i>C. auris</i>	Etest	Fluconazol	24
13	<i>C. auris</i>	Etest	Itraconazol	0,25
13	<i>C. auris</i>	Etest	Voriconazol	0,64
13	<i>C. auris</i>	Etest	Anfotericina B	0,75
13	<i>C. auris</i>	Etest	Casporfungina	0,47
13	<i>C. auris</i>	Etest	Anidulafungina	0,012
18	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,34
18	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Casporfungina	0,38
18	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Micafungina	0,2
18	<i>Fusarium sp</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	8
18	<i>Fusarium sp</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	1
18	<i>Fusarium sp</i>	Microdilución en caldo	Itraconazol	128
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	1
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	1
1	<i>C. auris</i>	VITEK®2	Anfotericina B	8
1	<i>C. auris</i>	Etest	Anfotericina B	1

10	<i>C. metapsilosis</i>	VITEK®2	Fluconazol	73
10	<i>C. albicans</i>	VITEK®2	Voriconazol	30
10	<i>C. tropicalis</i>	VITEK®2	Voriconazol	17
10	<i>C. glabrata</i>	VITEK®2	Voriconazol	16
10	<i>C. parapsilosis</i>	VITEK®2	Voriconazol	8
10	<i>C. guillemondi</i>	VITEK®2	Voriconazol	1
10	<i>C. metapsilosis</i>	VITEK®2	Voriconazol	2
10	<i>C. krusei</i>	VITEK®2	Voriconazol	2
10	<i>C. albicans</i>	VITEK®2	Casporfungina	30
10	<i>C. tropicalis</i>	VITEK®2	Casporfungina	18
10	<i>C. glabrata</i>	VITEK®2	Casporfungina	17
10	<i>C. parapsilosis</i>	VITEK®2	Casporfungina	8
10	<i>C. guillemondi</i>	VITEK®2	Casporfungina	1
10	<i>C. metapsilosis</i>	VITEK®2	Casporfungina	2
10	<i>C. krusei</i>	VITEK®2	Casporfungina	2
10	<i>C. albicans</i>	VITEK®2	Micafungina	23
10	<i>C. tropicalis</i>	VITEK®2	Micafungina	9
10	<i>C. glabrata</i>	VITEK®2	Micafungina	9
10	<i>C. parapsilosis</i>	VITEK®2	Micafungina	7
10	<i>C. guillemondi</i>	VITEK®2	Micafungina	1
10	<i>C. metapsilosis</i>	VITEK®2	Micafungina	2
10	<i>C. krusei</i>	VITEK®2	Micafungina	1
11	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Fluconazol	64
11	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Itraconazol	1
11	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	1
11	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Posaconazol	1
11	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Isavuconazol	2
11	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Casporfungina	0,25
11	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	0,5
5	<i>Cryptococcus gattii</i>	Sensititre YeastOne™	Anfotericina B	0,29
5	<i>Cryptococcus gattii</i>	Sensititre YeastOne™	Flucitosina	2,17
5	<i>Cryptococcus gattii</i>	Sensititre YeastOne™	Fluconazol	12,9
5	<i>Cryptococcus gattii</i>	Sensititre YeastOne™	Itraconazol	0,099

1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,06
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,12
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Caspofungina	0,06
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Caspofungina	0,12
1	<i>C. auris</i>	VITEK®2	Caspofungina	0,25
1	<i>C. auris</i>	Etest	Caspofungina	0,25
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Micafungina	0,06
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Micafungina	0,06
1	<i>C. auris</i>	VITEK®2	Micafungina	0,12
1	<i>C. auris</i>	Etest	Micafungina	0,12
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Itraconazol	0,25
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Itraconazol	0,25
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Posaconazol	0,12
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Posaconazol	0,5
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	0,5
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	1
1	<i>C. auris</i>	VITEK®2	Voriconazol	0,5
1	<i>C. auris</i>	Etest	Voriconazol	1
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Fluconazol	8
1	<i>C. auris</i>	Microdilución en caldo	Fluconazol	8
1	<i>C. auris</i>	VITEK®2	Fluconazol	4
1	<i>C. auris</i>	Etest	Fluconazol	8
2	<i>Fusarium solani</i>	Etest	Posaconazol	32
2	<i>Fusarium solani</i>	Etest	Anfotericina B	3

5	<i>Cryptococcus gattii</i>	Sensititre YeastOne™	Voriconazol	0,12
5	<i>Cryptococcus gattii</i>	Sensititre YeastOne™	Posaconazol	0,15
6	<i>C. parapsilosis</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	1
6	<i>C. parapsilosis</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	2
6	<i>C. parapsilosis</i>	Microdilución en caldo	Fluconazol	2
6	<i>C. parapsilosis</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	0,03
6	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	1
6	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,025
6	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Fluconazol	0,025
6	<i>C. albicans</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	0,03
6	<i>C. tropicalis</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	1
6	<i>C. tropicalis</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,5
6	<i>C. tropicalis</i>	Microdilución en caldo	Fluconazol	0,5
6	<i>C. tropicalis</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	0,06
6	<i>C. glabrata</i>	Microdilución en caldo	Anfotericina B	1
6	<i>C. glabrata</i>	Microdilución en caldo	Anidulafungina	0,25
6	<i>C. glabrata</i>	Microdilución en caldo	Fluconazol	8
6	<i>C. glabrata</i>	Microdilución en caldo	Voriconazol	0,5
7	<i>C. haemulonii</i>	VITEK®2	Anfotericina B	16
7	<i>C. haemulonii</i>	VITEK®2	Flucitosina	1
7	<i>C. haemulonii</i>	VITEK®2	Fluconazol	2
7	<i>C. haemulonii</i>	VITEK®2	Micafungina	0,12
7	<i>C. haemulonii</i>	VITEK®2	Voriconazol	0,12
7	<i>C. haemulonii</i>	VITEK®2	Caspofungina	0,25