



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Carrera de Medicina**

**Año 2023  
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Especies de Candida Multirresistentes: Un  
problema global de salud pública: Una  
revisión sistemática**

**Multi-resistant Candida Species: A Global  
Public Health Problem: A Systematic Review**

**Alumno:**

***Eliza Lima Vital***

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1358-8264>*

*Eliza.limavital@alumnos.uai.edu.ar*

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud*

*Universidad Abierta Interamericana*

**Tutor:**

***Susana Irma Carnovale***

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9064-5077>*

*Susana.carnovale@uai.edu.ar*

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud*

*Universidad Abierta Interamericana*

# Especies de Candida Multirresistentes: Un problema global de salud pública: Una revisión sistemática

## Multi-resistant Candida species: A Global Public Health Problem: A Systematic Review

*Autores: Lima Vital, E., Carnovale, S*

### Resumen

**Introducción:** Las infecciones por levaduras del género *Candida* son frecuentes en la población hospitalaria. Estos hongos forman parte de la microbiota normal de la piel y las mucosas del ser humano. Aunque son reconocidas en el género casi 150 especies, el 90% de los procesos invasivos son causados por *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis*. *Candida albicans* sigue siendo la especie predominante aunque la frecuencia de *Candida non albicans* (CNA) va en aumento. Estas últimas incluyen especies con resistencia intrínseca al fluconazol como *C. krusei* (actualmente conocida como *Pichia kudriavzevii*) o resistencia disminuida al fluconazol como *C. glabrata* y resistencia disminuida a las equinocandinas como *C. parapsilosis*. *Cándida auris* ha sido reportada como agente causal de infecciones invasoras en humanos en al menos 47 países. Se transmite a través del contacto con ambientes contaminados o con personas colonizadas. En noviembre del 2022 se detectaron por primera vez en Argentina dos casos de infección por este hongo. **Material y métodos:** En esta revisión sistemática fue encontrado 427 artículos buscados en plataformas como Pubmed, Google scholar y Epistemonikos y fueron utilizados 10 para su realización. **Resultados:** Los artículos elegidos estudian pacientes internados en unidades de cuidados intensivos que presentan candidemia por hongos multirresistentes. Los resultados nos muestran que el éxito terapéutico está asociado a la correcta identificación de los hongos y las pruebas de susceptibilidades antifúngicas. La gran mayoría de los aislados presentaron resistencia a por lo menos una de las tres principales clases de antifúngicos. **Conclusión:** Los brotes nosocomiales por hongos multirresistente presentan una alta mortalidad asociada con el fracaso terapéutico debido a la dificultad para identificar algunos hongos con las técnicas de rutina. Se observó también que las comorbilidades de cada paciente es un factor de riesgo para la infección. Por último se observó que los protocolos de descontaminación y limpieza del paciente y su entorno, juntamente con el aislamiento de los pacientes positivos son eficaces para frenar la transmisión horizontal entre pacientes.

**Palabras Clave:** *Candida*; Multidrug Resistance; Outbreak; Nosocomial; Susceptibility; Drug effects

# Abstract

**Background:** *Candida* yeast infections are frequent in the hospital population. These fungi are part of the normal microbiota of the skin and mucous membranes of humans. Although almost 150 species are recognized in the genus, 90% of invasive processes are caused by *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* and *Candida parapsilosis*. *Candida albicans* continues to be the predominant species, although the frequency of non-*albicans* *Candida* (CNA) is increasing. These include the latter species with intrinsic resistance to fluconazole such as *C.krusei* (now known as *Pichia kudriavzevii*) or decreased resistance to fluconazole such as *C glabrata* and decreased resistance to echinocandins such as *C parapsilosis*. *Candida auris* has been reported as the causative agent of invasive infections in humans in at least 47 countries. It is transmitted through contact with contaminated environments or with colonized people. In November 2022, two cases of infection by this fungus were detected for the first time in Argentina. **Material and methods:** In this systematic review, 427 articles searched on platforms such as Pubmed, Google Scholar, and Epistemonikos were found, and 10 were used to carry them out. **Results:** The articles chosen study hospitalized patients in intensive care units who present candidemia due to multiresistant fungi. The results show us that therapeutic success is associated with the correct identification of fungi and antifungal susceptibilities tests. The vast majority of isolated cases showed resistance to at least one of the three main classes of antifungals. **Conclusion:** Nosocomial outbreaks due to multiresistant fungi present a high mortality rate associated with therapeutic failure due to the difficulty in identifying some fungi with routine techniques. It was also discovered that the comorbidities of each patient is a risk factor for infection. Finally, it was shown that the protocols for decontamination and cleaning of the patient and their environment, together with the isolation of positive patients, are effective in stopping horizontal transmission between patients.

**Keywords:** *Candida*; Multidrug Resistance; Outbreak; Nosocomial; Susceptibility; Drug effects

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por levaduras del género *Candida* se asocian con una amplia variedad de manifestaciones desde infecciones superficiales y mucosas a infecciones ampliamente diseminadas. Son una causa importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes hospitalizados e inmunocomprometidos. Entre las especies más prevalentes está *C. albicans*. (1) El aumento del número de aislamientos de especies no *albicans* se relaciona en la actualidad con el uso de nuevos métodos diagnósticos como el empleo de medios cromogénicos, la introducción de la espectrometría de masa y técnicas moleculares que permite la identificación de especies nuevas y menos frecuentes. Estas últimas incluyen especies con resistencia intrínseca al fluconazol como *C.krusei* o resistencia disminuida al fluconazol como *C glabrata* y resistencia disminuida a las equinocandinas como *C parapsilosis*.

*Candida auris* (CA), especie multiresistente, es difícil de diferenciar de otras especies, lo que dificulta el inicio correcto de la terapia antifúngica. (2) Tiene un carácter oportunista, representando un grave problema para los pacientes inmunodeprimidos. Su resistencia a las principales clases de antifúngicos, su capacidad de adherencia tanto en el organismo como en superficies inanimadas y su capacidad de proliferarse con extrema rapidez son los principales factores que pueden hacer de la C.A. un hongo potencialmente pandémico.(3) La primera vez que se aisló la especie *auris* fue de una muestra de secreción del conducto auditivo externo de un paciente y en ese entonces se creía que esa especie afectaba exclusivamente al oído, con el tiempo se fue observando el comportamiento invasor del hongo y su gran capacidad de producir candidemia(4).

*C. auris* es particularmente diferente de cualquier otra especie de *Candida* estudiada hasta ahora, ya que se

comporta como un verdadero patógeno nosocomial resistente a múltiples fármacos, pudiendo volverse resistente a cada fármaco y a cada combinación de fármacos de las tres principales clases de antimicóticos, azoles (p. ej., fluconazol), equinocandinas (p. ej., caspofungina) y polienos (p. ej., anfotericina B), con especial resistencia al fluconazol y anfotericina B. Por lo tanto, las equinocandinas se recomiendan comúnmente como terapia de primera línea para el tratamiento de infecciones por *C. auris*. En general, se estima que alrededor del 90 % de los aislamientos de *C.A.* han adquirido resistencia a al menos un fármaco, mientras que entre el 30 y el 41 % son resistentes a dos fármacos y aproximadamente el 4 % son resistentes a los tres principales fármacos antimicóticos. (5,6) Hasta la fecha, los orígenes de *C. auris* aún se desconocen en gran medida. Con base en estudios genéticos que utilizan la secuenciación del genoma completo, (6) la prevalencia global de *C. auris* se caracteriza por la aparición teóricamente simultánea de cuatro clados genéticos diferentes, a saber, clado I (el clado del sur de Asia), clado II (el clado del este de Asia), clado III (el clado del sur de Asia). Clado africano) y el clado IV (el clado sudamericano), que son distintos en la escala de cientos de miles de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), con un quinto clado potencial recientemente identificado aislado de Iran. (6,7)

Al igual que otras especies de *Candida*, las pruebas de susceptibilidad antifúngica para *C. auris* se han realizado utilizando varias pruebas estandarizadas, incluidos los métodos de microdilución en caldo del Clinical and Laboratory Standards Institute y el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana, la difusión en gradiente Etest y el sistema de susceptibilidad antifúngica Vitek 2 (8)

La disminución de la susceptibilidad a los azoles se relacionó con una mutación en el factor de transcripción TAC1b y la sobreexpresión de la bomba de salida del fármaco Cdr1, una duplicación segmentaria del cromosoma 1 que contiene el gen ERG11 y una duplicación del cromosoma 5 completo, que contiene TAC1b. Esta última se asoció con una mayor expresión de ERG11, TAC1b y CDR2 pero no CDR1. Se demostró que la aparición simultánea de mutaciones sin sentido en ERG3 y ERG11 disminuye la susceptibilidad a la anfotericina B, acompañada de resistencia cruzada a fluconazol. Una mutación en MEC3, un gen conocido principalmente por su papel en la homeostasis del daño del ADN, aumentó aún más la MIC de polieno. La resistencia a la equinocandina estuvo acompañada de una eliminación del codón en el punto caliente 1 de FKS1 y una sustitución en el punto caliente "novedoso" 3 de FKS1. Las mutaciones en los genes ERG3 y CIS2 aumentaron aún más la CMI de la equinocandina. (5)

El fluconazol sigue siendo el agente antifúngico sistémico más recetado para el tratamiento de la candidemia y otras

formas de candidiasis invasiva. Sin embargo, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América de 2009 mostró que las pautas de tratamiento favorecen una equinocandina (anidulafungina, caspofungina o micafungina) como terapia inicial para la candidemia en pacientes "moderadamente grave", reservándose el fluconazol para pacientes que están menos gravemente enfermos.(9)

Es necesario profundizar los estudios sobre esta micosis oportunista y el uso de métodos diagnósticos más precisos para contener la colonización invasiva de este hongo en pacientes hospitalizados. (2) La experiencia con otros organismos resistentes a múltiples fármacos sugiere que un enfoque temprano y agresivo para controlar el organismo cuando emerge recientemente es más efectivo para controlar la transmisión. Este esfuerzo requiere la coordinación entre todas las partes interesadas involucradas, incluidos los centros de atención médica, los médicos, los profesionales de la salud pública y la industria. (10)

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del Estudio

Este trabajo se configura como una revisión sistemática que busca responder si los hongos multirresistentes pueden causar brotes nosocomiales en pacientes internados en UTI.

### Población de estudio

La población de estudio son artículos buscados en plataformas como Pubmed, Google Scholar y Epistemonikos relacionados a hongos multirresistentes con un enfoque en la levadura del género *Candida*.

### Criterios de Inclusión

- Pacientes acometidos con hongos multirresistentes
- Pacientes internados en UTI
- Ambos sexos

### Criterios de Exclusión

- Pacientes pediátricos
- Pacientes acometidos con otros microorganismos asociados.
- Embarazadas

### Ámbito del estudio

Universitario por la Universidad Abierta Interamericana.

### Descripción operacional de las variables

Edad

Representa el tiempo que ha vivido una persona en años.

Cuantitativa

Intervalo

Sexo

Condición orgánica masculina o femenina

Cualitativa

Nominal

Especie

Conjunto de personas o de cosas semejantes entre sí por tener una o varias características comunes.

Cualitativa

Ordinal

Resistencia

Acción de resistir o resistirse.

Cuantitativa

Razón

### **Intervención propuesta e Instrumento/s para recolección de los datos**

Para la recolección de los datos fueron utilizadas las plataformas Pubmed, Google scholar y Epistemonikos para la búsqueda de artículos relacionados con el mecanismo de resistencia de los hongos levaduriformes y sus eventuales brotes nosocomiales.

## **RESULTADOS**

Se realizó una búsqueda bibliográfica de 27 artículos de relevancia, de los cuales fueron seleccionados 10 para la confección de este trabajo en concordancia con los criterios incluidos en el diseño del estudio

### **Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe (Ruiz Gaitán AC, et al) (11)**

El estudio evaluó 4 pacientes entre 26 a 66 años de ambos sexos que ingresaron a la unidad de terapia intensiva. Los 4 pacientes presentaban comorbilidades graves y se sometieron a cirugías. Todos los pacientes cursaron con candidemia y se aisló *Candida auris* de muestras de sangre, punta de catéter, cultivo de líquido peritoneal, hisopados faríngeos, rectales y orina. El paciente número 1, sexo masculino de 66 años de edad, ingresó a UTI para una resección hepática por un carcinoma y cursó con complicaciones post quirúrgicas incluyendo infección del sitio quirúrgico, absceso hepático y evisceración. Fue tratado inicialmente con Fluconazol 400mg/día, pero presentó resistencia, por lo que se cambió el tratamiento por Anidulafungina 100mg/día y Anfotericina B liposomal 3mg/kg/día. El paciente se recuperó completamente y fue dado de alta el día 84 de internación. La paciente número 2, femenina de 39 años de edad ingresó a UTI por un post operatorio de reemplazo de válvula mitral protésica, evolucionó con taponamiento cardíaco y síndrome de disfunción multiorgánica. Se implementó el tratamiento con Fluconazol 400mg/día al cual se observó resistencia y se rotó a Micafungina 100mg/día. El día 75 de internación si bien los hemocultivos fueron negativos, la paciente

falleció por falla multiorgánica causada por disfunción ventricular. Paciente número 3, masculino de 48 años de edad ingresó a UTI por traumatismo craneoencefálico y traumatismo torácico severo. Requirió craniectomía descompresora emergente y fue intubado, sedado y ventilado mecánicamente. Se implementó terapia con Micafungina 100mg/día al cual el paciente respondió satisfactoriamente y fue dado de alta el día 44 de internación. Paciente número 4, sexo masculino de 26 años de edad ingresó a UTI tras una craniectomía descompresiva y cirugía maxilofacial de urgencia por hemorragia intraparenquimatosa extensa y edema cerebral debido a politraumatismo y traumatismo craneoencefálico severo. Se implementó terapia con Anidulafungina 100mg/día, el paciente evoluciona con insuficiencia renal y hepática. El día 56 de internación el paciente fallece por shock séptico, fallo multiorgánico y disfunción neurológica. Todos los aislamientos se identificaron erróneamente como *Saccharomyces cerevisiae* por AuxaColor 2 y como *Candida sake* por API ID20C. El sistema VITEK MS identificó erróneamente un aislamiento como *Candida lusitanae*, otro como *C. haemulonii* y no pudo identificar los seis aislamientos restantes. La identificación de *C. auris* se confirmó mediante secuenciación de la región ITS del ADNr.

### **Multidrug-Resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel (Ronen Ben Ami) (12)**

En este trabajo se estudiaron 46 pacientes hospitalizados en el área de terapia intensiva, con un rango de edad de 37 a 91 años. 40 pacientes obtuvieron cultivos positivos para *C. haemulonii*. Treinta y tres (83%) eran hombres. La mediana de edad fue de 74 años (rango 37-91 años). Diecinueve (48%) tenían enfermedad vascular periférica, veinte (50%) diabetes mellitus, 22 (55%) cardiopatía isquémica y 11 (28%) enfermedad renal terminal. En 6 pacientes se aisló *Candida auris*, de los cuales 5 presentaron infección del torrente sanguíneo, 3 de ellos presentaron candidemia relacionada a catéter vascular, y dos desarrollaron candidemia nosocomial primaria de origen incierto. También se recuperaron aislamientos de muestras de heridas, orina, sangre y puntas de catéter venoso central. Las cepas de *Candida auris* y *Candida haemulonii* se mostraron resistentes a los azoles como fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol y a la anfotericina B y se mostraron susceptibles a las equinocandinas como anidulafungina, micafungina, caspofungina y también a la flucitosina. De los 5 pacientes que presentaron candidemia por *Candida auris*, 2 fallecieron durante la hospitalización.

### **Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India (Chakrabarti A, et al) (13)**

Este estudio evalúa 913 pacientes entre 34 y 63 años internados en una unidad de cuidados intensivos en India que cursaron con un cuadro de candidemia. Se tomaron muestras de sangre para hemocultivo, donde se obtuvieron aislamientos de *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida auris* y *Candida*

rugosa. La mayoría de los pacientes experimentó un solo episodio ( $n = 855$ ; 93,6 %) de candidemia, mientras que 58 (6,4 %) sufrieron más de un episodio y cinco (0,5 %) de estos se infectaron con dos especies diferentes especies de *Candida*.

Se observó enfermedad respiratoria subyacente en 228 pacientes, La enfermedad renal subyacente fue igualmente prevalente (209 pacientes), La malignidad estuvo presente en 117 casos, 341 pacientes se habían sometido a uno o más procedimientos quirúrgicos en los 30 días o menos previos al inicio de la candidemia, El cateterismo venoso central se instituyó en el 74,0 % de los pacientes, Casi todos los pacientes con candidemia estaban recibiendo antibióticos (849). De acuerdo a las pruebas de sensibilidad antifúngicas se determinó resistencia a anfotericina B en 19 de los aislamientos (2,1 %), a azoles en 108 (11,8 %) y a equinocandina en 63 (6,9 %) de los aislamientos. La resistencia a múltiples fármacos (MDR) se definió como resistencia a dos o más clases de antifúngicos. Se observó MDR en 17 (1,9 %) aislamientos, y tres (0,3 %) pan resistentes a todas las clases de antifúngicos. Los aislados MDR fueron *C. tropicalis* ( $n = 4$ ; 23,5 %), *C. auris* ( $n = 4$ ; 23,5 %) y *C. krusei* ( $n = 3$ ; 17,6 %). En general, el 46,6 % de los aislamientos fueron sensibles a todos los antifúngicos. 587 pacientes fallecieron a los 30 días.

#### **Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India (Chowdhary A) (14)**

Este artículo evaluó 12 pacientes, 3 mujeres y 9 hombres, de 2 a 87 años de edad internados en un hospital de atención terciaria en el sur de India. Se investigaron un total de 15 aislados de *C. auris*, procedentes de siete casos de fungemia, tres casos de pie gangrenoso diabético y un caso de bronconeumonía, a partir de muestras de sangre, tejido extirpado, lavado broncoalveolar y punta de catéter. Los aislamientos de *Candida auris* fueron identificados erróneamente como *Candida haemulonii* por VITEK. Los aislamientos fueron genotipados por técnicas moleculares. Todos los aislados fueron resistentes al fluconazol [concentración inhibidora mínima media geométrica (MIC) 64  $\mu\text{g/ml}$ ] y 11 aislados fueron resistentes al voriconazol (CMI  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ ). El cuarenta y siete por ciento de los aislados de *C. auris* eran resistentes a la flucitosina (MIC  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ ) y mostraron sensibilidad a la anfotericina B y a la caspofungina. Se diagnosticó que siete pacientes tenían candidemia y tres tenían una infección de un pie diabético gangrenoso. De los pacientes que presentaron fungemia, dos pacientes también tuvieron cultivos de punta de CVC positivos para *C. auris*, mientras que otro paciente tuvo sepsis por esta especie a partir de herida postoperatoria. En un solo paciente se aisló *C. auris* en los cultivos de BAL. En promedio 7 de 10 factores de riesgo de candidiasis estaban presentes en cada paciente. El factor de riesgo más común, presente en todos los pacientes, fue el uso de antibióticos de amplio espectro, el menor fue la neutropenia presente en dos pacientes (16,7 %). Nueve pacientes (75 %) tenían diabetes mellitus, 5 pacientes (55,5 %), enfermedad renal

crónica, 4 (44,4 %) neoplasias malignas hematológicas y antecedentes de quimioterapia contra el cáncer en 3 (33,3 %) pacientes. Entre los otros factores de riesgo importantes, se observó la admisión en la unidad de cuidados intensivos y la presencia de un catéter urinario permanente en 11 (91,6 %) pacientes, seguido de la colocación de CVC en 10 (83,3 %). Otros factores de riesgo incluyeron la nutrición parenteral en 8 (66,6 %), bacteriemia concomitante y una historia reciente de cirugía en 7 (58,3 %), y el uso de antifúngicos en 5 (46,6 %) pacientes. Se observó fungemia intercurrente en dos (28,6 %) pacientes. Los detalles de la terapia estaban disponibles para 11 pacientes. De estos, 9 (81,8 %) recibieron terapia antimicótica. Se observó fungemia persistente en 4 de 6 pacientes cuyos registros estaban disponibles. De estos seis pacientes, los cultivos de CVC se pudieron hacer en solo dos pacientes. En total, 4 (36,4 %) pacientes fallecieron, todos con fungemia. De los siete casos restantes que sobrevivieron, tres se sometieron a extirpación quirúrgica del tejido gangrenoso; el único caso de bronconeumonía se trató con fluconazol y caspofungina, mientras que otro caso (caso 12) se manejó con la retirada de la vía central.

#### **New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India (A Chowdhary) (15)**

En este estudio se caracterizaron 12 aislados del torrente sanguíneo de *C. auris*, procedentes de un número igual de pacientes, recogidos entre 2009 y 2011 en 2 hospitales (un hospital general de atención terciaria y un centro pediátrico) en Delhi, India. Cada paciente tenía al menos 3 factores de riesgo predisponentes. Siete tenían condiciones inmunosupresoras: 6 (50 %) tenían diabetes mellitus, 5 (42%) tenían enfermedad renal crónica, 2 (17%) se había sometido a quimioterapia contra el cáncer y 1 (8%) estaba infectado con el VIH. De los 5 niños, 3 eran bebés de bajo peso al nacer, 1 recién nacido tenía sepsis de inicio tardío y un niño de 10 años tenía leucemia linfoblástica aguda. Tener un catéter urinario permanente fue el factor de riesgo predominante para el 83 % de los pacientes, seguido de recibir medicamentos antimicrobianos de amplio espectro (75%), pasar tiempo en una unidad de cuidados intensivos (58%), tener neutropenia (50%), y tener un catéter venoso central (CVC) (42%). Los cultivos fueron hechos a partir de muestras de sangre y de punta de catéter.

Los aislados de levadura eran ovalados sin pseudohifas ni formación de tubos germinativos. Aparecieron de color rosa en el medio CHROMagar *Candida* (Difco, Becton Dickinson, Baltimore, MD, EE. UU.) Y crecieron a 37 °C y 42 °C. VITEK2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia) que identificó erróneamente 10 aislamientos como *C. haemulonii* y 2 como *C. famata*. De manera similar, API20C (bioMérieux) también los identificó erróneamente como *C. sake*. La identificación molecular se realizó mediante la secuenciación del espaciador transcrito interno (ITS) y las regiones D1/D2 (5–7). Las secuencias ITS (números de acceso de GenBank KC692039-KC692050) de nuestros aislamientos mostraron un 100 % de homología

con un aislado de *C. auris* no relacionado (número de acceso de GenBank HE797773) y un 98 % de identidad con aislamientos de Japón y Corea del Sur (números de acceso de GenBank AB375772 y UE884189). Además, las secuencias de subunidades ribosómicas grandes (números de acceso de GenBank KC692053-KC692064) de los aislamientos de la India mostraron un 100 % de homología con un aislamiento de *C. auris* no relacionado (número de acceso de GenBank HE797774) y una identidad del 98 % al 100 % con aislamientos de Japón y del Sur. Corea (números de acceso AB375773 y EU881960). Las secuencias de ITS y subunidades ribosómicas grandes de los aislamientos en nuestro estudio mostraron una similitud del 85% al 98% con las especies del complejo *C. haemulonii* más cercanas. Las pruebas de sensibilidad antifúngicas mostraron que todos los aislamientos tenían CIM de media geométrica alta de fluconazol (28,5 mg/L) y eran susceptibles a isavuconazol, posaconazol, itraconazol y voriconazol, los cuales exhibieron una actividad muy potente. Anfotericina B, la flucitosina y las 3 equinocandinas también mostraron una excelente actividad. En particular, 7 (58%) pacientes tuvieron fungemia mientras recibían fluconazol (1-3 semanas), y se desarrolló candidemia persistente en 9 (75%) pacientes. En 8 de estos 9 pacientes, la candidemia persistió después de la terapia antifúngica en 1-3 semanas.

**A rare case of breakthrough fungal pericarditis due to fluconazole-resistant *Candida auris* in a patient with chronic liver disease (Vikas Khillan) (16)**

Este artículo estudió un caso raro de una pericarditis causada por *Candida auris* en un paciente con enfermedad hepática crónica. El paciente es un varón de 43 años, alcohólico crónico, diagnosticado con enfermedad hepática crónica con descompensación evidente por ictericia, ascitis y trastorno de la función renal durante 2 meses, fue remitido para un trasplante de hígado en junio de 2013. Tenía encefalopatía hepática de grado II, leucocitosis (recuento total de leucocitos 23 000 ml<sup>-1</sup>) con un 88 % de polimorfos y gránulos tóxicos en frotis periférico, bilirrubina total 36,3 mg dl<sup>-1</sup>, bilirrubina directa de 23,2 mg dl<sup>-1</sup> coagulopatía con una proporción normalizada internacional de 1,91 y trastornos renales. El paciente se encontraba anurico con acidosis metabólica compensada. Fue tratado empíricamente con meropenem, colistina, albúmina IV de hemodiálisis y fluconazol (FLU) 150 mg una vez al día durante 2 semanas. Se hizo una toma de muestra de líquido pericárdico, sangre, lavado broncoalveolar y orina. Al paciente se le administró Caspofungina (CAS), con una dosis de carga de 70 mg, seguida de 50 mg diarios. Aunque su nivel de bilirrubina disminuyó a 10 mg dl<sup>-1</sup> en 1 semana, el trastorno de los parámetros renales continuó. Su cultivo repetido de líquido pericárdico y orina desarrolló *C. haemulonii* a pesar del tratamiento con CAS durante 12 días. El día 13, su condición se deterioró y finalmente sucumbió a su enfermedad debido a un shock séptico. Después de hacerse las pruebas de sensibilidad

antifúngicas, se pudo observar MIC alto para fluconazol (64 mg ml dl<sup>-1</sup> y MIC de caspofungina (1 mg ml dl<sup>-1</sup>) y presentaron sensibilidad a la anfotericina B con un MIC bajo (0, 12520,5 mg ml dl<sup>-1</sup>)

***Candida haemulonii* and Closely Related Species at 5 University Hospitals in Korea: Identification, Antifungal Susceptibility, and Clinical Features (Kim MN) (17)**

En este estudio son evaluados 23 pacientes, 8 con fungemia y 15 con otitis media crónica, de 5 hospitales universitarios en Korea. Se tomaron muestras de sangre e hisopado de oído medio a los cuales se pudo aislar *Candida haemulonii* grupo I y *Candida pseudoaemulonii*. Los aislamientos *C. pseudoaemulonii* de sangre recuperados de 5 pacientes mostraron resistencia de alto nivel a la anfotericina B (MIC, 32 mg/mL). Las CIM de fluconazol, itraconazol y voriconazol de 27 aislamientos fueron de 2 a 128 mg/mL (MIC<sub>50</sub>, 4 mg/mL), de 0,125 a 4 mg/mL (MIC<sub>50</sub>, 0,25 mg/mL) y de 0,03 a 2 mg/mL (MIC<sub>50</sub>, 0,06 mg/mL), respectivamente. Los aislados de sangre de *C. haemulonii* del paciente 1 y los aislados de oído de los otros 7 pacientes fueron resistentes tanto al fluconazol como al itraconazol y mostraron una menor susceptibilidad al voriconazol (MIC, 0,5–1 mg/mL). Todos los aislamientos fueron sensibles a caspofungina (MIC, 0,125–0,25 mg/mL) y micafungina (MIC, 0,03–0,06 mg/mL). Todos los pacientes tenían enfermedades subyacentes graves y/o catéteres venosos centrales. Dos pacientes (pacientes 1 y 2) tenían neutropenia. Cuatro pacientes habían recibido previamente terapia antimicótica y se desarrolló fungemia intercurrente, 3 pacientes mientras recibían itraconazol (paciente 1), fluconazol (paciente 2) o fluconazol y anfotericina B (paciente 7). De los 3 pacientes (pacientes 2, 4 y 5) que recibieron tratamiento con anfotericina B para la fungemia, 2 experimentaron fracaso terapéutico con anfotericina B. El paciente 4, que presentaba inmunodeficiencia severa, falleció a pesar de haber recibido 4 días de tratamiento con anfotericina B; su aislado tenía una CIM de anfotericina B de 0,5 mg/mL. El paciente 2, cuyos aislados tenían una CIM de anfotericina B de 32 mg/mL, presentó candidemia persistente a pesar de haber recibido 12 días de tratamiento con anfotericina B y finalmente falleció. Sin embargo, el paciente 5, cuyo aislado demostró una CIM de anfotericina B de 0,5 a 1 mg/ml, se recuperó después de el tratamiento con fluconazol se cambió por tratamiento con anfotericina B. Se observó fracaso terapéutico en 6 pacientes (pacientes 1-5 y 7), y 3 pacientes (pacientes 2, 4 y 7) fallecieron por septicemia no controlada. Una nueva especie estrechamente relacionada con *C. haemulonii* fue aislada de los oídos de 15 pacientes (12 adultos y 3 pacientes pediátricos) que tenían otitis media crónica. Todos estos pacientes tenían antecedentes de uso de antibióticos, y 7 se habían sometido a cirugía, incluyendo timpanoplastia, mastoidectomía o inserción de tubo de ventilación. Ocho pacientes tuvieron un solo resultado positivo de cultivo, y 5 de estos cultivos también crecieron *Candida parapsilosis* o *Staphylococcus aureus*. Se produjeron resultados

positivos persistentes en 7 pacientes durante períodos que duraron de 48 a 353 días. La examinación microscópica directa también reveló la presencia de levaduras y neutrófilos en las muestras de oído, aunque no se obtuvo evidencia histopatológica de infección fúngica en ninguno de estos pacientes. De estos 7 pacientes, 3 recibieron terapia antifúngica. Los síntomas del oído en 1 paciente (paciente 11) desaparecieron después de 60 días de tratamiento con anfotericina B (dosis total, 3 g), mientras que 2 pacientes (pacientes 9 y 10) que recibieron fluconazol (durante 3 días) o itraconazol (durante 7 días) requirieron seguimiento como pacientes ambulatorios, porque sus síntomas del oído no mejoraron.

#### **First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital (Schelenz S) (18)**

Este artículo describe el primer brote de *Candida auris* en un hospital europeo, donde fueron estudiados 50 pacientes, 17 mujeres y 33 hombres, con un rango de edad de 19 a 78 años. Todos los pacientes estaban internados en la unidad de cuidados intensivos y tenían factores de riesgo para infecciones como catéter venoso central, catéter urinario, heridas y tratamiento empírico con antifúngicos. 28 pacientes solo presentaron una colonización, 9 pacientes candidemia, 3 posiblemente se infectaron por una herida externa, 1 tuvo una posible infección por catéter urinario, 7 pacientes tuvieron una posible infección a partir de la punta de catéter vascular y 2 presentaron candidiasis invasiva de foco infeccioso conocido. Se hicieron cultivos como hisopos de heridas, muestras de orina, puntas de dispositivos vasculares, hemocultivos, así como muestras de detección de la piel (incluidas muestras de nariz, axila, ingle y heces), donde se pudo aislar *C. auris*. La identificación se realizó mediante MALDI-TOF y la tipificación de los brotes aislados se realizó mediante polimorfismo de longitud de fragmento amplificado. Se realizaron pruebas de susceptibilidad a los distintos antifúngicos. Todos los aislados expresaron resistencia de fluconazol de alto nivel (MIC: >256 mg/L) y la mayoría de los aislamientos fueron susceptibles de equinocandinas (MIC 0,06-0,25 mg/L) y 5-flucitosina (MIC <0, 0,6-0,12 mg/L) y susceptibilidad variable a la anfotericina B (0,5-2 mg/L). Un muestreo ambiental mostró presencia persistente de la levadura alrededor de las áreas de espacio de la cama. La implementación de estrictas medidas de control de infecciones y prevención incluyó: aislamiento de casos y sus contactos, uso de ropa de protección personal por parte de los trabajadores de la salud, detección de pacientes en salas afectadas, descontaminación de piel con clorhexidina, limpieza ambiental con cloro reactivos a base de vapor de peróxido de hidrógeno.

#### **First Three Reported Cases of Nosocomial Fungemia Caused by *Candida auris* (Wee Gyo Lee) (19)**

En este artículo son reportados 3 casos de fungemia nosocomial causados por *Candida auris*. El primer caso se trata de una paciente femenina de 1 año de edad que ingresó al hospital por un paro respiratorio causado por

huesos de pollo en la garganta. Se sometió a una operación de emergencia para retirar los cuerpos extraños. Después de la cirugía, fue tratada con antibióticos, cateterismo central y ventilación respiratoria debido a la neumonía por aspiración y la encefalopatía hipóxica. En el día 37 de internación, *Candida albicans* se aisló de los hemocultivos repetidamente durante 18 días. En el día 46, se inició el tratamiento con desoxicolato de anfotericina B (AMB), y el día 49, la terapia se cambió a FLU intravenoso (50 mg/día). Sin embargo y durante la terapia contra la influenza, en el hemocultivo se aisló *C. albicans* y *C. auris* persistentemente en los días 51 y 54 y solo *C. auris* en el día 60. Después de la extirpación del catéter venoso central (CVC) el día 61, los hemocultivos se negativizaron y se completó tratamiento con FLU durante 48 días. No se encontró ningún organismo en el cultivo de la punta del catéter venoso central. El paciente se recuperó por completo y fue dado de alta el día 91. El caso número 2 es un hombre de 74 años que presentaba disnea y ronquera fue ingresado en el Hospital Universitario de Ajou. En el día 14 del hospital, se sometió a una laringectomía total debido a un carcinoma de células escamosas laríngeas. Después de la cirugía, desarrolló complicaciones de neumonía por aspiración y sangrado gastrointestinal inferior. Fue tratado con antibióticos, se le realizó cateterismo central y embolización angiográfica. El día 53 de admisión, presentó una fungemia por *C. auris* que persistió durante 26 días. La terapia antifúngica se inició el día 54 con FLU (400 mg/día) y se cambió a AMB (50 mg/día) el día 64. El CVC se retiró el día 72 y en el cultivo de la punta CVC creció más de 15 colonias de *C. auris*. El día 79, el paciente murió debido a un shock séptico y a un fallo de múltiples órganos causados por la fungemia persistente, a pesar de la terapia antifúngica. El caso número 3 se trata de un paciente masculino de 1 año de edad con linfocitosis hemofagocítica y antecedentes de colectomía debido a colon perforado por colitis pseudomembranosa fue trasladado al Hospital Cristiano de Wonju para recibir quimioterapia. Durante la quimioterapia presentó fiebre el día 10 de internación, el recuento de glóbulos blancos disminuyó a 3.870/μl. En el hemocultivo se aisló *Candida tropicalis* y *C. auris*. Posteriormente ocho hemocultivos realizados en los días de internación 15, 19, 25, 28, 33, 36, 40 y 42 dieron como resultado positivos para *C. auris*. La terapia antifúngica se inició con FLU (100 mg/día) el día 23 y se cambió a AMB el día 40. El catéter vascular periférico se retiró el día 35 y la quimioterapia se detuvo el día 39. Sin embargo, la fiebre persistió y el paciente mostró signos de coagulación intravascular diseminada y murió debido al shock séptico causado por la fungemia persistente en el día 46. Los aislamientos obtenidos de los tres pacientes fueron identificados erróneamente como *Candida haemulonii* y *Rhodotorula glutinis* por los sistemas Vitek 2 y API 20C, respectivamente. *C. auris* se confirmó mediante el análisis de secuencia de la región espaciadora transcrita interna y las regiones D1/D2 del ADN ribosomal 26S del gen rRNA. Las pruebas de sensibilidad antifúngicas en los 3 casos mostraron Los rangos de MIC de anfotericina B (AMB),

fluconazol (FLU), itraconazol y voriconazol fueron de 0,5 a 1, 2 a 128, 0,125 a 2 y 0,06 a 1 g/ml, respectivamente. Todos los aislados eran susceptibles a la caspofungina (MIC 0,06 g/ml) y a la micafungina (MIC 0,03 g/ml).

**Investigation of the First Seven Reported Cases of *Candida auris*, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus—United States, May 2013–August 2016 (Vallabhaneni S) (20)**

Este estudio reporta los 7 primeros casos de infección con *Candida auris* en los Estados Unidos. Todos los pacientes tenían afecciones médicas subyacentes graves, incluyendo neoplasias hematológicas malignas (n = 2), trasplante de médula ósea (n = 1), síndrome de intestino corto que requiere nutrición parenteral total y uso de corticosteroides (n = 1), paraplejía con un catéter urinario crónico (n = 1), insuficiencia respiratoria aguda idiopática que requiere dosis altas de corticoides (n = 1), enfermedad vascular periférica grave y osteomielitis de la base del cráneo (n = 1), y tumor cerebral y resección reciente del adenoma viloso (n = 1). *C. auris* fue aislada de muestras de sangre, orina e hisopado de oído. Cinco de los siete aislados eran resistentes al fluconazol; uno de estos aislados era resistente a la anfotericina B, y otro aislado era resistente a las equinocandinas. Todos fueron tratados con equinocandinas; un paciente también recibió anfotericina B liposomal. Todos los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo finalmente negativizaron los cultivos aunque un paciente tuvo cultivos persistentemente positivos de *C. auris* durante 10 días, a pesar de ser un aislamiento susceptible al tratamiento administrado. Dos pacientes tuvieron episodios recurrentes de candidemia por *C. auris* 3 y 4 meses después del episodio inicial. *C. auris* se aisló repetidamente de la orina de un paciente con un catéter urinario, incluso después del tratamiento con fluconazol, al que el aislado era susceptible. El paciente con el aislamiento del conducto auditivo externo no fue tratado con una medicación antifúngica. Cuatro de los siete pacientes, todos los cuales tenían infecciones del torrente sanguíneo, murieron semanas o meses posteriores a la identificación de *C. auris*.

## DISCUSIÓN

Ben-Ami R, et al. estudió que *C. auris* es un patógeno oportunista que presenta 3 factores destacados como la resistencia a múltiples medicamentos antifúngicos, la fácil transmisión horizontal entre pacientes hospitalizados por lo que puede causar brotes nosocomiales y altas tasas de mortalidad asociada. Los hallazgos afirman la necesidad de intensificar la vigilancia y movilización de medidas de control de infecciones para limitar la propagación de *C. auris*.

De acuerdo a Ruiz Gaitán AC, et al., *Candida auris* comparte genes con *C. albicans* y *C. lusitanae*, lo que determinaría la reiterada identificación errónea utilizando las bases de datos MALDI-TOF. *C. auris* es un agente patógeno de reciente aparición que actualmente solo puede ser identificado mediante secuenciación molecular

El autor Mi-Na K et al. estudió que el sistema VITEK se puede aplicar de forma rutinaria para identificar aislados presuntivos de *C. haemulonii* y especies estrechamente relacionadas. Para la identificación de *C. auris* el empleo de herramientas de diagnóstico molecular permite una identificación precisa a nivel de especie a través del análisis de secuencia de dominio ITS2 y D1/D2.

Debido a la dificultad de identificación de *C. auris*, el autor Chowdhary A, et al. afirma que es probable que la fungemia por este hongo sea mucho más frecuente de lo que indican los informes publicados. Se trata de un potencial patógeno emergente que puede causar un amplio espectro de infecciones micóticas en humanos. Preocupa la resistencia a azoles y otros antifúngicos en hospitales indios con altas tasas de fracaso terapéutico en casos de fungemia. Su estudio documenta la aparición de una nueva cepa clonal de *C. auris* como agente etiológico de candidemia en la India. La fungemia causada por *C. auris* es extremadamente rara y solo se identifica por secuenciación. Debido a que los laboratorios de diagnóstico no realizan la identificación molecular de manera rutinaria, es probable que la fungemia sea mucho más frecuente de lo que indican los informes publicados. El crecimiento a 40 °C puede diferenciar los aislamientos de *C. auris*, identificados erróneamente de forma rutinaria como *C. haemulonii* por VITEK. *C. haemulonii* no crece a 40°C, al igual que *C. auris*. La secuenciación puede confirmar su identidad.

Los autores Chakrabarti A, et al. afirman que la candidemia por *Candida auris* está estrechamente relacionada a factores de riesgo como estar internado en una unidad de cuidados intensivos, el uso de antibióticos de amplio espectro, la presencia de catéteres permanentes y principalmente la comorbilidad de cada paciente.

Los autores Vikas K et al., Schelenz S et al. y Gyo Lee W et al. enfatizan la preocupación por la resistencia de estos hongos a las distintas clases de antifúngicos. *C. auris* puede ser persistente, a pesar de la terapia FLU o AMB, lo que enfatiza la importancia de identificar esta especie en forma rápida y realizar pruebas de susceptibilidad antifúngicas, ya que de acuerdo al resultado de ellas se puede elegir el manejo y tratamiento correcto para cada paciente.

Kim MN, demuestra en su trabajo que otra especie como *Candida haemulonii* y otras relacionadas a menudo exhibe resistencia antifúngica.

Finalmente los autores Schelenz S et al. y Vallabhaneni S et al. vieron que *C. auris* puede colonizar piel y otras partes del cuerpo y también múltiples superficies en el entorno de atención médica de un paciente lo que hace posible la transmisión horizontal entre pacientes. Schelenz S et al. confirmó que los agentes a base de cloro de alta resistencia y la vaporización de hidrógeno por óxido son efectivos para disminuir la colonización de superficies, ropas de cama, e instrumentación utilizados en pacientes contaminados con este hongo. Esto pone de relieve la importancia de la estricta adhesión a los protocolos de limpieza/descontaminación y la necesidad de aislar a todos los pacientes positivos para evitar el aumento de brotes nosocomiales y la alta tasa de mortalidad. El brote estudiado de *C. auris* estrechamente relacionado genotípicamente destaca la importancia de identificación apropiada de especies y detección rápida de casos para contener la transmisión adquirida en el hospital

Para concluir, se sabe que *C. auris* es un patógeno multirresistente y de difícil identificación, lo que se hace necesario sospechar una posible infección por este hongo frente a un caso de candidemia resistente al fluconazol en una unidad de cuidados intensivos y tomar las medidas necesarias para frenar la infección y aislar los pacientes positivos para evitar su transmisión.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no haber conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

- Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* : biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* marzo de 2012;36(2):288-305.
- Nunes MBM, Batista LM, Pessoa WFB. *Candida auris* - uma ameaça para a saúde pública no Brasil: revisão narrativa *Candida auris* - a public health threat in Brazil: narrative review. . ISSN.
- Rhodes J, Fisher MC. Global epidemiology of emerging *Candida auris*. *Curr Opin Microbiol.* diciembre de 2019;52:84-9.
- Alp Ş, Arıkan Akdağlı S. *Candida auris* ve Antifungal İlaçlara Direnç Mekanizmaları. *Mikrobiyol Bul.* 27 de enero de 2021;55(1):99-112.
- Carolus H, Pierson S, Muñoz JF, Suboti A, Dijk PV. *Genome-Wide Analysis of Experimentally Evolved Candida auris Reveals Multiple Novel Mechanisms of Multidrug Resistance.* 2021;12(2).
- Tu J, Liu N, Huang Y, Yang W, Sheng C. Small molecules for combating multidrug-resistant superbug *Candida auris* infections. *Acta Pharm Sin B.* noviembre de 2022;12(11):4056-74.
- Santana DJ, O'Meara TR. Forward and reverse genetic dissection of morphogenesis identifies filament-competent *Candida auris* strains. *Nat Commun.* 10 de diciembre de 2021;12(1):7197.
- Kordalewska M, Lee A, Park S, Berrio I, Chowdhary A, Zhao Y, et al. Understanding Echinocandin Resistance in the Emerging Pathogen *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother.* junio de 2018;62(6):e00238-18.
- Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, Reisman AL, Biswas P, Schlamm HT. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care.* 2011;15(5):R253.
- Tsay S, Kallen A, Jackson BR, Chiller TM, Vallabhaneni S. Approach to the Investigation and Management of Patients With *Candida auris*, an Emerging Multidrug-Resistant Yeast. *Clin Infect Dis.* 6 de enero de 2018;66(2):306-11.
- Ruiz Gaitán AC, Moret A, López Hontangas JL, Molina JM, Aleixandre López AI, Cabezas AH, et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe. *Rev Iberoam Micol.* enero de 2017;34(1):23-7.
- Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, et al. Multidrug-Resistant *Candida haemulonii* and *C. auris* , Tel Aviv, Israel. *Emerg Infect Dis [Internet].* febrero de 2017 [citado 5 de junio de 2023];23(2). Disponible en: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/2/16-1486\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/2/16-1486_article.htm)
- Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, Chen S, Kaur H, Kapoor M, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med.* febrero de 2015;41(2):285-95.
- Chowdhary A, Anil Kumar V, Sharma C, Prakash A, Agarwal K, Babu R, et al. Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* junio de 2014;33(6):919-26.

15. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, Agarwal K, Prakash A, Singh PK, et al. New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India: New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis*. octubre de 2013;19(10):1670-3.
16. Khillan V, Rathore N, Kathuria S, Chowdhary A. A rare case of breakthrough fungal pericarditis due to fluconazole-resistant *Candida auris* in a patient with chronic liver disease. *JMM Case Rep [Internet]*. 1 de septiembre de 2014 [citado 5 de junio de 2023];1(3). Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmmcr/10.1099/jmmcr.0.T00018>
17. Kim M, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim E, Ryou N, et al. *Candida haemulonii* and Closely Related Species at 5 University Hospitals in Korea: Identification, Antifungal Susceptibility, and Clinical Features. *Clin Infect Dis*. 15 de marzo de 2009;48(6):e57-61.
18. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. diciembre de 2016;5(1):35.
19. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First Three Reported Cases of Nosocomial Fungemia Caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol*. septiembre de 2011;49(9):3139-42.
20. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the First Seven Reported Cases of *Candida auris*, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus—United States, May 2013–August 2016. *Am J Transplant*. enero de 2017;17(1):296-9.