

***Candida auris*, una nueva especie de *Candida* emergente con alta mortalidad**

***Candida auris*, a new species of emerging *Candida* with high mortality.**

Karin Ivette Campos-Jiménez,¹ Lourdes Mena,¹ Andrea Lima-Galindo,¹ Javier Araiza,¹ Judith Domínguez-Cherit,¹ Alexandro Bonifaz²

Editor:

El objetivo de esta breve presentación es insistir en una especie emergente de *Candida*, que en los últimos años empieza a representar una amenaza para los sistemas de salud a nivel global, con especial mención de *Candida auris*, que es el primer patógeno fúngico que representa un peligro real, debido a que puede ser causante de epidemias por su alta virulencia, transmisión eficiente por la fácil colonización de la piel y las superficies hospitalarias, además de sus características complejas de evasión inmunológica.¹ Al mismo tiempo, en este documento revisamos lo publicado en la bibliografía sobre el manejo del paciente, portador asintomático y los medios de erradicación estudiados.

Candida auris es un hongo patógeno emergente, resistente a múltiples fármacos, asociado con cuidados de la salud.² Es causa de infecciones graves, difícil control epidemiológico y elevada mortalidad, que es cercana a 60%.³ Fue reportada por primera vez en Japón en 2009, aunque su primer brote fue en Corea y a partir de éste, se han identificado otros brotes en todo el mundo. En América se ha encontrado en Colombia, Estados Unidos, Venezuela, Panamá y Costa Rica.⁴

Candida auris pertenece a la familia *Metschnikowiaceae*. Su nombre proviene del latín *auris*, que significa oreja, ya que en el primer caso reportado se obtuvo el aislamiento del canal auditivo del paciente.⁵ Estudios filogenéticos reconocen cuatro clados, que se agrupan geográficamente en Asia del Este, Asia del Sur, Sudamérica y Sudáfrica, lo que sugiere que emergieron independiente y simultáneamente y no de un mismo lugar.⁶

¹ Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán, Ciudad de México.

² Servicio de Dermatología y Departamento de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: enero 2020

Correspondencia

Karin Ivette Campos Jiménez
kiv2811@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Campos-Jiménez KI, Mena L, Lima-Galindo A, Araiza J y col. *Candida auris*, una nueva especie de *Candida* emergente con alta mortalidad. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 621-625.

Candida auris característicamente tiene resistencias intrínsecas y adquiridas a antifúngicos,⁷ evade el sistema inmunológico, sobre todo la respuesta inicial innata, lo que pudiera explicar su elevada mortalidad a pesar de un tratamiento antifúngico óptimo^{3,8} ya que tiene la capacidad de formar de biopelículas, produce enzimas líticas como fosfolipasas, proteinasas, proteasas y adhesinas; se cree que tiene plasticidad fenotípica.^{2,4}

Desde el punto de vista inmunológico, se ha analizado la interacción de *C. auris* con los neutrófilos que son de las primeras células inmunitarias en contener infecciones fúngicas, *C. auris* tiene la capacidad de evadirlos, se ha observado que los neutrófilos no reconocen rápidamente a *C. auris*, por ende, no producen sus denominadas redes extracelulares o NETs, que son complejos de histonas que atrapan a los antígenos detectados.⁹

Candida lusitanae es otra especie filogenéticamente muy cercana a *C. auris*, que también tiene la capacidad de inhibir inicialmente a los fagocitos, en contraposición con *C. albicans* y *C. glabrata*, que son fagocitados más fácilmente.¹⁰

C. auris es termotolerante, crece en temperaturas de incluso 42°C, es resistente a estrés osmótico.² Hay cepas que forman agregados, lo que le permite resistir métodos de descontaminación, como radiación o detergentes.⁴

A diferencia de otras especies de *Candida*, *C. auris* tiene preferencia por colonizar la piel⁷ y presenta transmisión horizontal, de persona a persona y del ambiente a la persona.²

El cuadro clínico descrito asociado con este patógeno es similar al de otras especies de *Candida*,⁶ con comportamiento muy similar a las infecciones por *Acinetobacter baumannii*. La manifestación clínica más frecuente y grave es la

fungemia. En la piel se ha descrito en infección de tejidos blandos asociada con heridas.⁵ Puede manifestarse en todas las edades, principalmente en pacientes en cuidados intensivos. El tiempo promedio de ingreso al hospital a la aparición de la candidemia es de 9 a 62 días.

Los factores de riesgo relacionados con la infección por este hongo son similares a los de otras especies de *Candida*, como: inmunodepresión, cirugía abdominal, administración reciente de antibióticos, uso de catéteres centrales y urinarios, este último es el más importante. También se ha propuesto la administración de antifúngicos como factor de riesgo.⁴

Para establecer el diagnóstico puede realizarse: examen directo en el que se observan levaduras ovoides o elongadas,¹¹ de 2-3 x 2.5-5 µm, pueden estar aisladas, en pares o en grupos.⁶ Rara vez se ven pseudohifas con crecimiento rudimentario.² En el cultivo agar dextrosa Sabouraud forma colonias de color blanco o crema, lisas.⁶ En agar malta forma colonias blancas a gris, lisas, brillantes.⁶ En agar CHROM crece a 37^a a 42^a colonias rosa a morado pálidas.¹² *Candida auris* no crece en medios con cicloheximida 0.1-0.01%.⁶ El cultivo puede tardar hasta 10 días en crecer⁵ y debe dejarse como mínimo 48 horas.¹³ La CDC recomienda el uso de un medio Sabouraud dulcitol sal 10% con cloranfenicol y gentamicina (SSD)⁵ a 40°C durante al menos cinco días.¹³

La identificación de este hongo es un reto en la actualidad. Por los métodos tradicionales bioquímicos se reporta erróneamente como *Candida haemulonii* (más frecuente),⁴ *Candida duobushaemulonii*, *Rhodotorula glutinis* (sin pigmento) o *Saccharomyces cerevisiae*. Los métodos fenotípicos clásicos no reconocen a *Candida auris*.

La identificación por métodos bioquímicos usando API yeast 20 AUX reporta *Rhodotorula*

glutinis, *Candida sake* o *Saccharomyces cerevisiae*; por API *Candida* se identifica como *Candida famata*; por VITEK2 reporta *Candida haemulonii*, *Candida lusitanae*, *Candida duobushaemulonii* o *Saccharomyces cerevisiae*.¹² El programa Vitek 2 YST (versión 8.01 o posterior) puede identificar el clado de África y Asia del Sur.⁵ El mejor método actual es por espectrometría de masas MALDI-TOF MF o secuenciación de ADN.¹⁴ El **Cuadro 1** muestra las identificaciones erróneas de *C. auris* por los diversos métodos.

Las opciones de tratamiento son muy limitadas. La resistencia reportada a fluconazol es de 90 a 100%, a voriconazol de 15 a 73%, a anfotericina de 0 a 30%,⁷ y equinocandinas de 2.5%. Por esto, las equinocandinas son el fármaco de elección actual.¹² La falla al tratamiento con equinocandinas se asocia con la mutación *KFS1*,¹² es un gen que codifica una subunidad de la β -D-glucano sintetasa; sin embargo, la micafungina es la que reporta mejores resultados de tratamiento. En menores de 2 años, la CDC recomienda la administración de anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) como primera línea de tratamiento,⁴ en caso de no responder, puede considerarse anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día). La combinación de antimicóticos no está recomendada, pero podría utilizarse en infección del sistema nervioso central o de las

vías urinarias. *In vitro* se ha demostrado sinergia con voriconazol, micafungina, sulfametoxazol y otros azoles.⁵ El tratamiento antifúngico debe mantenerse hasta el alivio clínico y microbiológico. En caso de candidemia debe extenderse hasta dos semanas después de obtener cultivos negativos. En caso de endocarditis u osteomielitis debe mantenerse más tiempo.⁸

Se están desarrollando nuevos antifúngicos que han demostrado efectividad *in vitro* contra *Candida auris*, actualmente estos estudios están en fases 2 y 3,⁷ entre éstos están la rezafungina, una equinocandina de larga duración, previamente llamada CD101;¹² el APX001, que actúa en *gwt1*, una enzima necesaria para la localización de proteínas unidas a fosfatidilinositol, necesaria para la formación de la pared celular y el *ibrexafungrep*, previamente SCY 078, que es otro inhibidor de glucano sintetasa.⁵

Otra propiedad que hay que resaltar de *C. auris* es que se ha aislado en todas las superficies y equipo médico,⁵ incluidos termómetros axilares y aparatos de toma de presión arterial.¹⁵ Sobrevive fuera del hospedero dos a cuatro semanas,¹⁶ después no es cultivable; sin embargo, se cree que puede seguir siendo viable.⁴ Se ha identificado hasta por siete días en superficies secas o húmedas e incluso 14 días en plástico.⁵

Cuadro 1. Identificación errónea de *C. auris* por diferentes métodos y técnicas comerciales (tomado de Bonifaz¹⁵)

Métodos bioquímicos	
API-yeast 20®AUX	<i>Rhodotorula glutinis</i> (sin pigmento), <i>Candida sake</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
API Candida	<i>C. famata</i>
Vitek 2 YST®	<i>C. haemulonii</i> , <i>C. duobushaemulonii</i> , <i>C. lusitanae</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
BD Phoenix yeast®	<i>C. haemulonii</i> , <i>C. famata</i>
MicroScan® (Beckman Coulter)	<i>C. famata</i> , <i>C. lusitanae</i> , <i>C. guilliermondii</i>
Métodos proteómicos	
MALDI-TOF MS	
Vitek MS® (bioMérieux)	<i>C. haemulonii</i>
MALDI Biotyper® (Bruker Daltonics)	<i>C. haemulonii</i>

El periodo de colonización no se conoce. Se recomienda la revaloración del paciente cada uno a tres meses.⁶

Aún no se conoce un método eficaz de descolonización del hongo ya sea en el huésped o el ambiente. Se sugiere una respuesta multimodal de control con uso de equipo biomédico desechable, lavado del cuarto tres veces al día, uso de microfibra desechable, higiene de manos, equipo protector y aislamiento por contacto con sistema de presión negativa.^{5,12,17}

Se ha observado resistencia a los desinfectantes usados con más frecuencia en el ámbito hospitalario. La mejor evidencia de efectividad es con yodopovidona a 10%.¹² El peróxido de hidrógeno a 1.4%, el ácido peracético (1200 ppm) con peróxido de hidrógeno y ácido acético han demostrado disminución de más de 5 log¹⁰ de reducción de unidades formadoras de colonias.⁵ Los desinfectantes clorados con concentraciones de cloro entre 3900 y 20,000 ppm de cloro pueden ser eficaces.⁵

La clorhexidina a 4% no es útil para descolonizar superficies.¹² Sin embargo, para la descolonización de la piel los resultados son controvertidos; algunos estudios no encontraron eficacia en los baños con clorhexidina, aun con repetición diaria.¹² Otro estudio *in vitro* demostró que el gluconato de clorhexidina 2% en alcohol isopropílico a 70% por dos minutos disminuye la colonización en más de 5 log¹⁰.⁵ El vinagre y amonio cuaternario no son efectivos.⁴ La desinfección con UVC puede utilizarse como medida adicional, pero no reemplaza el uso de otros agentes.¹⁷

El CDC recomienda el lavado diario de los cuartos de los pacientes con algún desinfectante efectivo contra esporas de *Clostridium difficile*.

Para la identificación de portadores asintomáticos, se ha propuesto tomar la muestra de

las axilas e ingles seguidas de las narinas; la colonización puede ocurrir horas después del contacto.⁴ Se ha reportado colonización en las manos en 3% de los trabajadores de cuidados de la salud que han estado en contacto.⁶ Sin embargo, actualmente el cribado (*screening*) de rutina no está recomendado.⁵

De igual forma, no se ha establecido un manejo estandarizado para los contactos colonizados. Hasta el momento no se recomienda el tratamiento con antimicóticos sistémicos activos contra *Candida auris*.⁶ El personal de salud debe seguir cuidados similares a los que se hacen con cualquier infección grave, higiene de manos con agua y jabón, desinfectantes con alcohol o clorhexidina.⁴ Se prefieren los desinfectantes con base de alcohol.¹⁷ Evitar compartir ropa, utensilios, cosméticos. La permanencia en la ropa no es clara, se sugiere cambio de bata y ropa de cama diario.¹⁷ Algunos autores sugieren que el uso de toallas de clorhexidina a 2% lleva a la descolonización en dos a tres meses.¹⁸ La nistatina oral es efectiva *in vivo*, pero no reproducible *in vitro*.¹²

REFERENCIAS

1. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, et al. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic health care surface. *J Clin Microbiol* 2017; 55 (10): 2996-3005. doi: 10.1128/JCM.00921-17
2. De Jong AW, Hagen F. Attack, defend and persist: How the fungal pathogen *Candida auris* was able to emerge globally in healthcare environments. *Mycopathologia* 2019; 184 (3): 353-365. doi: 10.1007/s11046-019-00351-w
3. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Feroqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (2): 134-40. doi: 10.1093/cid/ciw691
4. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow EL, Jackson B, Chiller T, et al. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol* 2019; 57 (1): 1-12. doi: 10.1093/mmy/myy054
5. Ong CW, C-A Chen S, Clark JE, Halliday GL, Kidd SE, Marriott DJ, et al. Diagnosis, management and prevention of *Candi-*

- da auris in hospitals: Position statement of the Australasian Society for Infectious Diseases. *Intern Med J* 2019; 49 (10): 1229-1243. doi: 10.1111/imj.14612
6. Lone S, Ahmad A. *Candida auris*-the growing menace to global health. *Mycoses* 2019; 62 (8): 620-637. doi: 10.1111/myc.12904
 7. Lockhart S. *Candida auris* and multidrug resistance: Defining the new normal. *Fungal Genet Biol* 2019; 131: 103243. doi: 10.1016/j.fgb.2019.103243
 8. Ruiz-Gaitán A, Martínez H, Moret AM, Calabuig E, Tásias M, Alastruey-Izquierdo A, et al. Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: risk factors for developing colonization and candidemia by this new species in critically ill patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019; 17 (4): 295-305. doi: 10.1080/14787210.2019.1592675
 9. Johnson C, Muse D, Huttenlocher A, Kernien JF, Nett JE. Emerging fungal pathogen *Candida auris* evades neutrophil attack. *mBio* 2018; 9(4): e01403-18. DOI: 10.1128/mBio.01403-18
 10. Dementhon K, El-Kirat-Chatel S, Noel T. Development of an *in vitro* model for the multi-parametric quantification of the cellular interactions between *Candida* yeasts and phagocytes. *PloS one*; 7 (3):e32621. doi: 10.1371/journal.pone.0032621
 11. Duduk C, Berrio I, Leonardelli F, Morales-López S, Theill L, Macedo D, et al. Antifungal activity and killing kinetics of anidulafungin, caspofungin and amphotericin B against *Candida auris*. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74 (8): 2295-2302. doi: 10.1093/jac/dkz178
 12. Saris K, Meis JF, Voss A. *Candida auris*. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31 (4): 334-340. doi: 10.1097/QCO.0000000000000469
 13. Kordalewska M, Perlin DS. Identification of drug resistant *Candida auris*. *Front Microbiol* 2019; 10: 1918. doi: 10.3389/fmicb.2019.01918
 14. 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* 2018; 66 (2): 306-311. doi: 10.1093/cid/cix744
 15. Bonifaz A. Candidosis. En: *Micología médica básica*. 6ª ed. CDMX: McGraw-Hill, 2020.
 16. Short B, Brown J, Delaney C, Sherry L, Williams C, Ramage G, et al. *Candida auris* exhibits resilient biofilm characteristics *in vitro*: implications for environmental persistence. *J Hosp Infect* 2019; 103 (1): 92-96. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.06.006>
 17. Kenters N, Kiernan M, Chowdhary A, Denning DW, Pemán J, Saris K, et al. Control of *Candida auris* in healthcare institutions. Outcome of an ISAC expert meeting. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54 (4): 400-406. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.013>
 18. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, Moir I, Moroney R, Quan TP, et al. A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. *N Engl J Med* 2018; 379 (14): 1322-1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1714373