



Multidrug-resistant *Candida auris*: “new kid on the block” in hospital-associated infections?

Candida auris multi-resistente en infecciones nosocomiales.

Chowdhary A,
Voss A, Meis JF.
J Hosp Infect 2016;
94: 209-12.

Es un artículo de revisión sobre una levadura emergente, *Candida auris*. Se destaca la importancia de la emergencia de esta especie en infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS). *Candida auris* fue aislada por primera vez en una muestra ótica (2009), y posteriormente en sangre. Ya ha producido varios brotes de candidemia en el mundo. Calvo y cols., reportaron el primer aislado en Latinoamérica en 2016. Es una especie que presenta multiresistencia a los antifúngicos.

Infecciones del torrente sanguíneo (ITS) por *Candida* y las implicancias de las especies no *albicans*: Estimándose en 400.000 casos en el mundo, la infección por *Candida* spp. es más frecuente en países en vías de desarrollo. Las tasas de mortalidad cruda y atribuible a candidemia es de 42 y 27%, respectivamente. La colonización por *Candida* ocurre en más de 80% de los pacientes críticamente enfermos, después de una semana en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). A pesar de los avances en pruebas diagnósticas rápidas, el diagnóstico microbiológico de la candidemia es tardío. Por otra parte la distribución de especies ha cambiado en los últimos años, con emergencia de especies no-*albicans*, lo que se ha asociado a la profilaxis con azoles y equinocandinas, que ha ido seleccionando especies multi-resistentes. *Candida auris* ha emergido como agente de IAAS, causando falla terapéutica y diseminación en el ambiente hospitalario. Esta especie es resistente a la primera línea de antifúngicos como fluconazol, exhibiendo susceptibilidad variable al resto de los azoles, anfotericina B y equinocandinas. Estas infecciones deben ser notificadas al centro de control de enfermedades (CDC) de E.U.A.

Emergencia mundial y diseminación nosocomial de *C. auris* multi-resistente en centros de salud: Desde la aparición del primer caso de candidemia en Corea, este agente se ha diseminado por el mundo, con casos en hospitales de India, Sudáfrica, Kuwait, Brasil, Venezuela, E.U.A, Reino Unido y Paquistán. Cabe señalar, que ha habido identificaciones erróneas de esta especie anteriormente, pudiendo ser informadas como *C. haemulonii*, *C. sake*, *Sacharomyces cerevisiae* y *Rodothorula glutinis* por sistemas como Vitek2 y API20C-AUX. El diagnóstico de *C. auris* se realiza fundamentalmente mediante secuenciación (regiones ITS o LSU) o por “matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry” (MALDI-TOF). Un nuevo panel independiente de cultivo “T2 *Candida* panel” detectaría rápida y directamente cinco agentes de candidemia, pero no *C. auris*. Los pacientes con *C. auris* tienen riesgos similares que aquellos con otras especies de *Candida*. La mortalidad cruda de la candidemia por *C. auris* es de 30-70% y se asocia a cuadros prolongados (10-50 días) lo que facilita la diseminación en el hospital. Estudios recientes en aislados en India, sugieren una baja diversidad genética de las cepas (alto parentesco) lo que hace pensar que posiblemente esta especie emergió sólo recientemente.

Resistencia antifúngica de *C. auris*: Aún no existen puntos de corte para la susceptibilidad de *C. auris* a los antifúngicos. Esta especie es altamente resistente a fluconazol

(CIM₉₀ > 64 mg/L) y un tercio de los aislados presenta una CIM elevada a voriconazol (≥ 2 mg/L) y a anfotericina B. Pocas cepas tienen CIMs elevadas a equinocandinas. Su perfil de resistencia a las tres grandes familias de antifúngicos limita las alternativas terapéuticas. Esta especie se encuentra relacionada genéticamente con *C. haemulonii*, que tiene resistencia intrínseca a anfotericina B y fluconazol. Hasta el momento no se conocen claramente los mecanismos de resistencia. Al parecer sería inducible por la presión de selección produciendo cambios mutacionales rápidos. Un estudio genético reciente demostró que esta especie tendría copias únicas de varios genes relacionados con resistencia a los antifúngicos como *ERG3*, *ERG11*, *FKS1*, *FKS2* y *FKS3* además de una mayor proporción de genes de familias de transportadores *ABC* y *MSF* (bombas de flujo), que podrían explicar la multiresistencia. Es probable que el uso no meditado de antifúngicos, se haya traducido en la emergencia de *C. auris* como un patógeno multi-resistente exitoso. Dada las elevadas CIMs a anfotericina B, como terapia de primera línea debieran usarse equinocandinas, con prueba de susceptibilidad antifúngica. Además debe vigilarse la susceptibilidad antifúngica en pacientes infectados o colonizados por este agente.

Prevención y control de infecciones: La colonización por este microorganismo es difícil de erradicar, tendiendo a persistir. También se han descrito reservorios ambientales en algunos brotes. El CDC recomienda en pacientes colonizados e infectados el uso de habitación individual y precauciones estándar y de contacto. También se sugiere un tamizaje semanal de colonización de piel y mucosas en pacientes con larga estadía hospitalaria, pues aún se desconoce el sitio de predilección de colonización por este agente. Debe haber coordinación multidisciplinaria entre microbiólogos y especialistas en IAAS de cada institución para implementar políticas de control. Los elementos clave son: adherencia al lavado de manos del personal de salud, medidas generales de prevención y control de infecciones en cuanto al ambiente y fomites, a pesar que *C. auris in vitro* es multi-resistente a varios agentes desinfectantes, una política eficiente de eliminación de desechos y estudio cauteloso de los beneficios de la profilaxis antifúngica en unidades clínicas donde *C. auris* haya sido aislada, por el riesgo de diseminación de esta especie cuando se usa fluconazol profiláctico.

Conclusión: El impacto potencialmente devastador de las infecciones invasoras por esta especie multi-resistente tanto en pacientes como en servicios clínicos no debe ser desestimado. Se requiere continuar aportando información al conocimiento de la epidemiología global de esta infección emergente y de cómo prevenirla. En Chile, hasta el momento no hay casos descritos, pero debemos estar atentos pues esta especie se ha diseminado rápidamente habiéndose ya descrito en Latinoamérica.

Cecilia Tapia y Christian Batarce
Programa de Microbiología y Micología, ICBM
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.