

Estudio descriptivo de las
candidemias por *Candida auris* en un
hospital terciario y evaluación de la
eficacia del tratamiento antifúngico



Autora: Paz Herrero Rodríguez

Tutor académico: Vicente Abril López de Medrano

Curso académico: 2019-2020

2º Convocatoria

Resumen

Candida auris es un hongo multirresistente causante de infecciones nosocomiales, de difícil erradicación y elevada morbimortalidad. Presentamos un estudio descriptivo, retrospectivo, unicéntrico que recoge los casos de candidemia desde octubre de 2017 hasta junio de 2020, así como las principales características de los pacientes y los tratamientos empleados. Se identificaron 47 pacientes con una edad media de 61 años (DS 16,3), predominio masculino (76,1%) y con comorbilidad variable (índice de Charlson medio 3, DS 2). Un 91,3% de los pacientes presentaban al menos 1 factor de riesgo de candidemia (28,3% diabetes, 26,1% neoplasia, 4,3% inmunosupresión, 17,4% terapia renal sustitutiva, 15,2% nutrición parenteral, 52,2% cirugía, 21,7% sepsis y 84,8% catéter venoso central), con un *Candida score* medio de 1,6356 (DS 1,1341). El 47,8% recibió tratamiento combinado, siendo la combinación más frecuente anfotericina B + anidulafungina. La duración mediana de tratamiento fue de 21 días (IQ 15-25). La mortalidad al día 30 fue del 23,9%. En un 19,6% la candidemia persistió tras 7 días de antifúngico dirigido y un 11,7% presentaron un segundo episodio. No evidenciamos diferencias entre las diferentes opciones de tratamiento, por lo que es necesario realizar más estudios que permitan identificar el tratamiento óptimo de estas infecciones.

Abstract

Candida auris is a multiresistant yeast, cause of nosocomial infections, with a high morbidity and mortality rate. We present a descriptive, retrospective, unicentric study that includes the cases of candidaemia from October 2017 to June 2020, as well as the main characteristics of the patients and the treatments used. We identified 47 patients with a mean age of 61 years (SD 16.3), male predominance (76.1%) and variable comorbidity (mean Charlson index 3, SD 2). 91.3% of the patients had at least one risk factor for candidaemia (28.3% diabetes, 26.1% neoplasia, 4.3% immunosuppression, 17.4% renal replacement therapy, 15.2% parenteral nutrition, 52.2% surgery, 21.7% sepsis and 84.8% central venous catheter), with a mean candida score of 1.6356 (SD 1.1341). Combined treatment was received by 47.8% of the patients, the most frequent combination being amphotericin B + anidulafungin. Median duration of the treatment was 21 days (IQ 15-25). Mortality at day 30 was 23.9%. Candidemia persisted after 7 days of directed antifungal therapy in 19.6% and 11.7% presented a second episode, with no differences between the different treatment options. Further studies are needed to identify the optimal treatment for these infections.

Palabras clave: *Candida auris*, risk factors, combined treatment

Índice

Abstract.....	1
Índice	2
1. Introducción.....	3
Justificación del interés científico del tema elegido.	3
Identificación del problema o de las hipótesis de partida.	4
2. Objetivos.....	5
3. Hipótesis	5
4. Estado de la cuestión.	5
5. Metodología.....	10
Diseño	10
Criterios de inclusión	10
Criterios de exclusión	10
Pacientes incluidos.....	10
Variables a estudio y recogida	11
Análisis, dificultades y limitaciones	12
6. Plan de Trabajo	13
7. Aspectos Éticos a tener en cuenta.....	13
8. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos o previsibles.	13
9. Presupuesto	13
10. Resultados	14
11. Discusión.....	20
12. Conclusiones y futuras líneas de investigación	23
13. Bibliografía	25

1. Introducción.

Justificación del interés científico del tema elegido.

La emergencia de microorganismos resistentes en los últimos años se ha convertido en un reto para la práctica clínica y de salud pública. Aunque la atención de este problema se ha focalizado principalmente sobre las enterobacterias gram negativas y su capacidad para transmitir y expresar genes de resistencia a betalactámicos, en los últimos años hemos vivido la aparición de otros microorganismos multirresistentes. Las infecciones causadas por *Candida spp.* han ido incrementándose a lo largo de las últimas décadas, fundamentalmente por el incremento de procedimientos invasivos, el uso generalizado de antibioterapia de amplio espectro y la mayor inmunosupresión de los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos, hasta posicionarse, según diversas series, en el cuarto microorganismo más frecuente como etiología de bacteriemia/fungemia. Pese a que *Candida albicans* sigue siendo el hongo causante de patología más habitual, se ha descrito un aumento de otras especies no-albicans como causa de candidemia, especialmente en pacientes críticos. Entre estas especies emergentes se encuentra *Candida auris* que destaca por su capacidad para propagarse a nuevos hospitales y para permanecer largos periodos en el entorno.

Descrita por primera vez en 2009 en Japón y con posterior propagación a la mayoría del continente asiático y desde allí al resto de continentes, esta nueva especie plantea varios retos para su control y erradicación. En primer lugar, su identificación puede ser dificultosa, especialmente en países con menos recursos, ya que frecuentemente es confundida con otras especies ya conocidas de *Candida* como *Candida haemuloni*. Además, se transmite con gran facilidad entre pacientes y entre instituciones, causando brotes nosocomiales a través de la colonización cutánea de pacientes y de su capacidad para permanecer en superficies inertes durante largos periodos. Por último, su perfil de resistencia a antifúngicos, fundamentalmente azoles aunque ya se han descrito cepas resistentes a equinocandinas, hace que las opciones de tratamiento en muchos casos sean muy reducidas.

En la Comunidad Valenciana, los primeros casos fueron descritos en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe en 2017, siendo además esta serie la mayor descrita en Europa. Desde este hospital, se trasladó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital General Universitario de Valencia un paciente colonizado por *Candida auris*. Desde aquel caso índice se han registrado más de 40 candidemias por *C. auris* y más de 200 casos de colonización. Inicialmente todos estos casos fueron adquiridos en la UCI pero en los últimos meses se han

identificado los primeros casos de colonización y candidemia en pacientes sin ingreso en esta unidad.

La persistencia de este hongo en unidades como la UCI, donde se realizan un elevado número de técnicas invasivas y prácticamente todos los enfermos son portadores de accesos venosos centrales se traduce en un riesgo de aumento de incidencia de casos de candidemia salvo que se controle la persistencia ambiental del hongo. El aumento de casos, junto con las dificultades en su tratamiento por el perfil de resistencias que presenta, lo convierten en un problema de gran magnitud, no solo por la elevada morbimortalidad que genera, sino también por los costes económicos en tratamientos y estancias prolongadas.

Identificación del problema o de las hipótesis de partida.

En septiembre de 2017 ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Consorcio Hospital General Universitario de València un paciente trasladado desde otro hospital de nuestra ciudad, con una colonización urinaria por *Candida auris*. Poco más de un mes después, se detectó en nuestro hospital el primer caso autóctono de colonización y posterior candidemia por este microorganismo. Desde este primer caso en 2017, los casos de colonización y candidemia han ido en aumento de forma progresiva hasta crear una situación de endemia con periodos de mayor incidencia y brotes. Pese a las medidas puestas en marcha para su control, y los grandes esfuerzos tanto económicos como del personal llevados a cabo, no se ha conseguido la erradicación de la endemia, aunque sí ha habido periodos con una disminución en el número de casos por disminución de la carga ambiental del hongo. En los últimos meses, con la situación vivida durante la pandemia por COVID-19 de colapso de las UCI y la habilitación de nuevas unidades en otros espacios del hospital, hemos detectado nuevamente un aumento de casos hasta identificar nuevas colonizaciones e infecciones en pacientes sin ingreso en la UCI.

Ante la endemia del hospital, es necesario ampliar el conocimiento sobre la situación actual en cuanto a las infecciones que se producen, así como los posibles factores de riesgo que predispongan a desarrollar una candidemia a partir de una colonización, para sí poder identificar los pacientes más susceptibles e instaurar medidas para su prevención. También es fundamental identificar que regímenes antifúngicos se traducen en mejores resultados en cuanto a erradicación de la infección y menor tasa de complicaciones.

2. Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo es caracterizar los pacientes con candidemia por *C. auris* y describir la presencia de factores de riesgo clínicos y epidemiológicos clásicos de infección por *Candida*. Como objetivos secundarios, se tratará de identificar si alguno de los regímenes antifúngicos empleados pudiera ser superior en términos de mortalidad, menor tasa de complicaciones o menor tasa de candidemia persistente.

3. Hipótesis

Dado que el estudio es un análisis descriptivo, con el objetivo de conocer y caracterizar mejor los casos de candidemia por *Candida auris*, no se ha formulado una hipótesis formal.

4. Estado de la cuestión.

Las fungemias nosocomiales por *Candida spp.* son un fenómeno de elevada frecuencia y morbimortalidad especialmente en hospitales de tercer nivel, donde es habitual la presencia de pacientes inmunocomprometidos y pacientes a los que se les han practicado técnicas invasivas. Hasta la fecha la mayoría de los casos son debidos a *Candida albicans*, pero en los últimos años se está documentando un incremento de infecciones por especies poco habituales como causantes de infección. Este aumento ha sido tan marcado que en los últimos años, ya hay algunos hospitales que publican series con una mayor prevalencia de candidemias por *Candida auris* que por *Candida albicans*.¹

Candida auris fue descrita por primera vez en Japón en 2009 en las secreciones óticas de una paciente de 70 años². El mismo año, fue identificada en 15 pacientes en Corea del Sur.³ Satoh et al. describieron este nuevo hongo como perteneciente a la familia *Metschnikowiaceae* y estrechamente relacionada con *Candida lusitaniae*, *Candida pseudohaemulonii*, *Candida duobshaemulonii* y *Candida haemulonii*. Crece en diferentes medios de cultivo tales como Agar Sabouraud, CHROMagar, Candida agar o GYP, mostrándose como colonias lisas, moradas o rosa pálido agrupadas en parejas.^{4,5} El tamaño alcanzado por sus colonias y su tasa de crecimiento es más cercana a *Candida glabrata* que a *C. albicans*.⁶ Crece entre 30 y 42°C, siendo prácticamente la única especie de *Candida* capaz de crecer a estas temperaturas.² Esta capacidad es considerada hasta la fecha como una de las causas de persistencia en los huéspedes y facilitadora de su diseminación por el entorno.⁷ En 2016, Borman et al documentaron la existencia de al menos dos formas de *Candida auris*: en forma de agregados, difíciles de separar, y como células individuales, ambos capaces de formar

biofilms. Las células individuales se comportan de forma más virulenta que los agregados, pero pese a ello, ningún estudio hasta la fecha ha demostrado que la virulencia de *C. auris* sea superior a la de *C. albicans*. También se ha confirmado que la expresión de factores de virulencia como fosfolipasas P2, proteinasas o formación de pseudohifas es mucho menos frecuente que en las cepas de *C. albicans*^{6,8,9} La formación de biofilm por *C. auris* también es menor que *C. albicans* tanto en biomasa como en actividad metabólica. El biofilm formado por *C. auris* se caracteriza por estar compuesto por una pequeña cantidad de matriz extracelular y una gran cantidad de levaduras.¹⁰ Hasta la fecha, hay seis publicaciones detallando la secuenciación genómica, que muestran que diverge del genoma de *C. albicans* en un 99,5%. La especie con mayor homología genética es *C. lusitanae* con 85,9-86,4% nucleótidos idénticos.^{11,12}

Una de las características más preocupantes de *C. auris* es su capacidad de permanecer en superficies, tanto con humedad como sin ella. Se ha demostrado su presencia en sábanas, suelos, aire, piel o cavidad nasal de pacientes.^{7, 13,14,15} siendo capaz de crecer en superficies secas hasta al menos 7 días, y en algunas superficies de plástico hasta 2 semanas después del último contacto con material orgánico.^{7,14} Las colonias recuperadas desde superficies secas fueron similares a las colonias de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM), *Enterococcus* resistentes a vancomicina o *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos.⁷ También puede colonizar el tracto gastrointestinal de los pacientes, con el potencial de crear portadores asintomáticos que faciliten la transmisión persona a persona.¹⁶

Esta capacidad para sobrevivir en el entorno explica la facilidad para transmitirse entre instituciones sanitarias a través de pacientes colonizados. Solo dos años después de ser descrita por primera vez, se comunicaron en Corea del Sur tres casos de fungemia de origen nosocomial causados por *C. auris*¹⁷. Los tres casos se produjeron en pacientes que habían estado ingresados durante al menos 12 días. En 2013 se comunicaron los primeros casos de candidemia por *C. auris* en India, pero el primer aislamiento de su serie en realidad se produjo en 2009.¹⁸ Esta serie de pacientes recogía casos de 4 hospitales diferentes, tanto del norte como del sur de la India. Más tarde en el mismo año, se comunicaron casos en Kenia¹⁹, en 2014 en Sudáfrica²⁰ y en 2015 en Kuwait²¹. En 2016 se comunicaron los primeros casos en Europa, en Alemania²² y Reino Unido,²³ así como en América, en Estados Unidos²⁴ y en Venezuela.²⁵ Hasta la fecha, todas las series de casos publicadas son en pacientes procedentes de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), con estancias prolongadas y con elevada morbimortalidad. En las últimas series publicadas, ya existen casos en las UCI de los cinco

continentes Muchas de estas unidades han reportado dificultades en la erradicación de *C. auris* pese a intensivos programas de descolonización y control de infecciones.

En España, la primera referencia que encontramos de este patógeno es en 2017 en la publicación de Ruiz-Gaitan.²⁶ En ella, se describen 140 colonizaciones y 42 candidemias en 10 meses de seguimiento, así como el hallazgo de *C. auris* en teclados, esfingomanómetros, sistemas de hemodiálisis, camas y paredes de la UCI incluso tras su desinfección con detergentes catiónicos. Tras poner en marcha un nuevo programa de descolonización, no han conseguido hasta la fecha erradicar la endemia de *C. auris*, de forma similar a la descrita en centros de Reino Unido.¹³

La dificultad para el control de estos brotes no solo está determinada por la dificultad en su erradicación. También viene determinada por las dificultades iniciales en la correcta identificación de *C. auris*. Como se ha mencionado previamente, esta especie de *Candida* está muy estrechamente relacionada con *C. haemuloni*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. duobushaemulonii*, *C. pseudohaemulonii* y *C. krusei*. Por ello, en los primeros casos descritos era frecuente la identificación incorrecta por muchos kits comerciales como Vitek Yeast ID Panel, Microscan Walkaway, BD Phoenix, API 20C o CHROMagar entre otros. Como ejemplo, entre enero de 2015 y septiembre de 2016 se identificaron 27 candidemias en diferentes hospitales de Colombia por *C. haemuloni*. Dado que este es un hongo muy poco habitual como causa de candidemia, las muestras fueron remitidas al CDC, donde posteriormente fueron identificadas como *C. auris* por MALDI-TOF²⁷. Posteriormente se ha observado que el perfil proteico identificado por el MALDI-TOF sí es un método fiable para la correcta identificación de esta especie²⁸. Sin embargo, ésta es una técnica costosa que no está disponible en muchos países ni en todos los hospitales, por lo que el diagnóstico en algunos entornos sigue siendo la parte más compleja del manejo de estas infecciones. Por ello, en 2017 Welsh et al. comunicaron dos nuevos caldos de cultivo diseñados para detectar *C. auris* directamente desde muestras clínicas y epidemiológicas.¹⁵ Este caldo, compuesto de un 10% de sal, gentamicina, cloranfenicol y dextrosa, culcitol o manitol en caldo de Saboraud es capaz de inhibir al resto de especies cuando se cultivan a 42°C. Sin embargo, a menor temperatura en este medio sí puede crecer *C. glabrata*, por lo que, en caso de no realizarse el cultivo a esta temperatura, debe tenerse en cuenta y llevar a cabo técnicas alternativas que permitan diferenciar entre ambas especies. A partir de 2017 se desarrollan varios kits de PCR y PCRrt capaces de identificar *C. auris*, *C. duobushaemulonii* y *C. lusitaniae* con una

sensibilidad y especificidad del 100% y con un límite de detección de 10 UFC, que, por su fiabilidad, se ha establecido como el método diagnóstico preferente en nuestro medio.²⁹

Los factores predisponentes a infección por *C. auris* identificados hasta la fecha son similares a los de otras especies de *Candida* y a otros patógenos oportunistas: diabetes, enfermedad renal crónica, neutropenia, VIH, neoplasias, antibioterapia de amplio espectro los días previos, terapia antifúngica los días previos, cirugía los 90 días previos, catéteres venosos centrales, sondas vesicales, estancia en UCI o nutrición parenteral han sido descritos como factores de riesgo para desarrollar la infección.³⁰ Clínicamente, las infecciones por *C. auris* se presentan de forma muy similar a cualquier otra infección sistémica, con síntomas inespecíficos como malestar general, fiebre, sensación distérmica, tiritona e incluso shock. Pese a que la forma clínica más frecuentemente descrita por su gravedad es la candidemia, *C. auris* también causa otros cuadros clínicos tales como infecciones urinarias, otitis, infecciones de sitio quirúrgico, abscesos cutáneos, osteomielitis, miocarditis y meningitis.³⁰
³¹ Sin embargo, el aislamiento en otras zonas no estériles como pulmones, piel o genitales no se consideran infección sino colonización.³²

La mortalidad descrita hasta la fecha varía mucho entre series, oscilando entre el 30 y el 72%, siendo menor en población pediátrica.³³ En muchos casos, la mortalidad directamente atribuible a la infección es difícil de determinar, puesto que estos pacientes presentan un gran número de comorbilidades y procesos graves que pueden justificar su fallecimiento durante el curso de la infección por *C. auris*. En entornos similares al nuestro, se han comunicado tasas de mortalidad en con candidemia de hasta el 41%.²⁶ También se han comunicado tasas de complicaciones embolígenas como espondilodiscitis o endocarditis de hasta el 12%.²⁶

Como factor contribuyente a la variabilidad descrita en diferentes series respecto a la mortalidad atribuible a estas infecciones, una de las hipótesis con mayor aceptación es la resistencia a antifúngicos habituales. Pese a que múltiples genes relacionados con su virulencia (adhesinas, integrinas, caja-MADS entre otros) han sido identificados, los mecanismos de resistencia a fármacos no son completamente conocidos. Sí se ha descrito la sobreexpresión de genes de bombas de eflujo como ERG11, CDR1, CDR2 o MDR1, causantes de resistencia a azoles.³³ Por esta sobreexpresión, la mayoría de cepas de *C. auris* presentan un perfil de resistencia a antifúngicos característico, con resistencia a fluconazol con una CMI > 64 mcg/ml. La resistencia a voriconazol aparece de forma irregular, con frecuencias entre un 3 y un 75% en función de diversas series^{18,19} Sin embargo, otros azoles

como itraconazol, posaconazol o isavuconazol presentan CMI's más bajas, con buena actividad in vitro, por lo que son opciones de tratamiento viable.¹⁹

La CMI para anfotericina B también es mayor que en otras especies de *Candida*, siendo considerada resistente en un 10-30% de las muestras aisladas.³⁰ Los mecanismos de resistencia a anfotericina B no son conocidos hasta el momento.

Por este perfil de resistencias, la terapia de elección son las equinocandinas. Pese a ello, ya se han descrito casos de resistencia en un 4% de las cepas aisladas,³⁵ debido a mutaciones en las regiones FKS 1 y FKS2 como causa de resistencia a azoles (estas últimas descritas también en *C. glabrata*)³⁴

Como última dificultad añadida, hasta la fecha no se han establecido concentraciones mínimas inhibitorias propias para muchas técnicas comerciales como Sensititre® YeastOne® (SYO), Etest o tiras de gradiente de concentración antibiótica. La mayoría de trabajos publicados hasta la fecha se basan en CMI para especies similares como *C. krusei*. Aunque recientemente ya se han publicado algunos trabajos que intentan establecer mediante la comparación con los puntos de corte establecidos por la clasificación EUCAST, todavía son pocos y han mostrado hasta la fecha discordancias significativas en la interpretación de resistencia frente a algunos antifúngicos. De ellos, el que mayor variabilidad presenta en función del test elegido es la anfotericina B, identificándose hasta el 75% de las muestras con CMI > 1 mg/L con tests como CLSI frente a ninguna identificada con CMI tan altas usando la metodología recomendada por EUCAST.

Con todas estas incertezas, ante un caso de infección por *C. auris*, no solo candidemias, también en infecciones de cualquier otra localización, es fundamental vigilar la evolución del enfermo y realizar cultivos de control ya que aunque todavía no hay estudios que avalen la terapia combinada, en caso que la evolución no sea favorable, se recomienda la asociación de un segundo antifúngico, bien anfotericina B o bien un azol al que se conserve sensibilidad.^{8,14,36}

Son necesarios más estudios que comprueben la posible sinergia entre asociaciones de fármacos, así como si la combinación es necesaria para todos los pacientes o debe ser reservada para algunos casos. Puesto que el tratamiento de la infección por *C. auris* difiere del tratamiento de otras candidemias, para mejorar la morbimortalidad de estas infecciones, resulta fundamental una correcta y pronta identificación que permita instaurar un tratamiento eficaz tan pronto como sea posible, así como conocer las endemias del centro hospitalario

para crear protocolos de tratamiento empírico antifúngico adaptados al riesgo de candidemia por *C. auris*.

5. Metodología

Diseño

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico de revisión de historias clínicas mediante registros electrónicos en el que se recogen todos los casos de candidemia por *Candida auris* desde 2017 hasta junio de 2020. El estudio se llevó a cabo en pacientes ingresados en un hospital de nivel 3 que atiende a una población de 361.203 habitantes (datos Junio 2019) que posee una UCI de 25 camas junto con 6 de reanimación postquirúrgica 24 horas, que son utilizadas en caso de necesidad como camas extra de la UCI. Dispone de las principales especialidades médicas y quirúrgicas, aunque carece de trasplante de órgano sólido, de trasplante de progenitores hematopoyéticos o tratamiento de algunas leucemias agudas, UCI neonatal y cuidado de grandes prematuros. Tampoco se dispone en UCI de sistema de circulación extracorpórea (ECMO) para pacientes con insuficiencia respiratoria grave como terapia puente a terapias definitivas, de terapia de sustitución hepática como puente al trasplante en hepatitis fulminantes, ni de unidad de grandes quemados.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con al menos un aislamiento de *C. auris* en al menos un hemocultivo, obtenido a través de sangre periférica o de catéter, en pacientes con características clínicas sugestivas de infección.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes en que se identificó únicamente en la punta del catéter en concentraciones inferiores a 15 unidades formadoras de colonias (15 UFC) si no se identificó posteriormente en otros cultivos, bien de sangre por venopunción o bien en sangre por catéter y que no desarrollaron signos de infección, al considerarlos colonizaciones. También se excluyeron los pacientes en los que no se pudo consultar la historia electrónica.

Pacientes incluidos

Se incluyeron el total de los 48 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 1 tuvo que ser excluido por no disponer de la historia clínica por traslado a otro hospital y otro fue excluido por imposibilidad de acceso a la historia clínica en el momento de la recogida de datos.

Variables a estudio y recogida

Las variables a estudio se recogen en la tabla 1 a continuación.

VARIABLES DE IDENTIFICACIÓN
Número de registro
Fecha de ingreso
Fecha de candidemia
VARIABLES DEMOGRÁFICAS
Edad
Sexo
VARIABLES CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO
Índice de Charlson
Diabetes mellitus
Neoplasia
Cirugía como motivo de ingreso
Sepsis
Inmunosupresión
Patología principal, agrupada por características clínicas similares en: Cirugía abdominal, problema abdominal no quirúrgico, neurológico, cardiovascular, respiratorio COVID-19, respiratorio no COVID-19, otorrinolaringológico y politraumatismo.
Nutrición parenteral total en el momento del diagnóstico
Candida score
Terapia renal sustitutiva
Portador de catéter venoso central
Lugar de candidemia
Tiempo total de estancia en UCI
Tiempo desde ingreso a candidemia
VARIABLES DE TRATAMIENTO
Uso de antibioterapia previa al episodio
Duración de la antibioterapia
Tipo de antibioterapia y uso de carbapenémicos
Tratamiento profiláctico con antifúngicos
Inicio empírico de antifúngicos
Tratamiento antifúngico: Combinado o no y cuál
Días de tratamiento
Otras medidas terapéuticas

Seguimiento por Servicio de enfermedades infecciosas o por el Programa de Optimización de uso de los Antibióticos (PROA)
DATOS MICROBIOLÓGICOS
Colonización conocida
Tiempo desde ingreso a colonización
Tiempo desde colonización a candidemia
Coinfección por otras especies
Antifungigrama
VARIABLES DE RESULTADO
Exitus: Total hasta fin de recogida, exitus al día 30 y exitus relacionado con candidemia
Complicación embolígena
Segundo episodio
Días tras fin de antifúngico
Tratamiento del segundo episodio

Tabla 1. Variables recogidas.

La recogida de variables se realizó mediante revisión de historias clínicas, datos de microbiología e inclusión en una base de datos para su posterior análisis.

Análisis, dificultades y limitaciones

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante SPSS ver.25. La principal dificultad en el estudio fue el acceso a las historias clínicas de UCI, ya que el sistema informático utilizado es exclusivo para esta unidad y la información no está disponible hasta que el paciente es dado de alta. Este fue el motivo de exclusión de uno de los casos, ya que, al permanecer todavía ingresado en UCI durante el período de recogida de datos, no pudimos disponer de las variables necesarias para incluirlas en el análisis. Las principales limitaciones son comunes a la mayoría de trabajos retrospectivos y obedecen a que la obtención de datos se realiza en base a la información reflejada en las historias clínicas existentes, pudiendo existir sesgos por no quedar constatadas algunas de las actuaciones llevadas a cabo. Además, se trata de un estudio observacional, cuya finalidad es identificar y caracterizar un problema para plantear futuras hipótesis de estudio y medidas de actuación, por lo que las conclusiones extraídas del mismo deben ser consideradas como preliminares y base de futuras líneas de trabajo más que como evidencia firme respecto a la cuestión.

6. Plan de Trabajo

Tras recibir la aprobación por parte de la Dirección del Máster Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional para realizar el trabajo, se inició la identificación de casos junto con el Servicio de Microbiología del hospital. Posteriormente se realizó la recogida de datos a través de revisión de historias clínicas. Durante el período de pandemia por COVID-19 se interrumpió toda actividad de recogida. Tras identificar un aumento de casos durante este período, se decidió prolongar el período de recogida, inicialmente previsto hasta enero de 2020, hasta el 30 de junio de 2020, ya que se consideró que el aumento de tamaño muestral justificaba ampliar el período de recogida.

Tras finalizar la recogida de datos, se procedió a realizar el análisis estadístico y extracción de conclusiones.

7. Aspectos Éticos a tener en cuenta

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y normativa vigente. Se solicitó autorización del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) así como la solicitud de exención de consentimiento informado al tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

8. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos o previsibles.

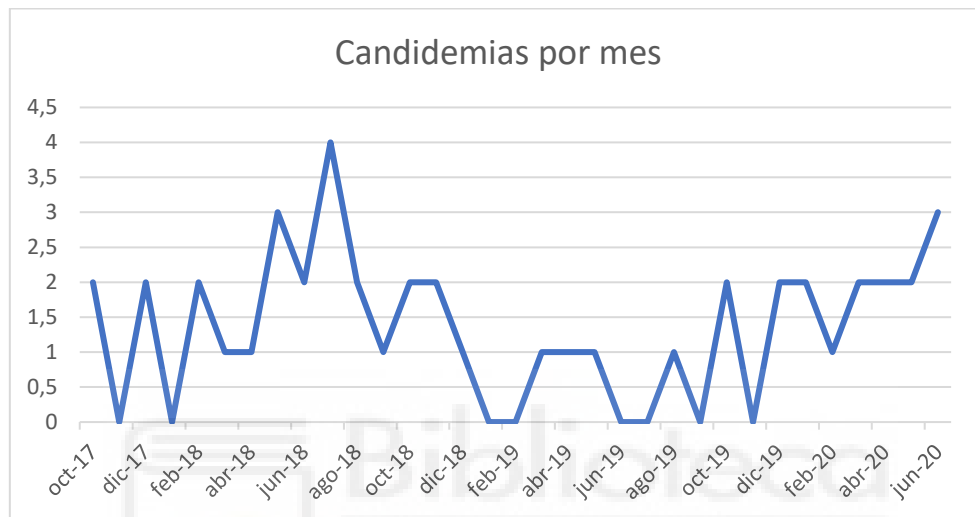
Dado que el estudio es observacional retrospectivo, como se ha descrito previamente, los resultados obtenidos pueden usarse para guiar futuras actuaciones e investigaciones, especialmente dentro del ámbito del propio hospital. En caso de identificarse factores de riesgo de desarrollo de candidemias, se comunicará al servicio de Medicina Preventiva para desarrollar estrategias de control del brote epidémico. En caso de identificarse diferencias en los tratamientos empleados, se comunicará al PROA y al servicio de enfermedades infecciosas para el desarrollo de protocolos de tratamiento que permitan estandarizar la atención a estos pacientes, así como plantear o futuros estudios que confirmen los hallazgos.

9. Presupuesto

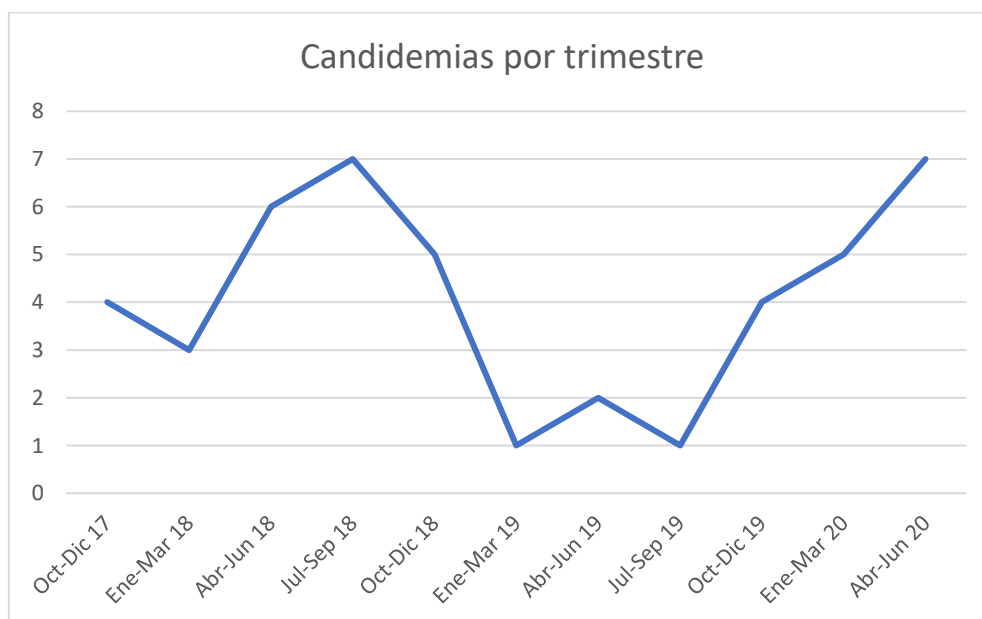
Al tratarse de un estudio observacional, no se prevé ningún coste. Es un estudio de presupuesto cero.

10. Resultados

En los 34 meses del estudio, se identificaron 48 pacientes con candidemia por *Candida auris*, dos de los cuales no fueron considerados por la imposibilidad de acceder a su historia clínica. La distribución temporal de los casos no es regular a lo largo del período, ya que hemos identificado hasta el momento 2 brotes con aumento del número de casos respecto a la situación de endemia basal del hospital. La temporalidad de los episodios se recoge en las gráficas 1 y 2 a continuación.

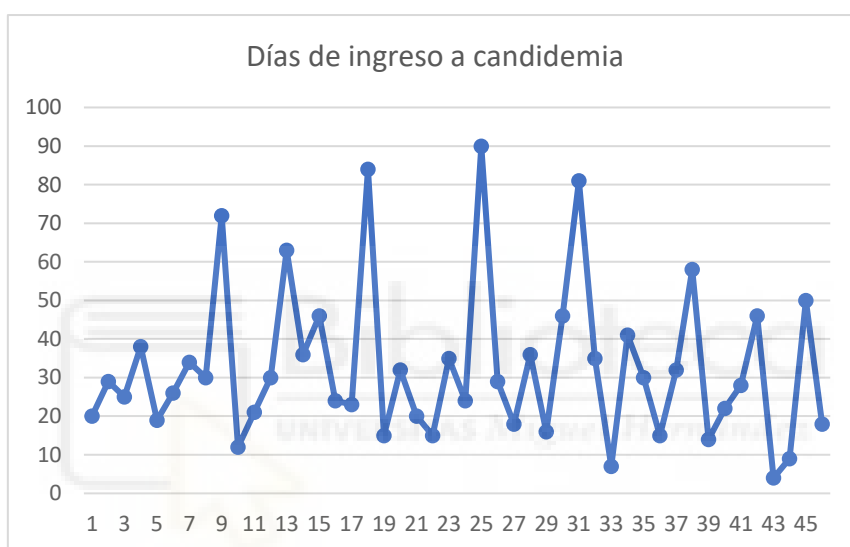


Gráfica 1. Candidemias por mes.



Gráfica 2. Candidemias por trimestre.

Pese al aumento de casos de candidemia en los últimos meses y durante el brote en 2018, el tiempo de ingreso previo hasta que se produce la candidemia no parece haberse reducido, como podría ser esperable ante el aumento de carga de *C. auris* en el ambiente. Tampoco aumentó el tiempo de ingreso hasta candidemia tras el programa de descolonización llevado a cabo a finales de 2018 con la intención de reducir los casos tras el brote. La mediana de días desde el ingreso hasta el episodio es de 29 (IQ 19-39) y podemos ver la evolución temporal de los días hasta episodio en la gráfica 3.



Gráfica 3. Días de ingreso previo episodio de candidemia.

Todos los episodios fueron identificados en adultos, con una edad media de 61 años (DS 16,3) y con un claro predominio de varones (76,1%). Del total de candidemias, 42 (91,3%) se produjeron en pacientes que estaban o habían estado ingresados en la unidad de cuidados intensivos en la que se produjo el brote. De ellos, 33 pacientes (71,7%) estuvieron ingresados en la UCI durante más de 2 semanas antes de que se produjera el episodio de candidemia.

La colonización axilarrectal o faríngea por *Candida auris* era conocida en el 71,7% de los pacientes. En 6 de ellos (13%), no se había realizado estudio de portadores previo al episodio de candidemia y en 7 (15,2%), los estudios de colonización fueron negativos previamente al episodio de candidemia, siendo todos ellos positivos al realizar el test nuevamente tras ser identificada la candidemia.

Las principales características de los pacientes con candidemia se recogen en la tabla 2. La mitad de los pacientes (23, 50%) ingresaron por un problema abdominal, quirúrgico o no. 42 pacientes (91,3%) presentaban alguno de los factores conocidos previamente como factores de riesgo de candidemia: Diabetes, inmunosupresión, neoplasia, terapia renal sustitutiva, nutrición parenteral total, sepsis, cirugía o catéter venoso central.

En nuestra muestra, destaca el elevado número de pacientes con terapia antibiótica previo al episodio (93,5%), así como la duración previa de la misma ya que 27 enfermos (58,7%), recibieron tratamiento antibiótico durante periodos superiores a 15 días ininterrumpidamente. También destaca el alto porcentaje de uso de carbapenémicos (en 25 de los enfermos, un 54,3%), todos ellos mantenidos durante 7 días o más.

Variable	N (%)
Edad media (DS)	61 (16,3)
Hombres	35 (76,1%)
Índice de Charlson al ingreso [media (DS)]	3 (2)
Ingreso en UCI	42 (91,3%)
Patología de base	
Cirugía abdominal	14 (30,4%)
Enfermedad digestiva no quirúrgica	9 (19,6%)
Patología cardiovascular, con o sin cirugía	7 (15,7%)
Enfermedad neurológica, con o sin cirugía	5 (10,9%)
COVID19	5 (10,9%)
Patología respiratoria no COVID19	3 (6,5%)
Patología ORL, con o sin cirugía	2 (4,3%)
Politraumatismo	1 (2,2%)
Factores de riesgo de candidemia	42 (91,3%)
Diabetes	13 (28,3%)
Antecedente de neoplasia	12 (26,1%)
Inmunosupresión	2 (4,3%)
Terapia renal sustitutiva	8 (17,4%)
Nutrición parenteral total	7 (15,2%)
Sepsis	10 (21,7%)
Cirugía	24 (52,2%)
Portador de catéter central	39 (84,8%)
Candida score [media (DS)], de los cuales	1,6356 (DS 1,1341)
Sin riesgo	6 (13%)
Riesgo bajo	22 (47,8%)

Riesgo elevado	18 (39,1%)
Días de ingreso hasta episodio [mediana (IQ)]	29 (19-39)
Estancia en UCI >2 semanas	33 (71,7%)
Antibioterapia previa, de los cuales	43 (93,5%)
Menos de 7 días	3(6,5%)
De 7 a 14 días	13 (28,3%)
Más de 15 días	27 (58,7%)
Uso de carbapenémicos	25 (54,3%)
Antifúngico 5 días antes del episodio, de los cuales:	32 (69,6%)
Coinfección por otra especie de <i>Candida</i>	9 (19,6%)
Colonización por <i>C. auris</i>	33 (71,7%)

Tabla 2. Características de los pacientes con candidemia.

En 33 de los enfermos (71,7%) se conocía el estado de portador cutáneo, faríngeo o rectal de *C. auris*. De los 13 pacientes restantes, en 7 los estudios de colonización habían sido negativos previamente al episodio de candidemia y en 6 no se habían realizado estudios de colonización.

En 32 de los pacientes (el 69,9%) se había administrado algún tratamiento antifúngico los 5 días previos al episodio, como profilaxis (por ejemplo en cirugías sucias abdominales) o como tratamiento empírico por fiebre. En 9 de los pacientes (19,6%) se identificó infección por otra especie de *Candida* de forma simultánea a la infección por *Candida auris*: 2 por *Candida albicans*, 1 por *Candida glabrata*, 1 por *Candida krusei* 1 por *Candida tropicalis*, 1 por *Candida parapsilosis*, 1 por *Candida albicans* + *Candida parapsilosis* y 1 por *Candida albicans* + *Candida glabrata*.

El tratamiento antifúngico se inició empíricamente con el cuadro febril en el que se diagnosticó la candidemia en 9 de los pacientes (19,6%). De estos 9 pacientes, 2 eran de bajo riesgo de candidemia según la herramienta Candida score y 7 de alto riesgo.

Los tratamientos dirigidos se recogen en la tabla 3 más adelante. En 21 pacientes (45,7%) se optó por la monoterapia frente a 22 pacientes que se eligió el tratamiento combinado (47,8%). De los 22 pacientes con tratamiento combinado, en 8 (17,4% del total, 36,4% de los pacientes con tratamiento combinado) el segundo antifúngico no se añadió desde el inicio sino a posteriori. Las razones de iniciar un segundo antifúngico fueron: por candidemia persistente (6 pacientes), por empeoramiento clínico (1 paciente) o por complicación embólica (1 paciente). En 3 pacientes no se inició tratamiento antifúngico, en 2 de ellos por limitación de esfuerzo terapéutico. En el otro paciente, no hay registros electrónicos de tratamiento

antifúngico y fue dado de alta 48 horas tras la extracción de hemocultivos, asintomático, sin que a fecha de la recogida de datos haya precisado de reingreso o haya fallecido.

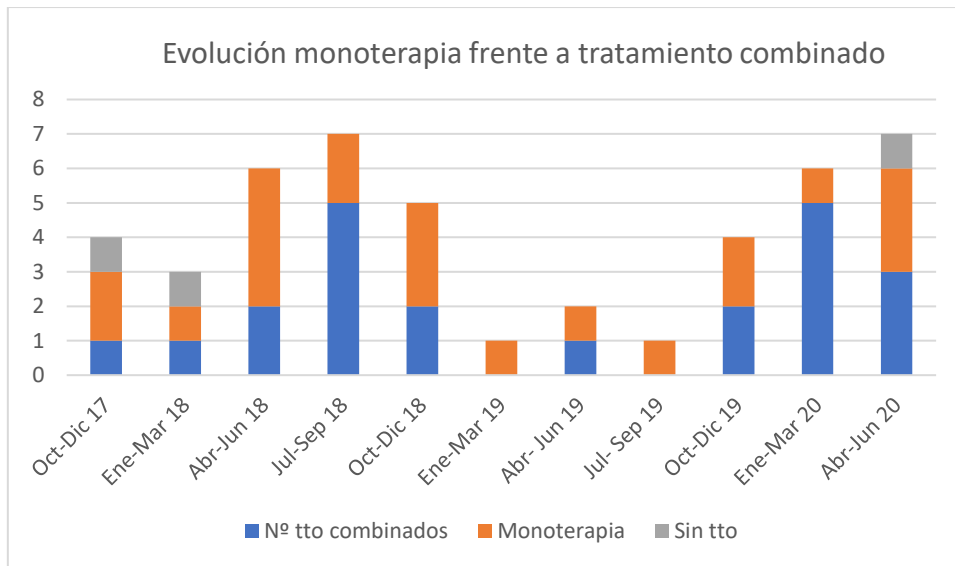
Tratamiento dirigido	N (%)
Monoterapia	21 (45,7%)
Anidulafungina	19 (41,3%)
Micafungina	2 (4,3%)
Tratamiento combinado	22 (47,8%)
Anidulafungina + anfotericina B	10 (21,7%)
Anidulafungina + isavuconazol	7 (15,2%)
Otras combinaciones	5 (10,9%)
Sin tratamiento	3 (6,5%)
Duración del tratamiento [mediana (IQ)]	21 (15-25)

Tabla 3. Tratamientos utilizados. Otras combinaciones: Caspofungina + fluconazol 1 (2,2%) Caspofungina + anfotericina B 1 (2,2%) Micafungina + anfotericina B 1 (2,2%) Micafungina + isavuconazol 2 (4,4%).

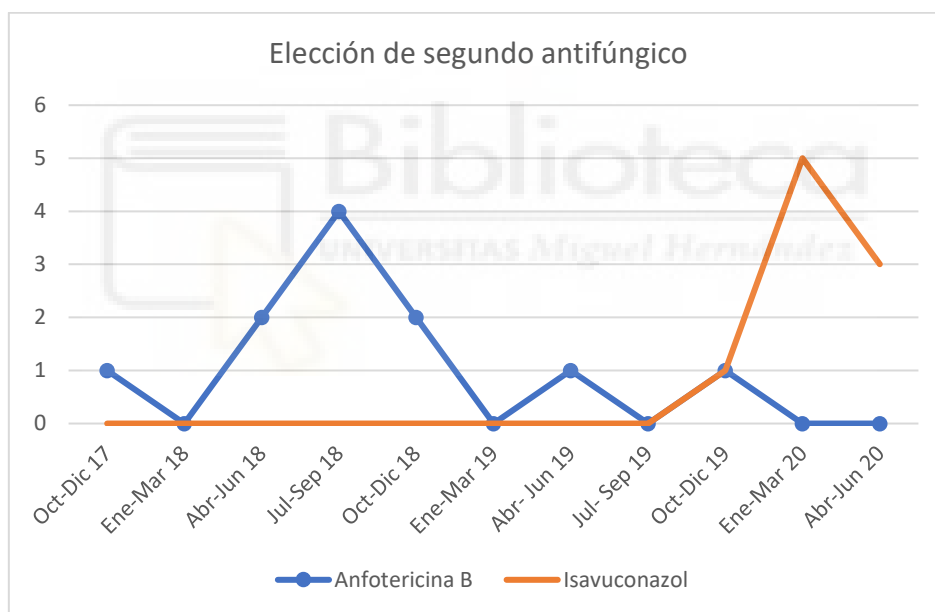
Respecto a otras medidas terapéuticas empleadas para el control del foco, en 33 de los pacientes (71,1%) se retiró el catéter central que se usaba en el momento del diagnóstico de la infección y en 3 enfermos (6,5%) se recambió el catéter urinario.

Se realizó seguimiento por el servicio de Enfermedades infecciosas o por el PROA del hospital en 26 casos (56,5%), todos ellos cuando se produjo el episodio fuera de la UCI o se finalizó el tratamiento en una sala de hospitalización convencional. A 39 enfermos (84,8%) se les realizó un ecocardiograma y examen de fondo de ojo para descartar complicaciones embólicas. Estos exámenes se realizaron como cribado, sin que los pacientes presentaran en el momento de su realización signos clínicos de complicación. A los 7 enfermos a los que no se les realizó el cribado, el motivo de no realización fue bien la decisión de no tratar el episodio por limitación de esfuerzo terapéutico (3 casos) o exitus antes de su realización (4 casos).

En los 34 meses de seguimiento, no hemos identificado ningún período en que haya un predominio del tratamiento con monoterapia o del tratamiento combinado, tal como se refleja en la gráfica 4. Sin embargo, si hay diferencias en el segundo antifúngico elegido (gráfica 5). En los últimos seis meses, el isavuconazol ha sustituido a la anfotericina B como segundo antifúngico de elección.



Gráfica 4. Monoterapia y tratamiento combinado por trimestres.



Gráfica 5. Elección de segundo antifúngico por trimestres

En cuanto a la evolución de los enfermos, hubo 11 exitus (23,9%) al día 30 tras el diagnóstico de candidemia, de los cuales 8 (17,4%) son atribuibles a la candidemia. Los otros 3 exitus fueron debidos a complicaciones del proceso de base. 2 pacientes presentaron complicaciones embólicas, ambos endoftalmitis, con uno de ellos precisando más de 70 días de terapia antifúngica sistémica por persistencia de lesiones activas. No hay recogido ningún caso de endocarditis ni embolismo séptico tipo espondilodiscitis. 9 enfermos (19,6%) mantuvieron cultivos positivos para *C. auris* 7 días tras iniciar el tratamiento antifúngico dirigido. 4

enfermos presentaron un segundo episodio (11,7% de los supervivientes al día 30) que ocurrieron a los 24, 42, 45 y 60 días tras la finalización del tratamiento antifúngico. Además, un paciente presentó una candidemia por *Candida parapsilosis* 52 días tras finalizar el tratamiento para la candidemia por *Candida auris*.

En los casos en los que se produjo un segundo episodio, este fue tratado en un caso con tratamiento combinado (anidulafungina + anfotericina B) por asociar infección de reservorio con una demora de 10 días hasta su retirada. El resto de los casos fueron tratados con monoterapia con una equinocandina (anidulafungina, micafungina y caspofungina).

Tras realizar el test exacto de Fisher, U-Mann-Whitney y t-student, observamos que ni el inicio empírico del tratamiento antifúngico ni el uso de tratamiento combinado se asocian con menor mortalidad ($p=0,914$ y $p=0,171$). Tampoco se asocian con una mayor mortalidad el tiempo de estancia en UCI ($p=0,551$), la edad ($p=0,887$) ni la puntuación en índice de Charlson ($p=0,183$).

En cuanto a la persistencia de candidemia al día 7 tras el diagnóstico, la tasa no fue menor en el grupo en que se inició en antifúngico de forma empírica en comparación con aquellos en los que se inició tras disponer del aislamiento microbiológico ($p=0,281$). Sí encontramos asociación entre el uso de terapia combinada y la candidemia persistente ($p=0,009$) pero esta asociación se debe a que el principal motivo de inicio de un segundo antifúngico fue la persistencia de candidemia una semana tras el inicio de la terapia antifúngica (6 de 9 pacientes con candidemia persistente).

11. Discusión

Nuestro centro presenta una endemia de *C. auris* desde que se identificó el primer caso en 2017. En 2018 se registró un aumento de casos considerado brote por lo que se pusieron en marcha medidas de investigación epidemiológica y de control, consiguiendo una disminución de los casos, pero no su completa desaparición. Con la irrupción de la COVID-19 y el aumento de ingresos en UCI registrado en los últimos meses hemos identificado un nuevo aumento, no solo de los casos de candidemia, objeto de este trabajo, sino también de los casos de colonización. En la actualidad se han puesto en marcha nuevas medidas de control epidemiológico para intentar controlar el brote que coincide a su vez con un aumento de infecciones por bacterias multirresistentes. Aprovechando la disminución de la demanda asistencial atribuible a la actividad de la pandemia COVID 19 y al período estival, se ha

procedido a un cierre parcial de camas y a medidas de limpieza y esterilización exhaustivas cuyos resultados serán evaluados en las próximas semanas.

Por otra parte, los estudios de colonización por gérmenes multirresistentes sólo se realizan de forma periódica en la UCI. En las salas de hospitalización convencional no suelen realizarse cribados de colonización por multirresistentes, incluso en pacientes que cumplirían criterios para estar colonizados como antibioterapia de amplio espectro los meses previos, procedencia de centros sociosanitarios o ingresos de más de 15 días. Esto, junto con el hecho de que la mayoría de habitaciones en las salas de hospitalización convencional son compartidas y que en UCI los estudios de colonización se realizan una vez por semana, hace que un porcentaje nada desdeñable de casos (29,3%), la colonización sea conocida en el momento de causar la candidemia. Por tanto, la instauración de medidas de aislamiento que permitan contener los casos se produce tras la más que probable extensión de *C. auris* al entorno, personal y otros pacientes.

En esta línea, uno de los hallazgos más preocupantes respecto a la evolución de la endemia en el hospital de *Candida auris* es la aparición de casos fuera de la UCI. En 4 de los pacientes no hubo ingreso en dicha unidad, ni siquiera años antes del ingreso en el que se produjo la candidemia. Si bien es cierto que dos de los casos fueron sometidos a varias cirugías, con estancia en la unidad de reanimación postquirúrgica al menos durante horas después de la realización de cada uno de los procedimientos, los otros dos casos estuvieron sólo ingresados en salas de hospitalización. Revisando las localizaciones de estos enfermos, hemos comprobado que estuvieron en salas con un elevado número de pacientes dados de alta de la unidad de cuidados intensivos tras la pandemia de COVID-19, la mayoría de ellos colonizados por *Candida auris*, por lo que es posible que la transmisión se produjera de manera horizontal desde uno de los pacientes colonizados, por ambiente o a través del personal.

En cuanto a las características de nuestros enfermos, en la mayoría de publicaciones hasta la fecha, los factores de riesgo de candidemia se presentan en proporciones similares a las de nuestra muestra. La diferencia entre hombres y mujeres ha sido descrita en series de varios países tal como se refleja en el metanálisis de Osey-Sekyere 2017. Aunque todavía no se han identificado los factores que causan estas diferencias, la hipótesis más aceptada hasta el momento es la diferencia de prevalencia de las enfermedades que motivan el ingreso en UCI

entre ambos sexos. Las tasas descritas en nuestra muestra (76% de hombres vs 24% mujeres) son tasas similares a las descritas en la literatura.

Identificamos diferencias entre nuestro centro y los datos de la literatura en tres factores de riesgo: Por un lado, el número de pacientes con nutrición parenteral (7, el 15,2%) es inferior al registrado en otras series (20,3% Rudramurthy et al. 2017; 80,5% Ruiz-Gaitan et al. 2018). Posiblemente se explique porque la tendencia en nuestro hospital es a usar la nutrición enteral por sonda siempre que sea posible para preservar el trofismo intestinal. Por otro lado, el número de pacientes con inmunosupresión (4,3% frente a 16% de algunas series³⁷), probablemente explicado porque en nuestro hospital no se llevan a cabo trasplantes ni hematopoyéticos ni de órgano sólido y los pacientes trasplantados tienden a ser trasladados al centro donde se realizó el trasplante en caso de complicaciones que precisen de ingreso hospitalario. Sin embargo, en nuestra muestra, la proporción de pacientes con neoplasia es mayor que en otros estudios descriptivos publicados en la literatura (26,1% de nuestra muestra frente al 11,7% de Morales-López et al 2017 o 17,1% de Ruiz-Gaitan et al 2018). Es cierto que la mayoría de casos en pacientes con neoplasia, la candidemia se produjo en pacientes con postquirúrgicos complicados de cirugías oncológicas programadas, pero desconocemos si este es el motivo de las diferencias encontradas entre nuestro centro y otras series publicadas.

Respecto al análisis de mortalidad, dado el bajo número de casos y la baja mortalidad encontrada, el tamaño muestral no es suficiente para alcanzar potencia estadística. Además, tanto en nuestra serie como en otras series publicadas, parece que en este desenlace influyen más otros factores como la patología de base o infecciones concomitantes, que la candidemia. Es por ello que en la literatura encontramos tasas de mortalidad que oscilan entre el 0% de la serie de Reino Unido¹³ y el 60% de la serie de India.³⁸

Respecto al paciente que no recibió tratamiento, se revisaron las circunstancias del aislamiento de *Candida auris* en hemocultivo. El paciente, colonizado por *Candida auris*, presentó un único episodio de febrícula en sala de hospitalización, bien tolerada y que cedió con antitérmicos. Se extrajeron 3 pares de hemocultivos, con positividad para *Candida auris* solo en uno de ellos, con un *Time To Positivity* de más de 24 horas. Su médico responsable, ante un ingreso prolongado con diversos ciclos de antibióticos y sin evidencia clínica de complicaciones en el momento de la fiebre y ante la buena respuesta al tratamiento exclusivo con antitérmicos, decide no iniciar empíricamente ni antibióticos ni antifúngicos. En las

siguientes 48 horas el paciente no presenta signos clínicos de infección ni nuevos episodios de fiebre por lo que fue dado de alta. Ante estas circunstancias, creemos que podría deberse a una contaminación del hemocultivo, lo que explicaría la buena evolución sin tratamiento.

En los últimos meses, hemos observado, especialmente en los pacientes ingresados en UCI, el uso de tratamiento combinado con una equinocandina e isavuconazol en todos los pacientes diagnosticados de candidemia por *C. auris*, bien durante 5 días o hasta el aclaramiento de la candidemia. Este cambio de terapia probablemente se deba a la aparición de nuevos trabajos que demuestran, por un lado, la eficacia de isavuconazol frente a *Candida auris*, con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) inferiores que para anfotericina B^{40,41} y en segundo lugar una menor variabilidad de las CMI detectadas para isavuconazol que para anfotericina B. Estos dos hallazgos podrían favorecer el uso de isavuconazol frente a la anfotericina B en casos en que se considere necesario el tratamiento combinado. Sin embargo, en los pacientes ingresados en la UCI el tratamiento combinado se ha convertido en el tratamiento estándar en los últimos meses, aunque se trate de infecciones no complicadas. Algunos datos de series recientes como la aparición de cepas resistentes a equinocandinas y la posible asociación sinérgica entre equinocandinas y azoles, hace que la terapia combinada sea una opción a explorar en futuros trabajos, ya que los resultados hasta la fecha parecen prometedores, pero no existe hasta el momento, la suficiente evidencia que demuestre la superioridad del tratamiento combinado frente a la monoterapia y por tanto, hasta la fecha, no puede ser considerado el tratamiento de elección.

12. Conclusiones y futuras líneas de investigación

Los principales factores de riesgo asociados a candidemia encontrados en nuestra muestra son el uso previo de antibioterapia, la estancia en UCI mayor de 2 semanas y ser portador de catéter central. A diferencia de otras series publicadas, en nuestra serie hay un número más elevado de pacientes con antecedente de neoplasia, sin que hayamos identificado la causa de esta diferencia. La terapia combinada de una equinocandina, más frecuentemente anidulafungina, con anfotericina B o isavuconazol, es la opción terapéutica más elegida, especialmente en casos de candidemia mantenida 7 días tras el inicio de la terapia antifúngica. Pese a que en nuestra serie de pacientes se han usado diferentes tratamientos antifúngicos, no hemos identificado diferencias en mortalidad ni en persistencia de candidemia entre las diferentes opciones debido al bajo tamaño muestral y a la baja

mortalidad de nuestra serie, aunque esta se encuentra dentro de los rangos descritos previamente en la literatura.

Como futuras líneas de investigación, es importante establecer grupos de trabajo cooperativos con hospitales que presenten una problemática similar, para poder realizar trabajos de forma coordinada con mayor número y mayor diversidad de pacientes (pacientes pediátricos, trasplantados de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos). Sería interesante investigar si el tratamiento combinado verdaderamente aporta algún beneficio en todos los casos o debería limitarse exclusivamente a los casos con candidemia mantenida, para, a través de estos resultados, desarrollar protocolos que permitan unificar las decisiones clínicas. Por último, dado que el trabajo ha evidenciado la presencia de un nuevo brote en los últimos meses, no solo debemos plantear futuras líneas de investigación, sino también una intervención coordinada junto con los servicios de Anestesia y Reanimación y Medicina Preventiva para controlar el brote actual y las actuaciones frente a situaciones futuras.



13. Bibliografía

1. Maina D, Omuse G, Revathi G, Adam RD. Spectrum of microbial diseases and resistance patterns at a private teaching hospital in Kenya: implications for clinical practice. *PLoS One* 2016;11 (1):e0147659.
2. Satoh, K., Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. Nov. A novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and Immunology*, 2009;53, 41-44
3. Kim M, Shin J, Sung H, Lee K, Kim E, Ryoo N et al. *Candida haemulonii* and Closely Related Species at 5 University Hospitals in Korea: Identification, Antifungal Susceptibility, and Clinical Features. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(6):e57-e61.
4. Kathuria S, Singh P, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A et al. Multidrug-Resistant *Candida auris* Misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(6):1823-1830.
5. Mohsin J, Hagen F, Al-Balushi Z, de Hoog G, Chowdhary A, Meis J et al. The first cases of *Candida auris* candidaemia in Oman. *Mycoses*. 2017;60(9):569-575.
6. Borman A, Szekely A, Johnson E. Comparative Pathogenicity of United Kingdom Isolates of the Emerging Pathogen *Candida auris* and Other Key Pathogenic *Candida* Species. *mSphere*. 2016;1(4).
7. Piedrahita C, Cadnum J, Jencson A, Shaikh A, Ghannoum M, Donskey C. Environmental Surfaces in Healthcare Facilities are a Potential Source for Transmission of *Candida auris* and Other *Candida* species. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2017;38(9):1107-1109.
8. Azar M, Turbett S, Fishman J, Pierce V. Donor-Derived Transmission of *Candida auris* During Lung Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(6):1040-1042.
9. Cendejas-Bueno E, Kolecka A, Alastruey-Izquierdo A, Theelen B, Groenewald M, Kostrzewa M et al. Reclassification of the *Candida haemulonii* Complex as *Candida haemulonii* (*C. haemulonii* Group I), *C. duobushaemulonii* sp. nov. (*C. haemulonii* Group II), and *C. haemulonii* var. *vulnera* var. nov.: Three Multiresistant Human Pathogenic Yeasts. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(11):3641-3651.

10. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee P, Retuerto M, Salem I et al. The Emerging Pathogen *Candida auris*: Growth Phenotype, Virulence Factors, Activity of Antifungals, and Effect of SCY-078, a Novel Glucan Synthesis Inhibitor, on Growth Morphology and Biofilm Formation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(5).
11. Chatterjee S, Alampalli S, Nageshan R, Chettiar S, Joshi S, Tatu U. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *BMC Genomics*. 2015;16(1).
12. Sharma C, Kumar N, Meis J, Pandey R, Chowdhary A. Draft Genome Sequence of a Fluconazole-Resistant *Candida auris* Strain from a Candidemia Patient in India. *Genome Announcements*. 2015;3(4).
13. Schelenz S, Hagen F, Rhodes J, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2016;5(1).
14. 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. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016;65(44):1234-1237.
15. Welsh R, Bentz M, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose L et al. Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017;55(10):2996-3005.
16. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373:1445–56.
17. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, Jang HC (September 2011). "First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*". *Journal of Clinical Microbiology*. 49 (9): 3139–42.
18. Chowdary A, Anil Kumar V, Sharma C et al. Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis*. 2014; 33: 919-926.
19. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S et. Al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;64:134-140.
20. Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender NP. *Candida auris*-associated candidaemia, South Africa. *Emerg. Infect. Dis*. 2014;20:1250-1251
21. Emara M, Ahmad S, Khan Z et al. *Candida auris* candidemia in Kuwait, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1091-1092.

22. Kohlenberg A, Struelens MJ, Monnet DL, Plachouras D. *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017. *Eurosurveillance*. 2018;23:18-00136
23. Borman AM, Szekely A, Johnson EM. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *mSphere*. 2016;1: 200189-16
24. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S 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*. 2017;17:296-299
25. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect*. 2016;73:369-374
26. Ruiz-Gaitán A, Moret A, Tasiás-Pitarch M, Aleixandre-López A, Martínez-Morel H, Calabuig E et al. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses*. 2018;61(7):498-505.
27. Sandra MRV, Liliana IBG, Andrea PVR. Infecciones asociadas a dispositivos; protocolo de vigilancia en salud pública. Instituto Nacional de Salud Colombia. 2017
28. Kumar A, Prakash A, Singh A, Kumar H, Hager F, Meis JF, et al *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis*. 2009;48:e57–61
29. Kordalewska M, Zhao, Y. Lockhart S.R. Chowdhary A., Berrio I., Perlin D. S. Rapid and accurate molecular identification of the emerging multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *Jour. Clin. Micr.*. 2017;55, 2445-2452.
30. de Cássia Orlandi Sardi J, Silva D, Soares Mendes-Giannini M, Rosalen P. *Candida auris*: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. *Microbial Pathogenesis*. 2018;125:116-121.
31. Rudrhamurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *J. antimicrobe Chemother*. 2017;72:1794-801.
32. Chowdary A, Voss A, Meis JF, Multidrug-resistant *Candida auris*: “new kid on the block” in hospital-associated infections? *J Hosp. Infect*. 2016; 94:209-12

33. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana T, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance and treatment of infections by *Candida auris*. *Jour Intens Care*. 2018;6: 69
34. Pham, C. D., Iqbal, N., Bolden, C. B., Kuykendall, R. J., Harrison, L. H., Farley, M. M., Schaffner, W., Beldavs, Z. G., Chiller, T. M., Park, B. J., Cleveland, A. A., & Lockhart, S. R. (2014). Role of FKS Mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(8), 4690–4696
35. Ostrowsky B, Greenko J, Adams E, et al. *Candida auris* isolates resistant to three classes of antifungal medications.- New York, 2019. A CDC report, available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6901a2.htm>.
36. Tsay S, Welsh RM, Adams EH, Chow NA, Gade L, Berkow EL et al. Notes from the field: ongoing transmission of *Candida auris* in health care facilities- 2017; 66:514-5r
37. Armstrong P, Rivera S, Escandon P, Caceres D, Chow N, Stuckey M et al. Hospital-Associated Multicenter Outbreak of Emerging Fungus *Candida auris*, Colombia, 2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2019;25(7).
38. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog*. 2017;13:e1006290.
39. Ruiz-Gaitán A., Cantón E., Fernández-Rivero M.E. Ramírez P, Pemán J. Outbreak of *Candida auris* in Spain: A comparison of antifungal activity by three methods with published data. *International Journal of Antimicrobial Agents* 53 (2019) 541–546
40. Arendrup MC, Prakash A, Meletiadis J, Sharma C, Chowdhary A. Comparison of EUCAST and CLSI Reference Microdilution MICs of Eight Antifungal Compounds for *Candida auris* and Associated Tentative Epidemiological Cutoff Values. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6):e00485-17. Published 2017 May 24.