

MASTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
SALUD INTERNACIONAL

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS
CANDIDEMIAS CAUSADAS POR
Candida parapsilosis VS *Candida*
auris (UNA ESPECIE EMERGENTE
MULTIRRESISTENTE)



AUTOR: Teresa Bonet Luz
TUTOR ACADÉMICO: Dr. José López Aldeguer
CO-TUTOR: Dr. Miguel Salavert Lleti

VISTO BUENO DEL TUTOR

FIRMA DEL ALUMNO



Resumen

Candida auris es una nueva especie de levadura emergente recientemente descubierta, resistente a la mayor parte de los azoles, e incluso a otros antifúngicos, y con una rápida expansión a nivel mundial en los últimos dos años. Su transmisión es principalmente nosocomial, afectando a pacientes críticos con múltiples comorbilidades. Los métodos de diagnóstico convencionales con frecuencia la identifican erróneamente por lo que actualmente se recomienda obtención del perfil proteico mediante MALDI-TOF para su diagnóstico.

En España los primeros pacientes con infecciones invasivas por *C. auris* fueron detectados en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y hasta ahora es el único centro español en el que se ha declarado una situación de brote epidémico.

El presente estudio compara las características clínicas de las candidemias por *C. auris* con las producidas por *C. parapsilosis* (hasta el brote de *C. auris* la especie de *Candida no-albicans* más prevalente en las Unidades de Reanimación y Cuidados Intensivos del Hospital Universitario y Politécnico la Fe). Los datos demográficos y clínicos obtenidos en el análisis descriptivo de las candidemias por *C. auris* son similares a los publicados en otras series internacionales. Los resultados del estudio comparativo con las candidemias por *C. parapsilosis* no muestran diferencias significativas, lo cual apoya la hipótesis de que comparten un perfil clínico similar. En todo caso, hacen falta estudios prospectivos con un mayor número muestral de episodios de candidemia para comprender mejor el comportamiento clínico y epidemiológico de esta especie emergente.

Abstract

Candida auris is a newly discovered emergent yeast, with high resistance to fluconazol that has rapidly expanded worldwide for the last two years. Its transmission is mainly nosocomial, affecting critical patients with multiple comorbidities. It is frequently misidentified by conventional diagnostic methods. Obtaining the protein profile by MALDI-TOF is currently, the recommended method for its diagnosis.

In Spain the first patients with invasive infections by *C. auris* were detected in the Hospital Universitario y Politécnico La Fe in Valencia, being the only Spanish center where an epidemic outbreak has been declared.

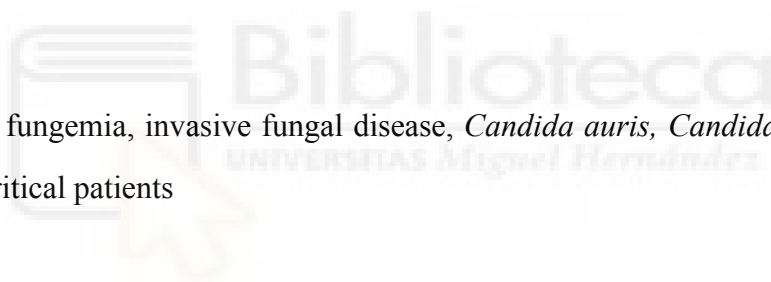
The present study compares the clinical characteristics of *C. auris* candidaemia with those produced by *C. parapsilosis* (up to the outbreak of *C. auris*, *C. parapsilosis* was the most prevalent species of *Candida non-albicans* in the Resuscitation and Intensive Care Units of the Hospital Universitario y Politécnico la Fe). The demographic and clinical data obtained in the descriptive analysis of candidaemia by *C. auris* are similar to those published by other centers around the world. Results of the comparative study with *C. parapsilosis* do not show significant differences, supporting the hypothesis that they share a similar clinical profile. Prospective studies with a larger sample size are needed to further understand the clinical and epidemiological behavior of this emerging species.

Palabras Clave

Candidemia, fungemia, enfermedad fúngica invasiva *Candida auris*, *Candida parapsilosis*, antifúngicos, pacientes críticos

Key words

Candidaemia, fungemia, invasive fungal disease, *Candida auris*, *Candida parapsilosis*, antifungals, critical patients



Introducción

Las candidemias son infecciones hematógenas diseminadas causadas por levaduras del género *Candida* con elevada morbimortalidad, muy especialmente en las Unidades de Cuidados Intensivos y Servicios de Reanimación, en las que afectan principalmente a pacientes con múltiples comorbilidades y una serie de factores de riesgo tanto médicos como quirúrgicos [1]. Así mismo, la gravedad y el pronóstico de la infección dependen no sólo del huésped en el que se produce esta forma de candidiasis invasiva, sino también de la especie de *Candida* implicada, bien sea por los propios factores de virulencia de la cepa o por el perfil de resistencia a los antifúngicos disponibles de uso clínico. Todo lo cual se traduce directamente en la posibilidad de instaurar, o no, un tratamiento efectivo y apropiado de forma precoz [2].

En España, *C. albicans* continúa siendo la especie más común; sin embargo se ha producido un aumento de especies no-*albicans* como *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*, algunas de ellas con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas a fluconazol, y con gran variabilidad en su distribución geográfica (según el estudio FUNGEMYCA los aislamientos en los hospitales Españoles variaron entre 26.72%-72% de *C. albicans*, 11-61% de *C. parapsilosis* y 3-30% de *C. glabrata*) [3]. Por este motivo, las actuales guías recomiendan el uso de equinocandinas como primera opción para el tratamiento empírico de la candidemia y resto de infecciones invasivas por *Candida* frente a fluconazol [4,5].

Candida auris es una especie emergente (en los últimos dos años) del grupo de *Candida* no-*albicans* con un perfil de resistencia a antifúngicos especial y más amplio de lo habitual, al expresar resistencias a muchos de los azoles, como fluconazol, itraconazol y voriconazol, y ocasionalmente a la familia de las equinocandinas y hasta a algunos de los agentes polienos, todo ello según regiones geográficas, lo que la convierten en un verdadero problema diagnóstico y todo un reto terapéutico [6, 7].

C. auris fue descrita por primera vez en el año 2009, en el conducto auditivo de un paciente japonés [8]. Ese mismo año se comunicaron otros 15 aislamientos de esta especie de *Candida* en Corea del Sur, cuyo genotipado revelaba un origen común [9].

Desde entonces, de forma sucesiva, se han ido describiendo infecciones y colonizaciones detectadas en diferentes países, con una mayor concentración de casos y observando una clara expansión mundial desde el año 2016. A partir de este año aparecieron episodios de infecciones invasivas por *C. auris* en Venezuela, Colombia, Maryland, Nueva Jersey, Nueva York, Illinois, Kenia, Pakistán y España [10-12]. Los primeros casos publicados en nuestro país se recogieron en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia, en pacientes ingresados en el Área del Bloque Quirúrgico pertenecientes al Servicio de Reanimación (Imagen 1). [13].

Este hecho ha generado gran preocupación por la rápida expansión a nivel mundial en un periodo de tiempo relativamente corto, si bien es cierto que probablemente hubiera existido previamente una infradeclaración debida a la dificultad para el diagnóstico micológico preciso de esta nueva especie con los sistemas de identificación y *kits* microbiológicos comerciales [14]. Los sistemas de diagnóstico microbiológico convencionales como Vitek 2, BD Phoenix y API20 no son capaces de identificar esta especie de *Candida* con sus paneles o galerías, o bien la identifican erróneamente como *Candida haemulonii*, *Candida famata*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Rhodotorula glutinis* [6, 15-17].

Revisando la literatura, hasta el año 2015 sólo se habían publicado 7 artículos en la literatura científico-médica, localizados en repertorios como Pub Med-NCBI (US National Library of Medicine National Institutes of Health), bajo los criterios de búsqueda de “*Candida auris*”, mientras que en el año 2016 y hasta el mes de Julio de 2017 se publicaron 42 artículos sobre esta especie de *Candida*. Esto remarca la importancia creciente y el interés científico despertado en los últimos dos años coincidiendo con los brotes hospitalarios a nivel mundial.

Como se ha comentado previamente, en España los primeros pacientes con infecciones invasivas por *C. auris* fueron detectados en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y hasta ahora es el único centro en el que se ha declarado una situación de brote epidémico, concretamente ubicado de forma primaria en los Servicios de Reanimación y de Cuidados Intensivos [13], y de forma secundaria en los servicios quirúrgicos donde los enfermos son dirigidos al alta de estas unidades de

pacientes críticos quirúrgicos. Es importante tener en cuenta las características del centro, puesto que se trata de un hospital terciario, de referencia para la Comunidad Autónoma Valenciana, con 987 camas, en el que se practican trasplantes y cirugías mayores complejas de forma habitual, todo lo cual incrementa la población de pacientes inmunodeprimidos o con múltiples comorbilidades y complicaciones post-operatorias, lo cual favorece la suma de factores de riesgo de aparición de infecciones fúngicas invasivas [18]. El brote por *C. auris* se inició en el mes de abril de 2016, y una vez detectados los primeros casos con identificación precisa de la especie, se llevó a cabo toda una investigación epidemiológica y microbiológica exhaustiva, a fin de localizar el foco inicial y las causas de perpetuación del brote [13]. La cepa aislada en este hospital es resistente *in vitro* a fluconazol, itraconazol, voriconazol, pero no a posaconazol, isavuconazol, y además es sensible a flucitosina, anfotericina B, y las 3 candinas. Además de la complejidad del estudio epidemiológico, por la novedad de la situación y de los hechos, surgieron también una serie de dudas en cuanto a la fiabilidad y rentabilidad de los métodos diagnósticos micológicos, las características microbiológicas de esta nueva especie y las variables clínicas asociadas a esta infección.

Otro punto a destacar desde la primera detección de *C. auris* en este centro, es el cambio progresivo ocurrido en la incidencia y prevalencia de infecciones invasivas (especialmente candidemias) por las distintas especies de *Candida*, produciéndose una inversión y sustitución de la especie dominante hasta ahora en los últimos años (*Candida parapsilosis*, entre las especies de *C. no-albicans*) hacia un claro predominio de *Candida auris*, al menos en el Servicio de Reanimación de este hospital. Todos estos nuevos hechos contrastaban enormemente con los datos obtenidos en los estudios poblacionales de candidemia realizados en nuestro país en la última década.

En el año 2009 se realizó en España el estudio FUNGEMYCA, en el que participaron 43 centros hospitalarios y se incluyeron 1357 episodios de fungemia. En este estudio, *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada (44,7%), seguida de *C. parapsilosis* (26,6%), *C. glabrata* (11,5%), *C. tropicalis* (8,2%), *C. orthopsilosis* (2,2%) y *C. krusei* (2,0%), a diferencia de otros estudios multicéntricos europeos y americanos en los que *C. glabrata* era la segunda especie más aislada por delante de *C.*

parapsilosis [19]. Destaca también el hecho de que en la Comunidad Valenciana, *C. parapsilosis* se aisló con mayor frecuencia que en otras comunidades autónomas de España, siendo incluso la especie predominante en los servicios de neonatología y pediatría de los hospitales (Imagen 2) [20]. En el estudio CANDIPOP (estudio prospectivo poblacional sobre candidemia realizado en 29 hospitales españoles entre los años 2010 y 2011) la especie más prevalente fue *C. albicans* (45,4%) seguida de *C. parapsilosis* (24,9%) entre los 752 episodios incluidos en el mismo [21]. Así pues, hasta el brote actual de *C. auris*, la especie de *Candida* no-*albicans* más prevalente en las unidades de Reanimación y Cuidados Intensivos era *C. parapsilosis*.

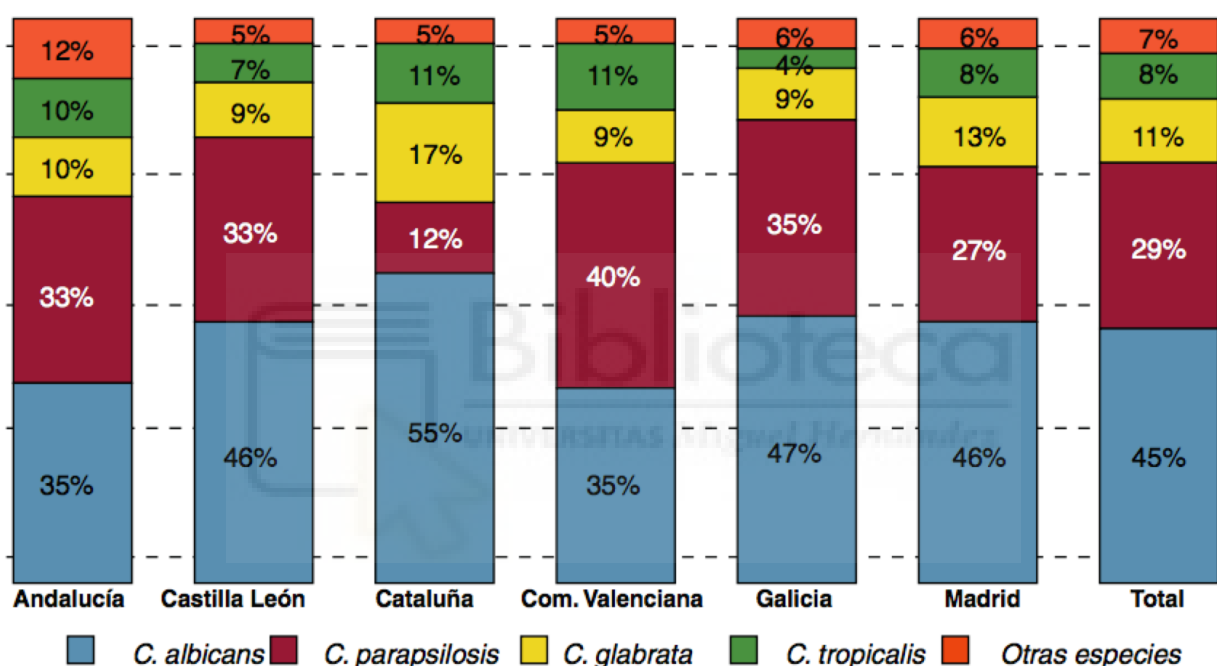


Imagen 2 (15). Estudio FUNGEMYCA: distribución de las principales especies aisladas en las comunidades autónomas con mayor número de aislamientos

C. parapsilosis es una levadura que se encuentra principalmente en el ámbito nosocomial, colonizando las manos del personal sanitario, las superficies y dispositivos médicos y las soluciones de nutrición parenteral [22-25]. Por este motivo, causa infección en el paciente hospitalizado a través de la colonización exógena de secreciones corporales y cavidades (a diferencia de *C. albicans*, cuyo origen más frecuente es el paso a través de las barreras mucosas desde la propia flora endógena del paciente) [26]. Su capacidad para sobrevivir en las superficies del material médico y su resistencia ambiental es comparable a lo observado hasta ahora en *C. auris* [27]. Esto sugiere un comportamiento un tanto similar en cuanto a su transmisibilidad y por tanto,

es probable que compartan mecanismos de colonización e infección comunes, así como factores de riesgo parecidos.

Por todo lo mencionado antes, la caracterización del brote acontecido por *C. auris* en este hospital es de gran interés e importancia. Actualmente se han iniciado varios proyectos liderados por el Grupo de Investigación acreditado de “Infección Grave”, adscrito al Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, y con participación de personal clínico e investigador del Servicio de Microbiología, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Reanimación, Unidad de Cuidados Intensivos y Servicio de Medicina Preventiva del hospital, para estudiar esta nueva especie desde distintas perspectivas. Desde esa visión multidisciplinar, y dentro de la cartera de proyectos de investigación en marcha, tanto clínicos como básicos, e incluso translacionales, se enmarca concretamente este trabajo sobre las fungemias causadas por *C. auris* diagnosticadas en el hospital desde el inicio del brote. A su vez, se considera de gran interés poder comparar tales episodios de fungemias con las candidemias debidas a *C. parapsilosis*, al ser esta la especie de *Candida* no-*albicans* más frecuente hasta el último año en los Servicios de Reanimación y de Cuidados Intensivos, con el fin de describir las variables clínicas y pronósticas asociadas a cada una de ellas, y determinar si existen o no diferencias significativas.

Objetivos

- Describir las candidemias por *C. auris* y *C. parapsilosis* detectadas en el Servicio de Reanimación durante el periodo de tiempo comprendido entre Julio de 2016 y Julio de 2017.
- Identificar las variables clínicas y pronósticas asociadas a las candidemias por *C. auris* y compararlas con las candidemias por *C. parapsilosis* con el objetivo de establecer si existen diferencias entre las mismas.
- Si existen variables clínicas específicas para infección invasiva por *C. auris*, identificarlas como factores de riesgo que permitan la instauración de medidas preventivas así como un diagnóstico precoz de la colonización o infección y de ello derivar un tratamiento antifúngico eficaz anticipado.
- Comparar los resultados obtenidos en este hospital con los datos publicados por otros centros.

Estado de la cuestión

La primera descripción de infección por *Candida auris* es del año 2009, en Japón [8]. Casi simultáneamente se describieron en Corea 23 aislamientos de *Candida* resistente a fluconazol y con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas para anfotericina B, que eran fenotípicamente similares a *Candida haemulonii* y *pseudohaemulonii* [9, 28]. Las candidemias se produjeron en pacientes con importante comorbilidad y muchos eran portadores de catéteres vasculares centrales. Desde entonces se han ido publicando nuevas descripciones de esta especie de *Candida*, principalmente en países de Asia, como India y Pakistán [29-35]. En estos primeros artículos destaca la preocupación ante la cualidad de la multirresistencia de esta nueva especie y la dificultad diagnóstica micológica al no ser identificada por los sistemas de diagnóstico microbiológico habitualmente utilizados hasta el momento en los laboratorios de microbiología.

A partir del año 2015, se observa un aumento exponencial de las publicaciones de casos o episodios de infecciones por *C. auris* en distintos países y continentes. En ese mismo año, Silke Schelenz et al. describen en Londres el primer brote en Europa, en el periodo comprendido entre abril de 2015 y julio de 2016, en un hospital de cirugía cardio-torácica en el que se recogieron 50 aislados, con un 44% (22) de infecciones invasivas y 18% (9/50) de candidemias [36]. Los autores remarcaban la importancia de la sospecha precoz ante aislamientos de *Candida* no-*albicans* resistente a fluconazol y la necesidad de implementar rápidamente medidas de aislamiento de contacto, al tratarse de una especie con alta capacidad para persistir prolongadamente en el ambiente hospitalario pese a las medidas de limpieza y desinfección habituales.

En el año 2016 se publicaron los primeros 7 casos recogidos en Estados Unidos, durante el periodo de mayo de 2013 y agosto de 2016, en hospitales de Nueva York, Nueva Jersey e Illinois [37-38]. De nuevo, los autores alarman sobre la persistencia de la levadura en la piel y exudados corporales de los pacientes infectados tras meses del tratamiento, y remarcan la importancia del diagnóstico precoz y de la instauración de precauciones de contacto como medida más eficaz para el control de la transmisión.

Ante la emergencia de casos en distintos continentes, los CDC americanos (US Centers for Disease Control and Prevention) establecen desde 2015 un plan de colaboración internacional para caracterizar los brotes recogidos y establecer una estrategia de control [14, 39]. En enero de 2017, Shawn R. Lockhart et al., publican un artículo en el que plantean la hipótesis de la emergencia simultánea de *C. auris* en 4 continentes diferentes más que la propagación a partir de una fuente común [10].

Por otra parte, el diagnóstico microbiológico de esta nueva especie de *Candida* también ha generado un gran interés, principalmente por las dificultades de los sistemas comerciales clásicos para identificar la levadura [6, 40]. Se recomienda actualmente realizar la caracterización por secuenciación génica o por obtención del perfil proteico mediante el estudio proteómico que realiza la metodología del MALDI-TOF [40-41].

Pese a que en los últimos dos años se ha generado un notable volumen de publicaciones de casos de infecciones invasivas por *C. auris* a nivel internacional, no existen aún muchos estudios comparativos con otras especies de *Candida*, tanto con aquellas que puedan tener un comportamiento epidemiológico y patogénico más exógeno (p. ej., *C. parapsilosis*) como con aquellas con un comportamiento más endógeno (p. ej., *C. albicans* o *C. glabrata*). En el artículo publicado por Shivaprakash M. Rudramurthy et al. en octubre de 2016, recogen las candidemias adquiridas en 27 UCIs de toda la India identificadas entre abril de 2011 y septiembre de 2012. De las 1400 candidemias adquiridas en UCI, 5,3% (74) fueron por *C. auris*. Además de la descripción de las variables clínicas y demográficas de los casos, aportan un estudio comparativo con las candidemias por otras especies de *Candida no-auris* (*C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. glabrata*) recogidas en el mismo periodo de tiempo. A partir de su análisis, identifican 5 factores de riesgo independientes asociados a las candidemias por *C. auris*: Provenir de un hospital del norte de la India, admisión en un hospital público de la India, patología respiratoria de base, cirugía vascular y exposición previa a antifúngicos [42].

Material y métodos

Diseño y ámbito del estudio

Estudio de casos y controles retrospectivo, en el que se recogen las candidemias por *C. auris* y *C. parapsilosis* detectadas en el Servicio de Reanimación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia en el periodo comprendido entre Julio de 2016 y Julio de 2017.

Sujetos del estudio (Criterios de inclusión, exclusión, número y muestreo)

Los criterios de inclusión comprendieron ser enfermos ingresados en el Servicio de Reanimación de pacientes adultos del Hospital Universitario y Politécnico la Fe durante el periodo comprendido entre julio de 2016 y julio de 2017, con al menos un hemocultivo positivo para *C. auris* o *C. parapsilosis* durante su estancia en este servicio o en los 5 días posteriores.

Los criterios de exclusión para el reclutamiento de la muestra fueron:

- Aislamiento de más de una especie de *Candida* en un mismo hemocultivo (candidemia mixta o poliespecie).
- Pacientes con más de un episodio de candidemia por especies diferentes durante el periodo de recogida de datos.
- Pacientes cuyo primer aislamiento de *C. auris* o *C. parapsilosis* en sangre fuera anterior al periodo de tiempo establecido para el estudio.

A partir de la base de datos del Servicio de Microbiología del Hospital, se identificaron los hemocultivos procedentes del Servicio de Reanimación que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión previamente determinados.

Una vez reclutados los sujetos del estudio, se establecieron dos grupos siguiendo los siguientes criterios:

- Se consideraron **casos**, todos los pacientes que desarrollaron en el periodo del estudio candidemia por *C. auris* durante su estancia en el Servicio de Reanimación del hospital o en los 5 días posteriores al alta del mismo.

- Se identificaron como *controles* aquellos pacientes ingresados en el mismo Servicio de Reanimación con candidemia por *C. parapsilosis* durante el mismo periodo de estudio (entre julio de 2016 a julio de 2017).

Por lo ya comentado, debido al desplazamiento temporal de la especie predominante como causa de candidemia en estos servicios del Bloque Quirúrgico del hospital motivados por el brote de *C. auris*, sólo se registraron 32 candidemias que cumplieran los criterios de inclusión, siendo 23 de ellas por *C. auris* y 9 por *C. parapsilosis*. Se excluyó un caso del *grupo control* y otro del *grupo casos* al haberse producido ambas candidemias en un mismo paciente. También se excluyó otro paciente del *grupo control* por tratarse de una candidemia mixta por *C. parapsilosis* y *C. krusei*.

Así pues, en el análisis final y en el estudio estadístico, se incluyeron 22 candidemias por *C. auris* y 7 por *C. parapsilosis*, manteniendo una proporción aproximada de 1:3 entre controles y casos.

Recogida de las variables

Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas electrónicas informatizadas en los programas respectivos asistenciales y documentales denominados ICIP y ORION CLINIC.

La selección de las variables se realizó a partir de los estudios previamente publicados sobre *C. auris*, incluyendo aquellos datos clínicos que se habían asociado hasta el momento a un mayor riesgo de adquirir infección invasiva por esta especie.

La Tabla 1 recoge las variables epidemiológicas, clínicas y terapéuticas que se incluyeron en la hoja de recogida de datos. Previo a la obtención de datos, se codificaron la mayor parte de variables para su expresión en forma de variables cualitativas dicotómicas.

Variables recogidas	Definición
<i>Sexo</i>	Hombre, Mujer
<i>Fecha de nacimiento</i>	dd/mm/aaaa
<i>Fecha de ingreso en el hospital</i>	dd/mm/aaaa
<i>Diagnóstico</i>	Diagnóstico al ingreso en el Servicio de Reanimación
<i>Fecha de ingreso en Reanimación</i>	dd/mm/aaaa
<i>Fecha de alta de Reanimación</i>	dd/mm/aaaa
<i>APACHE II</i>	Calculado el día del ingreso en Servicio Reanimación
<i>Candida Score</i>	Calculado el día del ingreso en Servicio Reanimación
<i>Antibioterapia previa</i>	Uso previo de antibióticos durante al menos 3 días en los 7 días previos a la fecha de la toma del hemocultivo positivo
<i>Familia de antibióticos utilizada</i>	Betalactámicos, carbapenémicos, oxazolidinonas, aminoglucósidos, quinolonas
<i>Uso previo de antifúngicos</i>	Tratamiento antifúngico durante al menos 3 días en los 7 días previos a la fecha del primer hemocultivo positivo
<i>Tipo de antifúngico utilizado</i>	Equinocandina, Azol, Anfotericina B liposomal
<i>Corticoterapia previa</i>	Uso previo de corticoides a dosis inmunosupresoras en los 3 meses previos a la toma del hemocultivo positivo
<i>Catéter</i>	Presencia de un catéter vascular en el momento de la toma de la primera muestra positiva
<i>Fecha de inserción del catéter</i>	dd/mm/aaaa
<i>Fecha extracción del catéter</i>	dd/mm/aaaa
<i>Sondaje vesical</i>	Presencia de sonda vesical en el momento de la toma de la primera muestra positiva
<i>Nutrición parenteral</i>	Uso de nutrición parenteral en la fecha de la toma de la primera muestra positiva,
<i>Cirugía previa</i>	Antecedente de cirugía en los 30 días previos a la toma del primer hemocultivo positivo
<i>Neutropenia</i>	Neutropenia inferior a 500/mcrl
<i>Ventilación mecánica invasiva</i>	Ventilación mecánica invasiva en el momento de la toma de la primera muestra positiva,
<i>Estudio de colonización</i>	Cultivos de vigilancia epidemiológica realizados sistemáticamente 3 veces por semana en el servicio de Reanimación. Incluye muestra rectal, orofaríngea, broncoaspirado/aspirado traqueal y orina
<i>Fecha de la primera muestra del estudio de colonización</i>	dd/mm/aaaa
<i>Tipo de muestra positiva en el estudio de colonización</i>	Rectal, orofaríngea, broncoaspirado/aspirado traqueal, orina

VARIABLES RECOGIDAS	DEFINICIÓN
<i>Fecha de la toma del primer hemocultivo positivo</i>	Fecha del primer hemocultivo positivo para <i>C. auris</i> o <i>C. parapsilosis</i>
<i>Fecha hemocultivo negativo</i>	Fecha de la toma del primer hemocultivo negativo
<i>Tratamiento antifúngico</i>	Tratamiento inicial con antifúngico tras la identificación positiva
<i>Fecha de alta hospitalaria</i>	dd/mm/aaaa
<i>Fecha éxitus</i>	dd/mm/aaaa
<i>Variables calculadas</i>	
<i>Edad al ingreso en el Servicio de Reanimación</i>	Fecha ingreso - Fecha nacimiento
<i>Duración del ingreso en Servicio de Reanimación</i>	Fecha de alta Reanimación – Fecha de ingreso en Reanimación
<i>Duración del catéter central</i>	Fecha extracción – Fecha inserción catéter venoso central
<i>Tiempo desde primera colonización hasta primer hemocultivo positivo</i>	Fecha hemocultivo positivo – Fecha primera colonización
<i>Tiempo negativización hemocultivo</i>	Fecha hemocultivo negativo – Fecha hemocultivo positivo

Análisis de datos

Se recogieron las variables clínicas previamente establecidas en una base de datos creada con Microsoft Excel (Microsoft Excel 2011 para Mac, Versión 14.0.0). A partir de esta base de datos se realizó el estudio estadístico utilizando el programa SPSS Statistics (IBM, versión 22).

Para determinar la normalidad de las variables cuantitativas se utilizaron los tests de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilk. Las variables cuantitativas se han descrito con el uso de la media (como medida de tendencia central) y desviación estándar (como medida de dispersión) en el caso de aquellas con distribución normal, mientras que en aquellas que seguían una distribución no normal se ha utilizado la mediana (medida tendencia central) y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se han expresado mediante porcentajes y frecuencias.

Se realizó el análisis univariante de las variables cualitativas mediante χ^2 (Chi cuadrado) y el test exacto de Fisher en los casos que no fue posible realizar el Chi cuadrado por el limitado tamaño muestral. Para las variables cuantitativas, cuando se ajustaban a la normal se utilizó la prueba t-Student y de lo contrario, el test U de Mann-

Whitney. Para el análisis multivariante, primero se aplicó el test ANOVA two-way en las variables cuantitativas, para detectar diferencias o interacción de esa variable con la pertenencia a algún grupo. Para finalizar el análisis multivariante se agruparon las variables mediante regresión lineal múltiple, pero el modelo no convergía y no se pudieron extraer conclusiones.

Dificultades y limitaciones

El hecho de que se trate de un estudio retrospectivo en el que la información se ha recogido de historias clínicas ya elaboradas supone una dificultad en la recogida de las variables a estudio tanto en aspectos de calidad como cuantitativos.

Sin embargo, la principal limitación de este estudio es, sin duda, el reducido tamaño muestral, debido a la propia incidencia del objeto de estudio en el periodo de tiempo tan concreto en el que se recogieron los datos. Aunque la primera candidemia por *C. auris* del Hospital La Fe se detectó en abril de 2016, durante los primeros meses podrían haberse perdido algunos episodios de estas candidemias por las dificultades en el diagnóstico microbiológico de identificación correcta de especie, o bien no haber sido asistidos de forma ajustada al manejo actual de la candidemia basado en guías o recomendaciones de práctica clínica al uso, debido a la naturaleza de virulencia y especial resistencia de esta nueva especie. Por este motivo hemos querido limitar el estudio a los últimos 12 meses, con la identificación oficial del brote por la Gerencia del Hospital y la Dirección General de Salud Pública de la Conselleria de Sanitat, y con la disponibilidad de los medios diagnósticos microbiológicos de identificación precisa, segura y correcta. Aunque no sea posible establecer resultados estadísticamente significativos debidos a la falta de poder muestral, teniendo en cuenta que no se ha publicado ningún conjunto de casos numéricamente tan llamativo y cualitativamente tan expectante en otros hospitales españoles, los datos aportados en este estudio proporcionan información útil y relevante para conocer la situación más actual sobre *C. auris* en España y pueden servir de base para futuros estudios con una población mayor.

Plan de trabajo

Para la realización del presente estudio se ha establecido el siguiente plan de trabajo:

- Revisión de la literatura a propósito del tema a estudio para conocer el estado actual y dimensión del problema.
- Diseño del estudio y definición de variables a recoger.
- Elaboración de hoja de recogida de datos y base informática.
- Selección de la muestra a partir de la base de datos del S. de Microbiología, basándonos en los criterios de inclusión y exclusión predeterminados.
- Recogida de datos mediante revisión de las historias clínicas digitalizadas.
- Análisis de datos e interpretación rigurosa de los resultados.
- Redacción del documento definitivo.

Aspectos éticos a tener en cuenta

En el momento del estudio un gran porcentaje de los pacientes había fallecido debido a complicaciones de la hospitalización o de la patología de base, por lo que en estos casos no fue posible obtener el consentimiento para el uso de los datos existentes en las historias clínicas. En el resto de casos se solicitó permiso oral a los sujetos implicados para utilizar los datos obtenidos en el presente y futuros estudios. Todos ellos cedieron sus datos.

Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos

Los resultados proporcionados por este estudio pretenden aportar información sobre el perfil clínico de paciente susceptible a infecciones invasivas por *C. auris* así como comparar esta nueva especie con la especie de *Candida no-albicans* más frecuente en el Servicio de Reanimación hasta el momento. Al tratarse de una especie emergente en estudio, en el momento actual los datos que van comunicándose desde las distintas series de otros lugares del mundo ayudarán a conocer mejor el comportamiento de *C. auris*, lo cual permitirá instaurar mejores estrategias de identificación de pacientes infectados y de control de la infección.

Presupuesto

El presente estudio no cuenta con ningún presupuesto económico designado u obtenido para su realización.

Resultados

Estudio descriptivo global:

- Variables epidemiológicas

En el análisis descriptivo global, de los 29 pacientes recogidos, el 62,1% (18) fueron hombres y el 37,9% (11) mujeres. La edad media al ingreso en el Servicio de Reanimación fue de 56,5 años con una desviación estándar de $\pm 20,5$ años.

La duración media del ingreso en el Servicio de Reanimación fue de 92 ± 58 días y el diagnóstico más frecuente al ingreso fue politraumatismo, en un 31% (9) de los pacientes, seguido de enfermedad cardiovascular en un 24% (7), enfermedad digestiva en un 17,2% (5), neoplasia en el 10,3% (3) y sepsis en el 6,9% (2). Aisladamente se registró un paciente con diagnóstico de enfermedad pulmonar, un gran quemado y un trasplante de órgano sólido.

- Variables asociadas a mayor riesgo de candidemia

La puntuación media en la escala APACHE II a las 24 horas del ingreso en la unidad de Reanimación fue de 19,5 con una desviación estándar de $\pm 10,6$, y la puntuación media del *Candida Score* fue de 2 con desviación estándar de $\pm 1,4$.

Sólo 5 de los 29 pacientes (17,24%) habían recibido corticoides a dosis inmunosupresoras en los 3 meses previos a la toma del hemocultivo, pero no en el resto (82,8%). Es de destacar que en el 100% de los pacientes se habían utilizado antibióticos en la semana previa a la detección de la candidemia. La familia de antibióticos más frecuentemente utilizada fueron los beta-lactámicos (no carbapenémicos) en un 48,3% (14) de los enfermos, seguidos de los agentes carbapenémicos en el 37,9% (11) de los

pacientes. Tanto los aminoglucósidos como las oxazolidinonas se utilizaron en el 27,6% (8), frecuentemente en combinación con un beta-lactámico o carbapenémico. Habían recibido tratamiento antifúngico empírico la semana antes de la candidemia 12 pacientes (41,4%) frente a 17 (58,6%) a los que no se les había administrado.

En cuanto al grado de instrumentalización médica, sólo 2 pacientes (6,9%) no eran portadores de un catéter venoso central en el momento de la toma del primer hemocultivo positivo, mientras que el 93,1% (27) sí lo llevaban. La duración media de implantación del catéter central fue de 7,5 días, con una desviación estándar de 3,5 días. La localización más frecuente del catéter fue la vena yugular (12 pacientes, 41,4%) seguido de la subclavia (10 pacientes, 34,5%). Tres (10,3%) pacientes eran portadores de catéteres venosos centrales de inserción periférica tipo Cavafix® y sólo 2 (6,9%) lo llevaban en la vena femoral. El 86,2% (25) recibía algún tipo de nutrición parenteral (central o periférica) y hasta el 96,6% (28) eran portadores de sondaje vesical en el momento de la candidemia, frente al 3,4% (1) que no lo eran.

El uso de ventilación mecánica invasiva (orotraqueal o mediante traqueostomía) continua o intermitente fue del 69,0% (20 pacientes), con una duración media de 14,5 días y una desviación estándar de $\pm 10,6$ días.

El 89,7% (26) se habían sometido previamente a algún tipo de cirugía, en la mayoría de los casos intervenciones limpias (62,1%) frente al 31,0% (9) en los que fueron cirugías limpias-contaminadas.

Al recoger los cultivos de vigilancia epidemiológica realizados durante su estancia en el Servicio de Reanimación y antes de la fecha del primer hemocultivo positivo, 22 pacientes (75,9%) estaban colonizados por *C. auris* o *C. parapsilosis*. En 7 pacientes (24,1%) no se encontraron aislamientos previos concordantes con la especie de *Candida* aislada en el hemocultivo. La colonización más frecuente fue la rectal con un 51,7% (15) de cultivos positivos, seguida del broncoaspirado/aspirado traqueal en un 27,6% (8). En los urinocultivos previos sólo se aislaron levaduras en el 13,8% (4 pacientes).

- Variables relacionadas con tratamiento:

Del total de los 29 pacientes recogidos, recibieron tratamiento antifúngico 28 (93,1%). El tiempo medio desde la detección de la candidemia hasta el inicio del tratamiento antifúngico fue de 1,78 días con una desviación estándar de ± 11 días. El antifúngico más utilizado fue la anidulafungina en 20 pacientes (69,0%), seguido de la caspofungina en 5 pacientes (17,2%). La micafungina, el fluconazol y el voriconazol se utilizaron en un solo paciente respectivamente (3,4%).

- Mortalidad

De los 29 pacientes con candidemia, 17 (58,6%) fallecieron durante el ingreso.

En la *Tabla 2* se adjunta un resumen de los resultados obtenidos en el análisis descriptivo global.

Variables	
<i>Número de casos</i>	29
<i>Sexo</i>	
<i>Hombres, n (%)</i>	18 (62,1%)
<i>Mujeres, n (%)</i>	11 (37,9%)
<i>Edad media (años \pmDE)</i>	56,5 \pm 20,5
<i>Duración ingreso en días (media \pmDE)</i>	92 \pm 58
<i>Diagnóstico más frecuente al ingreso, n (%)</i>	Politraumatismo, 9 (31%) Enfermedad cardiovascular, 7 (24,1%) Enfermedad digestiva, 5 (17,2%) Neoplasia, 3 (10,3%) Sepsis, 2 (6,9%) Enfermedad pulmonar, 1 (3,5%) Gran quemado, 1 (3,5%) Trasplante, 1 (3,5%)
<i>APACHE II</i>	19,5 \pm 10,6
<i>Candida Score</i>	2 \pm 1,4
<i>Uso previo corticoides, n (%)</i>	5 (17,2%)
<i>Uso previo antibióticos, n (%)</i>	29 (100%)

Variables	
- Betalactámico (no carbapenémico), n (%)	14 (48,3%)
- Carbapenémico, n (%)	11 (37,9%)
- Oxazolidinona, n (%)	8 (27,6%)
- Aminoglucósido, n (%)	8 (27,6%)
Uso previo antifúngico, n (%)	12 (41,4%)
Catéter venoso central, n (%)	27 (93,1%)
Duración media catéter (días, \pm DE)	7,5 \pm 3,5
Localización catéter venoso central	10 (34,5%)
- Subclavia, n(%)	12 (41,4%)
- Yugular, n (%)	3 (10,3%)
- Cavafix, n (%) - Femoral, n (%)	2 (6,9%)
- Desconocido, n(%)	2 (6,9%)
Nutrición parenteral, n (%)	25 (96,6%)
Sondaje vesical, n (%)	28 (100%)
Ventilación mecánica, n (%)	20 (69%)
Duración Ventilación Mecánica en días \pm DE	14,5 \pm 10,6
Cirugía previa, n (%)	26 (89,7%)
Colonizaciones previas	15 (51,7%)
- Rectal, n (%)	4 (13,8%)
- Orina, n (%)	8 (37,6%)
- Broncoaspirado, n (%)	8 (37,6%)
Tratamiento antifúngico, n (%)	28 (93,1%)
Antifúngico, n (%)	20 (71,4%)
- Anidulafungina	5 (17,9%)
- Caspofungina	1 (3,6%)
- Micafungina	1 (3,6%)
- Fluconazol	1 (3,6%)
- Voriconazol	1 (3,6%)
- Desconocido	1 (3,6%)
Mortalidad, n (%)	17 (58,6%)

Tabla 2. Estudio descriptivo global de la muestra

Estudio descriptivo entre grupos

En el análisis por subgrupos, observamos que en el grupo control (candidemias por *C. parapsilosis*) el 85,7% (6) fueron hombres y el 14,3% (1) mujeres. En las

candidemias por *C. auris* el 54,5% (12 pacientes) fueron hombres y el 45,5% (10) fueron mujeres, sin observar diferencias significativas entre ambos ($p=0,202$).

La edad media de los pacientes con candidemia por *C. auris* fue de 64 años con una desviación estándar de $\pm 11,3$ y la de los pacientes con *C. parapsilosis* de 49,8 años con una desviación estándar de 14,5 ($p=0,202$).

La duración total del ingreso en el Servicio de Reanimación fue de $33 \pm 19,8$ en el grupo de *C. parapsilosis* frente a $58,8 \pm 33$ en el grupo de *C. auris*, sin diferencias significativas. El diagnóstico más frecuente al ingreso fue de enfermedad cardiovascular en el grupo de *C. parapsilosis*, en 3 pacientes (42,9%) mientras que en el grupo de *C. auris* fue de politraumatismo, en 8 pacientes (36,3%).

En cuanto a las comorbilidades de los pacientes, el APACHE II al ingreso fue de $22 \pm 9,9$ en el grupo de *C. parapsilosis* y de $21,7 \pm 6,3$ en el grupo de *C. auris*. Tampoco se observaron diferencias en el *Candida Score* ($p=0,35$), siendo en ambos grupos más frecuente la puntuación de 2 ($p=0,353$). Entre los pacientes que desarrollaron candidemia por *C. parapsilosis* no se registró ninguna puntuación de 3, mientras que hasta el 31,8% (7) de los pacientes que desarrollaron candidemia por *C. auris* tenían una puntuación de 3 en el Score.

Se observaron diferencias significativas en la administración de corticoides sistémicos previo al desarrollo de la candidemia, siendo menos frecuente en el grupo de *C. auris* el antecedente de toma de corticoides con un 4,5% frente a un 57,1% en el grupo de *C. parapsilosis*, con una $p=0,007$. El 100% de los pacientes de ambos grupos recibieron antibiótico antes de la candidemia, sin diferencias. Los carbapenémicos se utilizaron en 2 pacientes (28,6%) del grupo de *C. parapsilosis* frente a 9 pacientes (40,9%) del grupo de *C. auris*, sin diferencias significativas ($p=0,667$). Los betalactámicos (no carbapenémicos) se administraron a 5 pacientes (71,4%) del grupo de *C. parapsilosis* y en 9 (40,9%) del grupo de *C. auris*, sin diferencias entre ambos ($p=0,215$). Tampoco se observaron diferencias en el uso de aminoglucósidos ($p=0,635$) y oxazolidinonas ($p=1,000$).

En cuanto al tratamiento antifúngico previo, 4 pacientes (57,1%) del grupo de *C. parapsilosis* recibieron tratamiento antes del aislamiento de la levadura en sangre, frente a 8 (36,4%) del grupo de *C. auris*, $p=0,403$.

Todos los pacientes del grupo de *C. parapsilosis* (7) eran portadores de un catéter venoso central en el momento de la candidemia, mientras que en el grupo de *C. auris* 20 pacientes (90,9%) llevaban un catéter venoso central, sin diferencias entre grupos ($p=1,000$). La duración media del catéter fue de $6 \pm 1,4$ días en las candidemias por *C. parapsilosis* y de $13,4 \pm 6,7$ días en las candidemias por *C. auris* ($p=0,124$). La localización del catéter venoso más frecuente en el grupo de *C. parapsilosis* fue en la vena subclavia en 5 pacientes (71,4%), mientras que en el grupo de *C. auris* fue en localización yugular hasta en 12 pacientes (54,6%). En este caso se observaron diferencias significativas, con una $p=0,001$. Todos los pacientes (con candidemia por *C. parapsilosis* estaban recibiendo nutrición parenteral, frente al 81,8% (18) de las candidemias por *C. auris* ($p=0,546$). Tampoco se observaron diferencias en el uso de sonda vesical, siendo del 100% (7) en el grupo de *C. parapsilosis* y del 95,5% en el grupo de *C. auris*. El 85,7% (6) de los pacientes con *C. parapsilosis* eran portadores de ventilación mecánica invasiva así como el 63,6% (14) de los pacientes con *C. auris* ($p=0,382$). La duración de la ventilación mecánica invasiva fue similar en ambos grupos, con una media de $25,5 \pm 30,4$ días en *C. parapsilosis* y $25,1 \pm 16$ días en *C. auris* ($p=0,509$).

En el 100% (7) de los pacientes que desarrollaron candidemia por *C. parapsilosis* se recogía el antecedente de cirugía previa, así como en el 86,4% (19) de las candidemias por *C. auris*, $p=0,557$. En ambos grupos fueron más frecuentes las cirugías limpias (71,4% vs 59,1%, $p=1,000$).

Al analizar las colonizaciones previas a la candidemia, no se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes con aislamientos rectales positivos, con un 57,1% (4) frente a 50% (7), $p=0,342$. Tampoco hubieron diferencias en los aislamientos en orina (14,3% vs 13,64%, $p=1,000$) ni en el broncoaspirado/aspirado traqueal (42,9% vs 22,7%, $p=0,136$). El tiempo medio desde la primera colonización positiva hasta el

primer hemocultivo positivo fue de $96 \pm 125,9$ días en la *C. parapsilosis*, frente a $6,5 \pm 2,53$ en la *C. auris*.

En cuanto a aspectos terapéuticos, en ambos grupos se inició tratamiento antifúngico en un porcentaje similar de pacientes. El antifúngico más utilizado fue la anidulafungina, en 4 pacientes (57,1%) con candidemia por *C. parapsilosis* y 16 pacientes (72,7%) con candidemia por *C. auris*, $p=0,182$. El segundo antifúngico más utilizado fue la caspofungina en 1 paciente con *C. parapsilosis* y en 4 pacientes con *C. auris*. El fluconazol y voriconazol sólo se utilizaron respectivamente en un paciente con candidemia por *C. parapsilosis* mientras que ninguno de los pacientes con *C. auris* recibió tratamiento con azoles. Se debe tener en cuenta que el perfil de resistencias de la cepa de *C. auris* del Hospital Universitario y Politécnico la Fe es resistente in vitro a fluconazol, itraconazol, voriconazol, pero no a posaconazol, isavuconazol, y además sensible a flucitosina, anfotericina B, y las 3 candinas. El tiempo transcurrido desde primer hemocultivo positivo hasta la negativización de la candidemia en sangre fue de $97 \pm 134,3$ días en el grupo de *C. parapsilosis* y de $12,6 \pm 11,4$ días en el grupo de *C. auris*. La mortalidad bruta fue de 57,1% (4) en los pacientes con candidemia por *C. parapsilosis* y de 59,1% en los pacientes con candidemia por *C. auris*, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p > 1,00$).

Variables	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. auris</i>	P valor
Número de casos (%)	7	22	-
Sexo			
Hombres, n (%)	6 (85,7%)	12 (54,5%)	0,202
Mujeres, n (%)	1 (14,3%)	10 (45,5%)	
Edad media (años \pm DE)	$49,8 \pm 14,5$	$64 \pm 11,3$	0,202
Duración ingreso en días (media \pm DE)	$33 \pm 19,8$	$58,8 \pm 33,0$	0,737
Diagnóstico más frecuente al ingreso, n (%)	Enfermedad cardiovascular 3 (42,9%)	Politrauma, 8 (36,4%)	0,202
APACHE II	$22 \pm 9,9$	$21,7 \pm 6,3$	0,672
Candida Score (media)	2,57	2,72	0,353
Uso previo corticoides, n (%)	4 (57,1%)	1 (4,5%)	0,007

Variables	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. auris</i>	p valor
<i>Uso previo antibióticos, n (%)</i>	7 (100,0%)	22 (100,0%)	1
- <i>Carbapenémico, n (%)</i>	2 (28,6%)	9 (40,9%)	0,667
- <i>Betalactámico (no carbapenémico), n (%)</i>	5 (71,4%)	9 (40,9%)	0,215
- <i>Oxazolidinona, n (%)</i>	2 (28,6%)	6 (27,3%)	1,000
- <i>Aminoglucósido, n (%)</i>	1 (14,3%)	7 (31,8%)	0,635
<i>Uso previo antifúngico, n (%)</i>	4 (57,1%)	8 (36,4%)	0,403
<i>Catéter venoso central, n (%)</i>	7 (100%)	20 (90,9%)	1,000
<i>Duración media catéter (días, ±DE)</i>	6 ±1,4	13,4 ±6,7	0,124
- <i>Femoral, n (%)</i>	5 (71,4%) 0 (0%) 0(0%) 2(28,6%)	5 (22,7%) 12 (54,6%) 3 (13,6%) 0 (0%)	0,001
<i>Nutrición parenteral, n (%)</i>	7 (100%)	18 (81,8%)	0,546
<i>Sondaje vesical, n (%)</i>	7 (100%)	21 (95,5%)	1,000
<i>Ventilación mecánica, n (%)</i>	6 (85,7%)	14 (63,6%)	0,382
<i>Duración Ventilación Mecánica en días ±DE</i>	25,5 ±30,4	25,1 ±16	0,509
<i>Cirugía previa, n (%)</i>	7 (100%)	19 (86,4%)	0,557
<i>Colonizaciones previas</i>			
- <i>Rectal, n (%)</i>	4 (57,1%)	11 (50%)	0,342
- <i>Orina, n (%)</i>	1 (20,0%)	5 (22,7%)	0,136
- <i>Broncoaspirado, n (%)</i>	3 (60,0%)	3 (13,6%)	1,000
<i>Tiempo desde primera colonización, media ±DE</i>	96 ±125,9	6,5 ±2,53	0,354
<i>Antifúngico, n (%)</i>			
- <i>Anidulafungina</i>	4 (57,1%)	16 (72,7%)	
- <i>Caspofungina</i>	1 (14,3%)	4 (18,2%)	0,182
- <i>Micafungina</i>	0 (0%)	1 (4,5%)	
- <i>Fluconazol</i>	1 (14,3%)	0 (0%)	
- <i>Voriconazol</i>	1 (14,3%)	0 (0%)	
<i>Mortalidad, n (%)</i>	4 (57,1%)	13 (59,1%)	1

Tabla 3. Estudio comparativo entre grupos

Análisis e interpretación de los resultados

Al comparar los datos de la muestra de este estudio con los datos publicados en 2012 por González de Molina et al. de las candidemias asociadas a Unidades de Cuidados Intensivos recogidas en España, Francia y Argentina [2], observamos que la edad media ($56,5 \pm 20,5$ años) fue similar ($59,0 \pm 19,7$ años), aunque superior a la recogida en los casos de la India (49,7 años) [33]. La distribución por sexos también fue equiparable a la previamente publicada, con un 62,1% de hombres y 37,9% (vs 63,2% y 36,8%). La duración media del ingreso fue mayor en nuestra muestra (92 ± 58 días vs 28,5 días). Observamos también diferencias en la distribución del diagnóstico al ingreso, siendo el más frecuente en nuestra muestra el politraumatismo (31,0%) frente a la enfermedad pulmonar (23,7%) en otras Unidades de Europa. Probablemente esto se deba a que la totalidad de los pacientes incluidos en este estudio provienen del Servicio de Reanimación, que acoge fundamentalmente pacientes postquirúrgicos que requieren cuidados intensivos, observando el antecedente de cirugía previa hasta en el 89,7% frente al 44,7% [2] o 37,3% [33] de otras unidades de cuidados intensivos. La mayor proporción de pacientes quirúrgicos es en detrimento de otras patologías atendidas con frecuencia en las Unidades de Cuidados Intensivos, como las enfermedades puramente respiratorias. El APACHE II medio al ingreso (19,5) fue similar al de otras series españolas (20,1), argentinas (20,1) y americanas (18,6) [2, 42], aunque algo superior que en los estudios de la India (17,2) [33].

El uso previo de corticoides (17,2%) fue inferior al de otras series europeas (31,6%) [2], de nuevo probablemente debido al predominio de pacientes post-quirúrgicos frente a otras patologías –enfermedades respiratorias, sepsis, enfermedades autoinmunes y sistémicas- en las que se utilizan corticoides sistémicos con mayor frecuencia. El uso previo de antibióticos, al igual que en otros estudios, fue del 100% (vs 97,3%). Destaca que la utilización de tratamiento antifúngico empírico fue muy superior al de otras series (41,4% vs 5,3%). Para explicar esto se debe tener en cuenta que la recogida de datos se llevó a cabo en pleno brote de *C. auris*, por lo que es probable que se iniciara tratamiento antifúngico empírico con mayor precocidad que en otro contexto, teniendo en cuenta en algunos casos el valor elevado del Candida score y los factores de riesgo acumulados, aparte de las propias colonias previamente conocidas.

El grado de instrumentalización de los pacientes fue equivalente al de otros hospitales, con 93,1% de catéteres venosos centrales (frente a 100%) [2] y 100% de sondajes vesicales (frente a 97,4%) [2]. El porcentaje de pacientes con ventilación mecánica invasiva fue inferior al de otras centros (69,0% vs 97,4%), teniendo en cuenta que la proporción de patología respiratoria era mucho inferior al de otras series.

El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antifúngico fue de 93,1% debido a que en un paciente no se instauró tratamiento porque falleció antes de que se obtuvieran los resultados de los hemocultivos. El tiempo mínimo en el que se inició el tratamiento antifúngico fue de -13 días, en aquellos pacientes que ya llevaban previamente tratamiento antifúngico empírico, y el máximo de 50 días, en un paciente en el que se tomó el hemocultivo el día del alta hospitalaria y el resultado no pudo ser valorado hasta el siguiente ingreso por candidemia persistente en contexto de endocarditis. La mortalidad por todas las causas fue de 55,3% frente a 58,6% en otros estudios, si bien contrasta con la mortalidad registrada en otros estudios, en torno al 35-40% (Fortun J et al, 2012; Bassetti M et al, 2013), o en los casos de shock séptico asociado a la candidemia en que se eleva hasta el 65% (Patel GP et al; Am J Therapeutics 2009).

Así pues, la muestra recogida para este estudio de pacientes con candidemias por *C. auris* y *C. parapsilosis* se asemeja de forma global a las candidemias (por cualquier otra especie de *Candida*) recogidas en otras unidades de Reanimación y Cuidados Intensivos, con algunas peculiaridades como la mayor frecuencia de cirugía previa y la mayor incidencia de pacientes ingresados por politraumatismos. El uso de corticoides sistémicos y de ventilación mecánica invasiva fue inferior en nuestra muestra y el uso de antifúngico empírico fue muy superior, influenciado muy probablemente por la presencia y reconocimiento del brote causado por *C. auris*.

También observamos que los datos de la muestra de candidemias por *C. auris* recogida en el Servicio de Reanimación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe son comparables con los de otras series publicadas hasta el momento en otras áreas geográficas. En el brote de 18 casos de *C. auris* en pacientes críticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital de Venezuela, todos los pacientes se

habían expuesto previamente a antibióticos de amplio espectro, eran portadores de catéter venoso central, sonda vesical y se habían sometido a cirugía previamente hasta en el 60% de los casos [10]. Las series de casos publicadas hasta el momento recogen porcentajes de sondaje vesical entre el 83-91,6%, cateterización de vía central en el 42-94%, uso de antibióticos de amplio espectro entre el 75-100%, uso de nutrición parenteral total en el 47-100%, cirugía previa en el 58,3-66,6%, aunque en ninguno de ellos se han obtenido correlaciones estadísticamente significativas debido al reducido número de casos estudiados [15, 29-31, 35].

En el estudio por subgrupos, al comparar las variables epidemiológicas y clínicas de las candidemias por *C. parapsilosis* y *C. auris* sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en el uso previo de corticoides, siendo superior en el grupo de *C. parapsilosis* (57,1% vs 4,5%, $p=0,007$) y en la localización del catéter venoso central, más frecuente en posición subclavia en las candidemias por *C. parapsilosis* que por *C. auris* (71,4% vs 22,7%, $p=0,001$). Desafortunadamente estos resultados arrojan poca luz, no aportan un hallazgo diferencial trascendente y a nivel práctico no parecen tener gran relevancia clínica.

Hasta el momento en el único estudio prospectivo que se ha realizado comparando las candidemias por *C. auris* con otras especies no-*auris* en las Unidades de Cuidados Intensivos de la India, tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambas especies salvo una mayor prevalencia de candidemia por *C. auris* frente a *C. parapsilosis* en hospitales públicos y del norte del país, y en los casos la exposición previa a antifúngicos [42].

Consideraciones finales y conclusiones

Los resultados obtenidos en el estudio descriptivo de las candidemias por *C. auris* son comparables a los de otras series de casos publicadas hasta el momento y sustentan lo ya concluido por otros autores sobre la transmisión nosocomial de *C. auris* y la mayor susceptibilidad del paciente crítico, con comorbilidades e instrumentalizado para infección invasiva por esta especie multirresistente.

Por otra parte, el análisis comparativo entre grupos apoya la hipótesis de que *C. auris* y *C. parapsilosis* son dos especies con características comunes y con un comportamiento clínico similar, a excepción del patrón de resistencia a los antifúngicos. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas en el ámbito epidemiológico, clínico y pronóstico, aunque sería necesario realizar estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral ya que esa es la principal limitación de este estudio. Además, el hecho de que la casuística se recogiera en el momento del brote por *C. auris* con una incidencia decreciente de casos de *C. parapsilosis* podría suponer una selección de cepas de *C. parapsilosis* específicas que no representen la realidad previa.

Ideas clave:

1. La aparición de *C. auris* supone un cambio en la epidemiología de la candidemia de nuestro centro.
2. Ha constituido un brote epidémico que desplaza a las especies más prevalentes hasta ahora en pacientes críticos (*C. parapsilosis*)
3. Comparte unas características de infección fúngica invasiva nosocomial de origen “exógeno” con *C. parapsilosis*.
4. Se diferencia principalmente en el perfil de sensibilidad a antifúngicos, con la resistencia extendida a muchos azoles de primera y segunda generación.
5. No hay diferencias relevantes en aspectos clínicos ni en la mortalidad bruta, aun con las limitaciones del tamaño muestral de este estudio.

Anexos

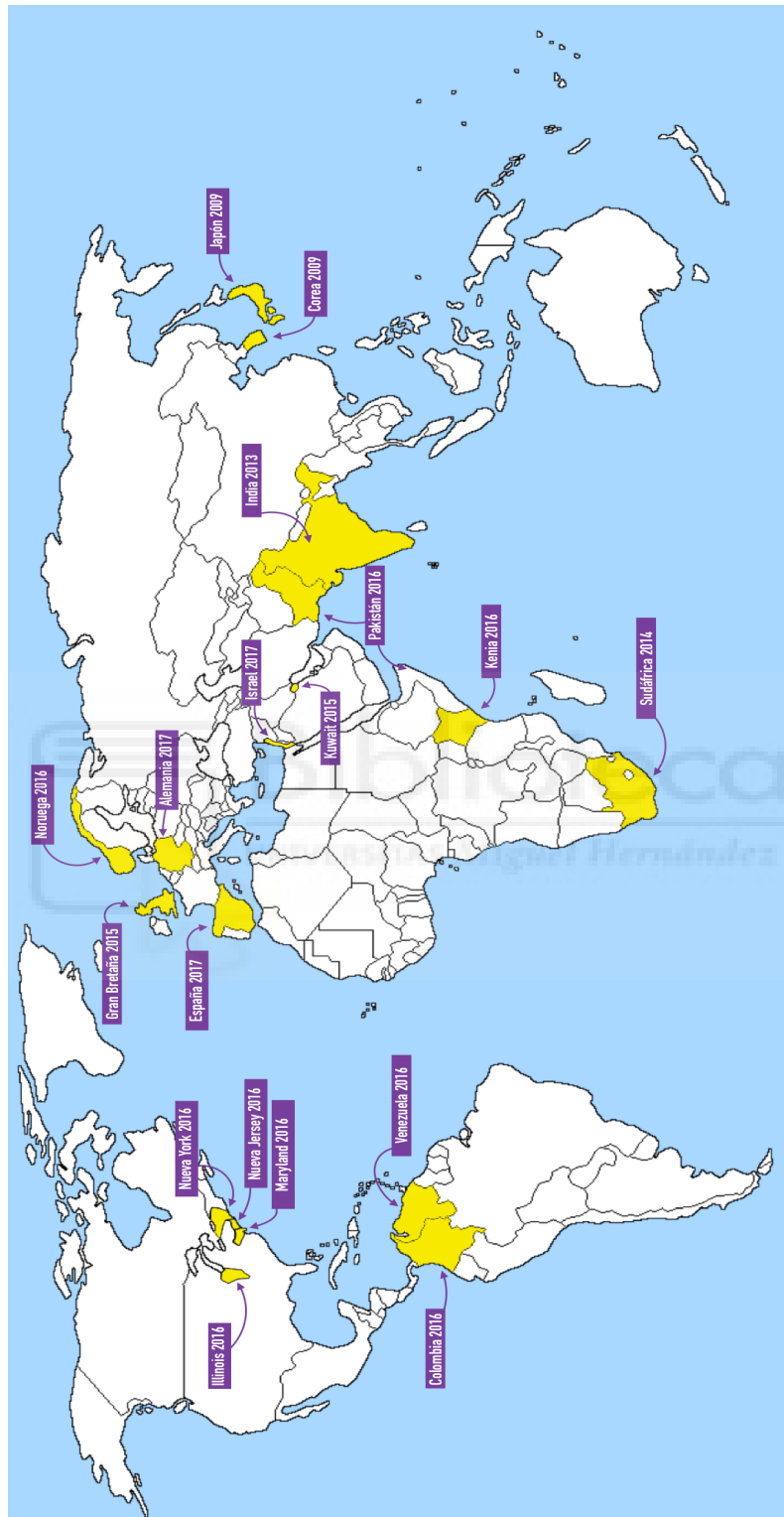


Imagen 1 [40]. Emergencia de casos de *C. auris* a nivel mundial

Bibliografía

1. Mikulska M, Del Bono V, Ratto S, et al. Occurrence, presentation and treatment of candidemia. *Expert review of clinical immunology*. 2012;8(8):755-65.
2. Gonzalez de Molina FJ, Leon C, RuizSantana S et al. Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit Care*. 2012;16(3):R105.
3. Pemán J, Zaragoza R. Towards an early diagnosis of invasive candidiasis in the critically ill patient. *Rev Iberoam Micol*. 2012;29:71–75.
4. Lortholary O, Petrikos G, Akova M, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(Suppl 7):68–77.
5. Pappas PG,¹ Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62.
6. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, 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):1823-30
7. Kumar A, Prakash A, Singh A, et al. *Candida haemulonii* species complex: an emerging species in India and its genetic diversity assessed with multilocus sequence and amplified fragment-length polymorphism analyses. *Emerg Microbes Infect*. 2016; 5:e49.

8. 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. *Microbiol Immunol* 2009; 53:41–4.
9. Kim MN, Shin JH, Sung H, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(6):e57-61.
10. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(2):134-40.
11. 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. *The Journal of infection*. 2016;73(4):369-74.
12. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2016;5:35.
13. Ruiz AC, Moret A, Lopez JL et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2017;34(1):23-27.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical alert to US healthcare facilities: global Emergence of Invasive Infections Caused by the Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris* [Internet]Atlanta: CDC; 2017
15. Lee WG, Shin JH, Uh Y, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(9):3139-42.

16. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? *The Journal of hospital infection*. 2016;94(3): 209-12.
17. Kim TH, Kweon OJ, Kim HR, et al. Identification of Uncommon *Candida* Species Using Commercial Identification Systems. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2016;26(12):2206-13.
18. Pemán J, Salavert M. Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31(5):328–341.
19. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba-Flórez J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1181–7
20. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829–35.
21. Pemán J, Cantón E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:23–30.
22. Hernández-Castro R, Arroyo-Escalante S, Carrillo-Casas EM, Moncada-Barrón D, Alvarez-Verona E, Hernández-Delgado L, et al. Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care workers source. *Eur J Pediatr*. 2010;169:783-7.
23. Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, Alonso-Tarres C, Rodríguez-Tudela JL, Pahissa A. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-

based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J. Clin. Microbiol.* 2006;44: 1681–1685.

24. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, Webb RM, Currier M, Flowers RH, Fridkin SK, Hajjeh RA. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J. Clin. Microbiol.* 2004;10:4468 – 4472.

25. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004;2:255–267.

26. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, Basso M, Sinto SI, Machado C, Geiger DC, Villares MC, Schreiber AZ, Barone AA, Branchini ML. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semiimplantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1998;4:243–249.

27. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H et al. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic healthcare surface. *Journal of Clinical Microbiology.* 2017; 00921-17

28. Oh BJ, Shin JH, Kim MN, Sung H et al. Biofilm formation and genotyping of *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, and a proposed new species (*Candida auris*) isolates from Korea. *Medical Mycology.* 2011; 49(1):98-102.

29. Chowdhary 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: 919–26.

30. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S et al. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1670–3.

31. Emara M, Ahmad S, Khan Z et al. *Candida auris* candidemia in Kuwait, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1091–2.

32. Sarma S, Kumar N, Sharma S et al. Candidemia caused by amphotericin B and fluconazole resistant *Candida auris*. *Indian J Med Microbiol* 2013; 31: 90–1.
33. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med* 2015; 41: 285–95.
34. Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S et al. *Candida auris*–associated candidemia, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1250–1.
35. Morales-Lopez SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzon A et al. Invasive infections with multidrug-resistant yeast *Candida auris*, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 162–4.
36. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016; 5: 35.
37. 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: 296–9.
38. 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. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(44):1234-7.
39. CDC. Clinical alert to U.S. healthcare facilities—June 2016: global emergence of invasive infections caused by the multidrug-resistant yeast *Candida auris*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016.
40. Prakash A, Sharma C, Singh A, et al. Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length

polymorphism. *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2016;22(3):277.e1-9.

41. Girard V, Mailler S, Chetry M, et al. Identification and typing of the emerging pathogen *Candida auris* by matrix-assisted laser desorption ionisation time of flight mass spectrometry. *Mycoses*. 2016;59(8):535-8.

42. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(6):1794-801.

43. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathogens*. 2017;13(5):e1006290. doi:10.1371.

44. Pappas PG, Rex JH, Lee J et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37(5):634–643