

Primer reporte de *Candida auris* en Perú

First report of *Candida auris* in Peru

Celia J. Paucar-Miranda^{1,a}, Roxana E. Sandoval-Ahumada^{1,b}, Rosa L. López-Martínez^{1,c}, Leonel Terrel-Gutierrez^{1,d}, Susana Zurita-Macalapu^{2,e}, Flor Urcia-Ausejo^{2,f}, Diana Flores-León^{2,g}, Ronnie Gavilan-Chávez^{2,h}, Zenobia Quispe-Pardo^{3,i}, Martín Yagui-Moscoso^{2,4,j}

¹Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud. Lima, Perú.

²Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

³Centro Nacional de Epidemiología. Lima, Perú.

⁴Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^aMédico patólogo clínico, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2116-0786>

^bMédico patólogo clínico, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-2778>

^cMédico intensivista, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1307-870X>

^dMédico epidemiólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1066-3823>

^eMédico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6315-191X>

^fBiólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5301-5535>

^gBiólogo, Magister. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7787-1010>

^hBiólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1437-5607>

ⁱEnfermera, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6057-3415>

^jMédico patólogo clínico, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3737-5709>

An Fac med. 2021;82(1):56-61. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v82i1.20739>

Correspondencia:

Martin Yagui Moscoso
myaguim@unmsm.edu.pe

Recibido: 29 de junio 2021

Aprobado: 5 de julio 2021

Publicación en línea: 8 de julio 2021

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento:
Autofinanciado

Citar como: Paucar-Miranda C, Sandoval-Ahumada R, López-Martínez R, Terrel-Gutierrez L, Zurita-Macalapu S, Urcia-Ausejo F, et al. Primer reporte de *Candida auris* en Perú. *An Fac med.* 2021;82(1):56-61. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v82i1.20739>.

Resumen

Candida auris es un hongo emergente, con gran relevancia en corto tiempo, como problema de salud pública mundial. Se reporta por primera vez en el Perú la presencia de *Candida auris* en 3 pacientes adultos internados en un hospital nacional de alta complejidad en el último trimestre del año 2020, durante la pandemia COVID-19. Los pacientes fueron hospitalizados en UCI; sin embargo, solo en 2 pacientes se aisló dicho germen durante su internamiento en UCI. Los pacientes tuvieron varias comorbilidades y tiempos prolongados de hospitalización desde su admisión hasta tener el primer cultivo positivo a *C. auris*. Todos los pacientes adquirieron una infección nosocomial bacteriana en algún momento de su hospitalización y recibieron antibióticos de amplio espectro. Todas las cepas aisladas fueron resistentes a fluconazol. El equipo de control de infecciones del hospital reforzó las medidas de contención y el Ministerio de Salud del Perú emitió una alerta epidemiológica.

Palabras clave: *Candida auris*; Candidemia; Farmacorresistencia Fúngica; Perú (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Candida auris is an emerging fungus that has gained great relevance as a global public health problem in a short time. The presence of *Candida auris* in 3 adult patients admitted to a national hospital of high complexity in the last quarter of 2020 in the midst of the COVID-19 pandemic is reported for the first time in Peru. The patients were hospitalized in the ICU, however, this germ was isolated in only 2 patients while they were hospitalized in the ICU. The patients had various comorbidities and long hospitalization times from admission to having their first culture positive for *C. auris*. All patients acquired a bacterial nosocomial infection at some point during their hospitalization and received broad-spectrum antibiotics. All isolates were resistant to fluconazole. The hospital's infection control team reinforced containment measures and the Ministry of Health of Peru issued an epidemiological alert.

Keywords: *Candida auris*; Candidemia; Drug Resistance, Fungal; Peru (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Candida auris es un microorganismo emergente, reportado por primera vez en Japón el año 2009 en una paciente a partir de una muestra del canal auditivo externo⁽¹⁾ y ampliamente distribuido en 5 continentes. En las Américas se reportaron casos múltiples inicialmente en Venezuela⁽²⁾ y consecutivamente en, Estados Unidos⁽³⁾, Colombia⁽⁴⁾, Panamá⁽⁵⁾, Canadá⁽⁶⁾, y México⁽⁷⁾. Se ha reportado como responsable de diversos brotes en unidades de cuidados intensivos (UCI) en diversas regiones. Se han identificado varios clados que expresan diferentes perfiles de resistencia antifúngica.

Los pocos estudios realizados en Perú mencionan que las especies del género *Candida*, responsable de candidemia, indican la aparición persistente de especies de *Candida* no *albicans* como *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* y *Candida guilliermondii* que resultaron resistentes a fluconazol⁽⁸⁾. Previo al 2020 Perú no reportó la presencia de *Candida auris*.

Reportamos los primeros casos de infección por *Candida auris* en Perú, con la finalidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico microbiológico y las acciones de prevención y control para su detección y contención oportuna.

REPORTE DE CASOS

Entre agosto y noviembre de 2020, el laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud, aisló 5 cepas sospechosas de *Candida auris* provenientes de 4 hemocultivos y una de herida, aislados de tres pacientes hospitalizados.

Las muestras de sangre fueron inoculadas en medios de cultivo BD BACTEC Plus Aerobic/F. A partir de los frascos de hemocultivos positivos, se realizó coloración Gram, observándose levaduras con morfología de *Candida*.

Las cepas obtenidas del agar sangre fueron cultivadas en agar sabouraud-dextrosa y CHROMagarTM *Candida* (Becton-Dickinson, Francia). Se utilizó como control de calidad las cepas de *Candida*

albicans ATCC 64548 y *Candida krusei* ATCC 658.

Las cepas aisladas fueron analizadas en el sistema de identificación VITEK[®]2 YST con tarjeta AST – Y08 (BioMèriux, Inc). Los aislamientos obtenidos en agar Sabouraud-dextrosa fueron colonias de color crema, redondas, mucosas, brillantes y de borde liso (Figura 1); y en CHROMagarTM *Candida* se caracterizaron por ser colonias de color violeta pálido, redondas, mucosas y de borde liso (Figura 2).

El VITEK[®]2 YST identificó a *Cándida auris*, con un 94% de probabilidad para los aislados. La dificultad para su identificación radica en que la colonia debe de estar aislada perfectamente y el inóculo debe ser alto (2.2 Mc Farland); además, el equipo al discriminar entre las especies de *Candida*, es frecuentemente confundida con *Candida famata*.

Los aislamientos sospechosos fueron remitidos al Instituto Nacional de Salud (INS) para su confirmación. En total se recibieron 5 cepas correspondientes a los casos 1, 2 y 3. Del caso 1, las cepas N° 1 (hemocultivo) y N° 2 (herida), caso 2, las cepas N° 3 (primer hemocultivo) y N° 4 (segundo hemocultivo) y del caso 3, la cepa N° 5 (hemocultivo).

Los aislamientos fueron sometidos a pruebas rápidas fisiológicas de producción de tubo germinativo y de clamidosporas, que permite diferenciar las especies de *Candida albicans* de las no *albicans*^(9, 10, 11). Asimismo, se realizó la prueba de la producción de ureasa. Posteriormente se utilizaron medios cromogénico CHROMagar *Candida* y el medio CHROMagar Plus.

Los aislamientos fueron confirmados adicionalmente mediante MALDI-TOF



Figura 1. Todas las cepas en el medio cromogénico CHROMagar *Candida* mostraron un color rosa claro. Con estos resultados se concluyó que se trataba de *Candida* no *albicans*.

MS Biotyper (Bruker Daltonics) MBT versión 4.1.80 en el INS, método considerado como el “gold standard” para la identificación de *Candida auris*. Se logró identificar aproximadamente 69 picos en cada uno de los 3 aislamientos, los espectros de proteínas obtenidas fueron muy similares entre sí (Figura 3). Las puntuaciones logarítmicas específicas de cada aislamiento (Bruker scores) (Tabla 1) mostraron puntuaciones superiores a 2.0, logrando identificar con éxito los aislamientos como *Candida auris*.

A partir de los tres aislados identificados como *Candida auris*, se seleccionó un aislado correspondiente al caso 1. Este aislado fue sometido a extracción y purificación del ADN genómico el cual fue cuantificado por fluorometría y espectrofotometría. La muestra de ADN fue sometida al ensayo de secuenciación genómico utilizando la plataforma MiSeq Illumina (Illumina Inc., USA) utilizando una librería pareada de 300 pb. Las lecturas obtenidas posteriormente fueron ensambladas mediante el programa Geneious Prime v2021.0.3 (Geneious Inc., USA), utilizando como el genoma referencia de *C. auris* disponible en Genank (BioProject ID PRJNA328792). A partir del análisis de genómica comparativa se confirmó que el aislado de *C. auris* pertenece al clado IV sudamericano con porcentajes de similitud de 98-99% con aislados provenientes de Venezuela y Colombia⁽¹²⁾.

Se describe sus características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los tres casos reportados, los cuales se resumen en la tabla 2.

Caso 1

En la semana epidemiológica 26, ingresó paciente mujer de 47 años con diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica cuya estancia hospitalaria fue de 126 días; estuvo expuesta a catéter venoso central (CVC), catéter urinario permanente (CUP) y ventilación mecánica (VM). A los 21 días, estando en UCI COVID presentó infección de torrente sanguíneo asociado a catéter venoso central (ITS CVC) causada por *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenémicos; a los 35 días en la UCI no COVID se aisló la *Candida parapsilosis* en hemocultivo; a los

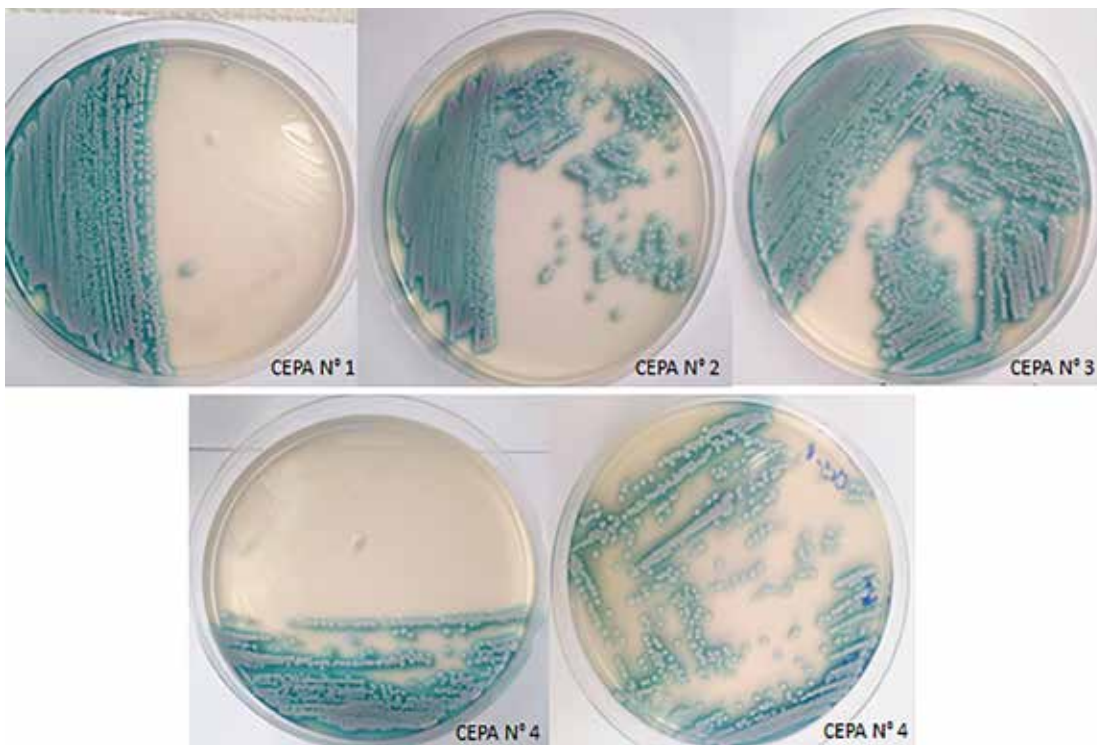


Figura 2. Medio CHROMagar Plus se observa en todas las cepas colonias azul claro y halo de color azul, lo que corresponde a diagnostico presuntivo de *Candida auris*.

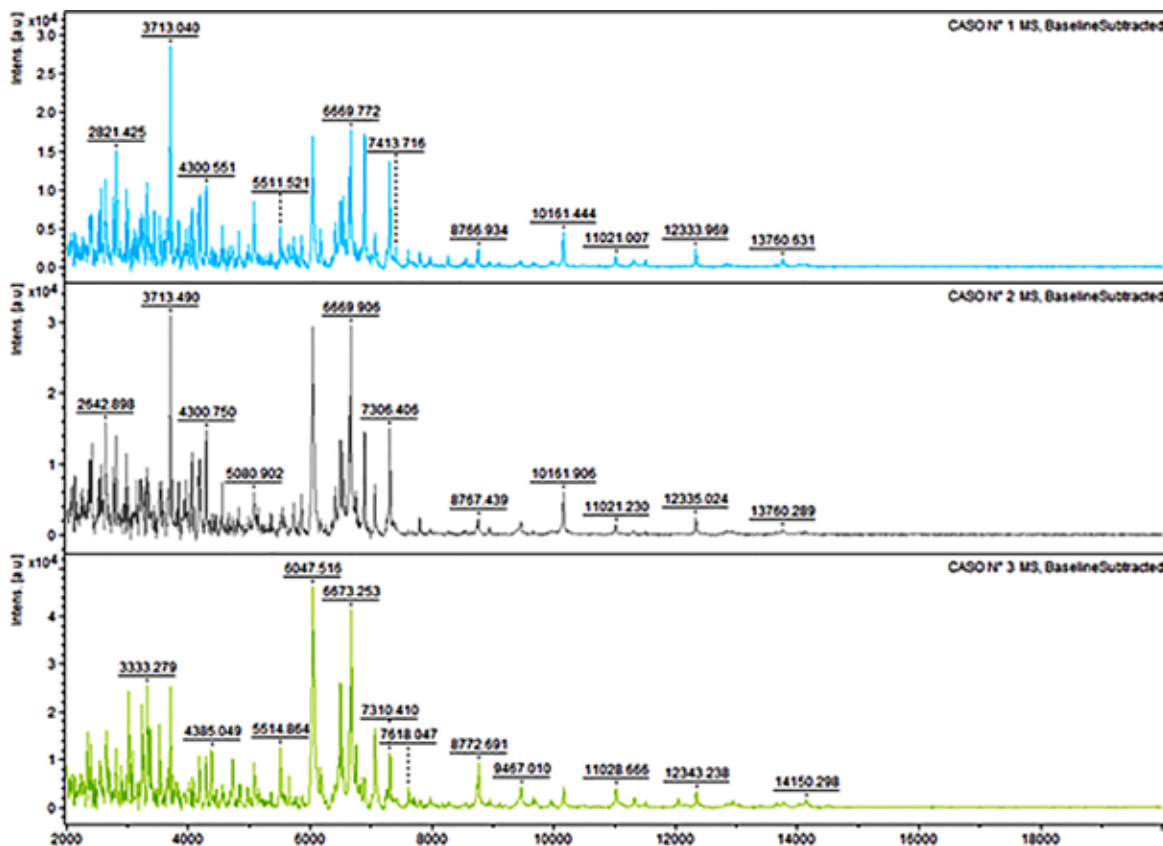


Figura 3. Espectros de masa de los 3 aislamientos de *Candida auris*, dentro de un rango de masa de 2000 a 20.000 Da.

Tabla 1. Bruker scores e identificación de los tres aislamientos clínicos por espectrometría de masas MALDI-TOF. Puntuaciones superiores a 2.0. para identificación de *Candida auris*.

Identificación de la muestra	Organismo (primer candidato)	Bruker-Score
Caso N° 1	<i>Candida auris</i>	2.104
Caso N° 2	<i>Candida auris</i>	2.114
Caso N° 3	<i>Candida auris</i>	2.106

53 días de hospitalización estando en el servicio de dermatología se aisló *Candida auris* y 4 días después, presentó otra ITS CVC positivo a *Acinetobacter baumannii* por lo que, nuevamente, recibió tratamiento antibiótico de amplio espectro. La

paciente no recibió tratamiento antifúngico, se recuperó y fue dada de alta el día 126. Se realizó la búsqueda de contactos, no encontrándose más casos. Tuvo 2 cultivos de control posteriores los cuales fueron negativos.

Caso 2

En la semana epidemiológica 38, ingresó un paciente varón de 67 años con diagnóstico de infección SARS-CoV 2 con antecedente de hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) tipo 2. Al tercer día de hospitalización pasó a UCI COVID-19 estando expuesto a CVC, CUP y VM. A los 11 días de hospitalización se aisló *Candida auris* en hemocultivo, no recibió tratamiento antifúngico. A los 20 días presentó ITS CVC con hemocultivo positivo a *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenémicos, por lo que recibió tratamiento antibiótico de amplio espectro. El paciente falleció a los 21 días

Tabla 2. Características clínicas, epidemiológicas, y susceptibilidad antifúngica, de los tres primeros casos de *Candida auris* reportados en el Perú.

Característica clínica	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad / Sexo	47/femenino	67/masculino	44/masculino
Servicio	Dermatología	UCI	UCI
Diagnóstico principal	Necrólisis epidérmica tóxica	Infección SARS-CoV 2	ICC descompensada
Co-morbilidades	Infección TBC latente, tiña de las uñas	Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II	Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, obesidad mórbida
IAAS	Si	Si	Si
Aislamiento de <i>C. auris</i>			
Fecha de primer aislamiento	23/10/2020	23/10/2020	07/12/2020
Tiempo de la admisión al primer (+)	123 días	34 días	28 días
Test susceptibilidad	Cepa 1 y 2	Cepa 3 y 4	Cepa 5
Fluconazol	Resistente	Resistente	Resistente
Voriconazol	0.25-0.25	0.12-0.12	0.25
Itraconazol	0.12-0.12	0.12-0.12	0.12
Posaconazol	0.06-0.06	0.06-0.06	0.06
Caspofungin	0.12-0.012	0.12-0.12	0.12
Anidulafungin	1-1	1-1	0.25
Micafungin	0.12-0.06	0.12-0.012	0.06
Anfotericin B	0.250.25	0.25-0.25	0.5
5-Flucytosina	0.12-0.25	0.12-0.12	0.12
Estado clínico al cultivo positivo			
Estado de inmunosupresión	No	No	No
Neutropenia	No	No	No
Presencia de CVC	Si	Si	No
Antibióticos de amplio espectro	Si	Si	Si
Nutrición parenteral	No	No	No
Cirugía dentro de los 30 días	No	No	No
Cuidados Intensivos	Si	Si	Si
Bacteriemia concomitante	Si	No	No
Hemodiálisis	No	No	No
Catéter Urinario Permanente	Si	Si	Si
Terapia antifúngica			
Previa al aislamiento de <i>C. auris</i>	No	No	No
Post al aislamiento de <i>C. auris</i>	No	No	No
Resultado (egreso)	Vivo	Fallecido	Vivo

de hospitalización por infección SARS-CoV 2.

Caso 3

Varón de 44 años ingresó de emergencia por presentar edema de miembros inferiores y abdomen, oliguria, disnea, diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), Síndrome de Pickwick e infección respiratoria aguda tipo I con antecedente de HTA, DM tipo 2 y obesidad mórbida. Al tercer día de hospitalización pasó a UCI COVID-19, estando expuesto a CVC, CUP y VM. A los 28 días, se aisló *Candida auris* en hemocultivo y 26 días después presentó ITS CVC con hemocultivo positivo a *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenémicos, por lo que recibió tratamiento antibiótico de amplio espectro. No recibió tratamiento antifúngico. El paciente continuó hospitalizado, no presentando contactos.

DISCUSIÓN

Según el CDC-EE.UU., al 13 de enero de 2021, 45 países han reportado casos de *Candida auris*, de los cuales 14 países presentaron casos únicos, como Chile, Brasil y Costa Rica en Latinoamérica y 31 países casos múltiples como Colombia, México, Panamá y Venezuela en Latinoamérica⁽¹³⁾.

La importancia de la detección y reporte de la introducción de la *Cándida auris* en el Perú se sustenta en que se trata de una levadura emergente asociada a brotes nosocomiales, los pacientes pueden permanecer colonizados con *C. auris* por tiempos prolongados, su persistencia en algunos tipos de superficies ambientales bajo diferentes condiciones, la poca efectividad de algunos desinfectantes como los amonios cuaternarios, la fácil transmisión entre pacientes, altas tasas de mortalidad en cuadros invasivos y sus diversos perfiles de resistencia antifúngica. Otro aspecto importante de resaltar es la dificultad para su identificación fenotípica requiriendo para su confirmación métodos diagnósticos especializados como el MALDI-TOF o la identificación molecular a través del secuenciamiento^(14,15). Todos estos factores facilitan la propagación de este hongo

emergente entre pacientes, entre hospitales y entre países, convirtiendo a la *C. auris* en una seria amenaza a la salud pública mundial.

De los 3 casos aislados en un hospital de alta complejidad de Lima, en dos casos la *C. auris* se aisló estando hospitalizados en la UCI y un solo caso en el servicio de dermatología. Los 3 casos estuvieron expuestos por lo menos a un dispositivo invasivo, su hospitalización fue prolongada, tuvieron infección bacteriana concomitante y recibieron antibióticos de amplio espectro, un solo caso falleció y ninguno recibió tratamiento antifúngico. Todas las cepas aisladas mostraron resistencia al fluconazol.

En este contexto, el equipo de control de infecciones y de epidemiología del hospital reforzó la vigilancia epidemiológica, la investigación y seguimiento de contactos, las medidas de prevención y control de infecciones, como las precauciones estándar, las precauciones por contacto, el aislamiento hospitalario y reforzaron la limpieza y desinfección de ambientes.

El Ministerio de Salud brindó asistencia técnica para la investigación y control de la introducción de esta cepa emergente. El INS apoyó en la confirmación de la *Cándida auris* a través de los métodos convencionales, MALDI-TOF y el secuenciamiento genético respectivo. El Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional realizó la notificación oportuna de la detección de este germen a la Organización Panamericana de la Salud y se emitió la Alerta Epidemiológica N° AE- 027-2020⁽¹⁶⁾.

La pandemia de COVID-19 ha determinado el incremento de la demanda de atención en servicios de emergencia, UCI y en servicios de hospitalización, lo que a su vez ha determinado una mayor demanda de profesionales de la salud y un mayor uso de dispositivos invasivos. Este contexto mundial ha determinado la emergencia de microorganismos resistentes, como *Cándida auris* resistente a fluconazol. El presente reporte y la coyuntura del COVID-19 constituye una oportunidad para fortalecer la vigilancia fúngica en la región, mejorar las prácticas de prevención y control de IAAS,

resaltando la detección y diagnóstico oportuno, así como el reforzamiento de las precauciones estándar, el aislamiento hospitalario y la limpieza y desinfección de ambientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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(1): 41–44. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x>
2. Calvo B, Melo A, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco E, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect*. 2016;73(4): 369-374. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.07.008>
3. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the First Seven Reported Cases of *Candida auris*, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus — United States, May 2013–August 2016. *Am J Transplant*. 2017;17(1):296-299. DOI: 10.1111/ajt.14121
4. Armstrong PA, Rivera SM, Patricia E, Caceres DH, Chow N, Stuckey MJ, et al. Hospital-Associated Multicenter Outbreak of Emerging Fungus *Candida auris*, Colombia, 2016. *Emerging Infect Dis*. 2019;25(7): 1339-1346. DOI: 10.3201/eid2507.180491
5. Araúz AB, Caceres DH, Santiago E, Armstrong P, Arosemena S, Ramos C, et al. Isolation of *Candida auris* from nine patients in Central America: Importance of accurate diagnosis and susceptibility testing. *Mycoses*. 2018;61(1): 44-47. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.12709>
6. Schwartz I, Hammond GW. First reported case of multidrug-resistant *Candida auris* in Canada. *Can Commun Dis Rep*. 2017;43(7-8):150-153. DOI: 10.14745/ccdr.v43i78a02
7. Gobierno de México [Internet]. Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. Aviso Epidemiológico. CONAVE/13/2020/*Candida auris*. 09 de diciembre de 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/598160/AE_CandidaAuris__09122020.pdf
8. Zurita S. Situación de la resistencia antifúngica de especies del género *Candida* en Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2018; 35(1): 126-131. DOI: 10.17843/rpmesp.2018.351.3563
9. Guevara M, Urcia F, Casquero J. Manual de procedimientos y técnicas de laboratorio para la identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humanas. 1ra. Edición. Lima: Instituto Nacional de Salud – Ministerio de Salud. 2007. Disponible en: https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Manual_HONGOS%5B1%5D.pdf
10. Zurita S, Urcia F. Manual de procedimientos técnicos para el diagnóstico micológico. Lima: Instituto Nacional de Salud – Ministerio de Salud. 2017. Disponible en: <https://antimicrobianos.ins>

- gob.pe/images/contenido/documentos/nacionales/MANUAL_DE_PROCEDIMIENTOS_MICOLOGICOS_INS_PERU.pdf
12. Zurita S, Urcia F. Atlas para el diagnóstico micológico. Lima: Instituto Nacional de Salud - Ministerio de Salud. 2017. Disponible en: https://antimicrobianos.ins.gob.pe/images/contenido/documentos/nacionales/ATLAS_PARA_DX_MICOLOGICO_INS_PERU.pdf
 13. Chow NA, Muñoz JF, Gade L, Berkow EL, Li X, Welsh RM, et al. Tracing the Evolutionary History and Global Expansion of *Candida auris* Using Population Genomic Analyses. *mBio*. 2020;11(2):e03364-19. DOI: 10.1128/mBio.03364-19
 14. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A. *Candida auris*: a review of the literature. *Clin Microbiol Rev*. 2017;31(1):e00029-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-17>
 15. Sekyere JO. *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *MicrobiologyOpen*. 2018;7(4):e578. DOI: <https://doi.org/10.1002/mbo3.578>
 16. Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Tracking *Candida auris*. [Actualizado 13 enero 2021, citado 16 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html>
 17. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades [Internet]. Perú. Alerta Epidemiológica AE-027-2020: Riesgo de infecciones invasivas causadas por *Candida auris* resistente en los servicios de atención de salud [citado 16 marzo 2021]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/alertas/alertas_202027.PDF