



Nota

Primer caso de fungemia asociada a catéter por *Candida nivariensis* en la Península Ibérica

Leyre M. López-Soria^{a,*}, Elena Bereciartua^b, Marta Santamaría^c, Luis Miguel Soria^a, José Luis Hernández-Almaraz^a, Alessandra Mularoni^b, Javier Nieto^b y Miguel Montejo^b

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

^c Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2012

Aceptado el 3 de septiembre de 2012

On-line el 14 de septiembre de 2012

Palabras clave:

Candida nivariensis

Fungemia

Candidemia

Catéter

Fluconazol

Caspofungina

R E S U M E N

Antecedentes: En los últimos años estamos asistiendo a un aumento en la incidencia de la candidemia causada por especies de *Candida* no *Candida albicans*. Dentro del complejo *Candida glabrata* se han descrito 2 especies crípticas, *Candida nivariensis* y *Candida bracarensis*, que pueden presentar problemas en la identificación de los aislamientos en el laboratorio y una mayor resistencia a fluconazol.

Objetivos: Se describe el primer aislamiento en la Península Ibérica de *C. nivariensis* en un paciente con fungemia asociada a catéter.

Caso clínico: Varón de 81 años que ingresó en nuestro hospital con una fistula intestinal y en estado de malnutrición. En los hemocultivos y en la punta del catéter venoso central se aisló una levadura que crecía formando colonias blancas en medio BD CHROMagar *Candida*[®] y que no pudo ser identificada por la metodología convencional. A pesar del tratamiento intravenoso con fluconazol, los hemocultivos persistían positivos después de 5 días de tratamiento. Las CMI obtenidas fueron: 1 µg/ml para anfotericina B, 0,015 µg/ml para anidulafungina, 0,125 µg/ml para caspofungina, 0,015 µg/ml para micafungina, 4 µg/ml para fluconazol, 0,25 µg/ml para itraconazol, 0,25 µg/ml para posaconazol, y 0,03 µg/ml para voriconazol. Se sustituyó el fluconazol por caspofungina, que se mantuvo durante 2 semanas. El paciente fue intervenido y dado de alta tras un postoperatorio sin complicaciones. Finalmente, el aislamiento fue identificado como *C. nivariensis* mediante secuenciación de las regiones ITS del rARN.

Conclusiones: *C. nivariensis* es una levadura emergente cuya identificación debe basarse en pruebas de biología molecular. En el caso clínico que presentamos el tratamiento con caspofungina fue eficaz.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

First case report of catheter-related fungemia by *Candida nivariensis* in the Iberian Peninsula

A B S T R A C T

Background: In recent years the incidence of candidemia caused by non-*albicans* *Candida* species has been increasing. Two cryptic species have been described within the *Candida glabrata* complex, *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis*, which may be troublesome in laboratory identification and have lower susceptibility to fluconazole.

Aims: To describe the first isolation of *C. nivariensis* in the Iberian Peninsula from a patient suffering from a catheter-related fungemia.

Case report: An 81-year-old man was hospitalized for surgical treatment of an intestinal fistula that was associated to a severe malnutrition. Cultures of the patient's central venous catheter tip and blood yielded white colonies in BD CHROMagar *Candida*[®] medium, which could not be identified by conventional microbiological methods. Although intravenous fluconazole was administered, blood cultures continued being positive 5 days later. The MIC values of the isolate were as follows: 1 µg/ml for amphotericin B, 0.015 µg/ml for anidulafungin, 0.125 µg/ml for caspofungin, 0.015 µg/ml for micafungin,

Keywords:

Candida nivariensis

Fungemia

Candidemia

Catheter

Fluconazole

Caspofungin

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leyremonica.lopezsoria@osakidetza.net (L.M. López-Soria).

4 µg/ml for fluconazole, 0.25 µg/ml for itraconazole, 0.25 µg/ml for posaconazole, and 0.03 µg/ml for voriconazole. Antifungal treatment was changed to intravenous caspofungin for 2 weeks. The intestinal fistula was surgically treated. There was no evidence of relapse during the following month, and the patient was discharged. The isolate was identified as *C. nivariensis* based on DNA sequencing of the ITS regions of rRNA.

Conclusions: *C. nivariensis* should be regarded as an emerging pathogen which requires molecular methods for a definitive identification. Our patient was successfully treated with caspofungin.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La candidemia es la presentación clínica más común de la candidiasis invasora y está asociada con una alta morbimortalidad³. En los últimos años estamos asistiendo a un aumento en la incidencia de la candidemia y a cambios profundos en su epidemiología, con un incremento de las causadas por especies de *Candida* diferentes de *Candida albicans*⁸. Dentro de este género fúngico, se han descrito recientemente 2 especies crípticas, *Candida bracarensis* y *Candida nivariensis*, que forman parte del complejo-especie *Candida glabrata*, y que pueden causar problemas en la identificación de los aislamientos clínicos en el laboratorio cuando se utilizan métodos convencionales. Además, estas especies se han relacionado con una resistencia mayor a fluconazol^{2,9}, antifúngico de primera elección recomendado en diferentes guías para el tratamiento empírico de la candidemia en pacientes sin factores de riesgo³.

Caso clínico

Varón de 81 años, que ingresó en nuestro hospital en octubre de 2010 por presentar diarrea de año y medio de evolución sin sangre, moco ni pus; en los 5 últimos meses se acompañaba de astenia, anorexia y pérdida importante de peso (10 kg). El paciente no refería ningún antecedente de importancia, excepto una intervención quirúrgica en el año 2003 por una obstrucción intestinal por íleo biliar.

Durante su ingreso al paciente se le diagnosticó una fistula yeyunocólica acompañada de malnutrición grave con déficit vitamínico, anemia secundaria y tromboembolismo pulmonar bilateral. Se pautó un tratamiento de nutrición parenteral mediante catéter venoso central en la vena femoral derecha y anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, en previsión de realizar tratamiento quirúrgico.

El día 15 del ingreso presentó fiebre (39 °C), tiritona y escalofríos, sin signos de sepsis o inestabilidad hemodinámica. La exploración general no mostró cambios significativos. La analítica de sangre demostró que el paciente tenía anemia y la radiografía de tórax fue normal. Tras la extracción de sangre periférica a través del catéter venoso con objeto de realizar hemocultivos, se inició tratamiento con daptomicina 6 mg/kg/día.

El paciente continuaba con fiebre 24 h después. En la tinción de Gram de una muestra del frasco de hemocultivo se observaron células ovales de pared gruesa y gemantes, por lo que se suspendió el tratamiento con daptomicina y se inició una terapia con fluconazol intravenoso: 6 mg/kg/12 h el primer día, seguido de 6 mg/kg/24 h. Asimismo se procedió a la retirada del catéter. Tras 24 h de incubación a 35 °C, en los hemocultivos de sangre extraída a través del catéter y en el cultivo semicuantitativo de la punta del catéter (técnica de Maki y recuento superior a 1.000 UFC) se obtuvo el crecimiento de colonias de levaduras que eran lisas, cremosas y blancas en el medio BD CHROMagar *Candida*[®] (BD-Diagnostic Systems, Alemania). Las levaduras no producían tubos germinales en suero y únicamente asimilaban glucosa en la galería ID32 C y en la tarjeta VITEK[®] 2 (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Francia), y ninguno de estos métodos aportaba una identificación concluyente. En los cultivos de sangre periférica se obtuvo el crecimiento de la misma levadura tras 7 días de incubación.

A las 24 h de retirar el catéter el paciente se encontraba afebril. El ecocardiograma transtorácico y el examen oftalmológico no mostraron alteraciones. En los hemocultivos practicados en el quinto día de tratamiento se aislaba de nuevo la levadura.

Las pruebas de sensibilidad in vitro mediante Sensititre Yeast One[®] 010 (Trek Diagnostic Systems, Inglaterra) para azoles, equinocandinas, 5-fluorocitosina y anfotericina B, mostraron los siguientes valores de CMI: 0,125 µg/ml para 5-fluorocitosina, 1 µg/ml para anfotericina B, 0,015 µg/ml para anidulafungina, 0,125 µg/ml para caspofungina, 0,015 µg/ml para micafungina, 4 µg/ml para fluconazol, 0,25 µg/ml para itraconazol, 0,25 µg/ml para posaconazol, y 0,03 µg/ml para voriconazol.

Ante estos resultados, se sustituyó el fluconazol por caspofungina intravenosa 70 mg/día el primer día, seguido de 50 mg/día. Se mantuvo el tratamiento con caspofungina intravenosa durante 2 semanas. Tanto en el sexto día de recibir caspofungina como al finalizar el tratamiento los hemocultivos realizados fueron negativos.

El paciente fue intervenido el día 28 del ingreso, practicándose una sección de la fistula y resección del yeyuno afectado, con anastomosis término-terminal. El postoperatorio se desarrolló sin complicaciones y 4 semanas después fue dado de alta.

El aislamiento fue finalmente identificado como *C. nivariensis* mediante secuenciación de las regiones ITS1, ITS2 y 5.8 rARN con primers ITS-1 (5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3') e ITS-4(5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3'). La PCR se realizó con un volumen final de 50 µl, que contenía 1 µM de cada primer, 200 µM de cada dNTP (Sigma, EE. UU.), 2,5 U de AmpliTaq[®] DNA Polymerase (Applied Biosystems, EE. UU.) y 5 µl de GeneAmp[®] 10X PCR Buffer (Applied Biosystems, EE. UU.). La amplificación se llevó a cabo sin extracción de ADN, por homogeneizado de una colonia en la mezcla de reacción. Después de una predesnaturalización de 5 min a 94 °C, se realizaron 35 ciclos de 95 °C (30 s), 50 °C (1 min) y 72 °C (1 min), seguidos de una extensión final de 7 min a 72 °C.

La secuencia fue analizada utilizando el programa BLAST de GenBank[®] (n° de acceso JN253181, con un 100% de similitud con la secuencia para el mismo locus de la cepa tipo *C. nivariensis* NRRL Y-48269 y n° de acceso a GenBank[®] JN882341).

C. nivariensis es una levadura emergente, relacionada filogenéticamente con *C. glabrata* y *C. bracarensis*^{1,5}. Fue descrita por primera vez en las Islas Canarias, al caracterizar 3 cepas atípicas de *C. glabrata* aisladas en muestras de sangre, lavado broncoalveolar y orina de 3 pacientes del mismo hospital¹. Desde entonces no se ha documentado ningún caso clínico en nuestro país, a pesar de que se ha investigado la presencia de esta especie en colecciones de cepas hospitalarias de *C. glabrata* remitidas a centros de referencia estatales y en aislamientos clínicos obtenidos en estudios multicéntricos de candidemias^{6,10,11}. En otros países la prevalencia es baja^{2,4,9} y los casos de fungemia descritos en la literatura hasta el momento son escasos (tabla 1).

No hay demasiadas publicaciones sobre la epidemiología de las infecciones causadas por esta especie de *Candida*, aunque los jardines o las macetas con plantas de los hospitales son una fuente posible de infección o colonización de los pacientes¹. El caso que describimos en este artículo corresponde a una infección nosocomial que se manifiesta clínicamente 2 semanas después del ingreso

Tabla 1
Aislamientos de *C. nivariensis* en sangre descritos en la literatura

Año de publicación	País	Enfermedad de base	Evolución	Referencia
2005	España	Absceso pancreático. Fallo renal	Exitus	1
2007	Japón	Artritis reumatoide. Catéter venoso central	Favorable	7
2008	Reino Unido	Leucemia mieloide aguda. Neutropenia	Desconocida	2
2008	Reino Unido	Desconocida	Desconocida	2
2008	Reino Unido	Desconocida	Desconocida	2
2010	India	Diabetes. Lesiones orofaríngeas	Desconocida	4
2012	España	Fistula yeyuno-cólica. Catéter venoso central	Favorable	Este estudio

del paciente. La colonización de la punta del catéter con más de 1.000 UFC del microorganismo y el tiempo transcurrido entre el crecimiento de la levadura en los hemocultivos extraídos a través del catéter y los de sangre periférica sugieren que el catéter central era el foco de la candidemia. El paciente no refería viajes ni otros antecedentes epidemiológicos de interés, y tampoco se investigó la existencia de portadores ni la presencia de esta levadura en el medio ambiente hospitalario, por lo que es difícil establecer con seguridad el origen de esta infección.

El aislamiento clínico no fue identificado inicialmente como *C. glabrata*. Al igual que los aislamientos descritos por otros autores^{2,4} y al contrario de su descripción inicial¹, este únicamente asimilaba la glucosa y no la trehalosa. La falta de resultados concluyentes en los sistemas comerciales de identificación y el hecho de que se tratara de un aislamiento de sangre nos llevaron a realizar estudios moleculares para su identificación definitiva. Sin embargo, es posible que esta especie haya pasado desapercibida en otras muestras clínicas menos relevantes o haya sido confundida con otras especies con perfiles de asimilación de sustratos similares e identificada incorrectamente, lo que nos lleva a pensar que su frecuencia es probablemente más alta de la señalada en la literatura.

Se han descrito aislamientos de *C. nivariensis* resistentes a los azoles y se ha sugerido que la profilaxis con fluconazol podría contribuir a la selección de esta especie^{2,7}. A pesar de la falta de puntos de corte clínicos o epidemiológicos específicos para esta especie de *Candida*, en nuestro caso, los resultados de sensibilidad in vitro, junto con la persistencia de candidemia después de 5 días de tratamiento con fluconazol, sugerían una menor sensibilidad a fluconazol. Este hecho aconsejaba el cambio del tratamiento antifúngico por otro más eficaz y se consideró que la caspofungina era el fármaco más adecuado. La posibilidad de resistencia a azoles y la buena evolución de nuestro paciente con el tratamiento con una candina, al igual que en el caso descrito por Fujita et al.⁷, respaldan el uso de este grupo de antifúngicos en el tratamiento de las infecciones producidas por *C. nivariensis*.

Como conclusión de la descripción de este primer caso de infección por *C. nivariensis* en la Península Ibérica, podemos resaltar la dificultad existente para llevar a cabo su identificación por las técnicas convencionales, y que no siempre los resultados obtenidos con estas pruebas nos orientan a considerar estos aislamientos como *C. glabrata*, por lo que la identificación molecular de los aislamientos

atípicos de *Candida* de muestras clínicas relevantes es indispensable. Además, está justificado el estudio in vitro de la sensibilidad a los antifúngicos, aunque en el caso clínico que presentamos el tratamiento con caspofungina fue eficaz.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen potenciales conflictos de intereses que declarar.

Bibliografía

- Alcoba-Flórez J, Méndez-Alvarez S, Cano J, Guarro J, Pérez-Roth E, del Pilar Arévalo M. Phenotypic and molecular characterization of *Candida nivariensis* sp. nov., a possible new opportunistic fungus. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4107-11.
- Borman AM, Petch R, Linton CJ, Palmer MD, Bridge PD, Johnson EM. *Candida nivariensis*, an emerging pathogenic fungus with multidrug resistance to antifungal agents. *J Clin Microbiol.* 2008;46:933-8.
- Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto: formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:483-91.
- Chowdhary A, Randhawa HS, Khan ZU, Ahmad S, Juneja S, Sharma B, et al. First isolations in India of *Candida nivariensis*, a globally emerging opportunistic pathogen. *Med Mycol.* 2010;48:416-20.
- Correia A, Sampaio P, James S, Pais C. *Candida bracarenensis* sp. nov., a novel anamorphic yeast species phenotypically similar to *Candida glabrata*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006;56:313-7.
- Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Isla G, Rodríguez D, Almirante B, Pahissa A, et al., The Barcelona Candidemia Project Study Group. Prevalence of *Candida bracarenensis* and *Candida nivariensis* in a Spanish collection of yeasts: comparison of results from a reference centre and from a population-based surveillance study of candidemia. *Med Mycol.* 2011;49:525-9.
- Fujita S, Senda Y, Okusi T, Ota Y, Takada H, Yamada K, et al. Catheter-related fungemia due to fluconazole-resistant *Candida nivariensis*. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3459-61.
- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1695-703.
- Lockhart SR, Messer SA, Gherna M, Bishop JA, Merz WG, Pfaller MA, et al. Identification of *Candida nivariensis* and *Candida bracarenensis* in a large global collection of *Candida glabrata* isolates: comparison to the literature. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1216-7.
- Miranda-Zapico I, Eraso E, Hernández-Almaraz JL, López-Soria LM, Carrillo-Muñoz AJ, Hernández-Molina JM, et al. Prevalence and antifungal susceptibility patterns of new cryptic species inside the species-complexes *Candida parapsilosis* and *Candida glabrata* among blood isolates from a Spanish tertiary hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2315-22.
- Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al., FUNGEMYCA Study Group. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1181-7.