

Celia Roig Martí¹
José Javier Jiménez Sierra²
Ignacio Pérez Catalán¹
Barbará Gomila Sard³
Alejandro Cardenal Álvarez¹
María Dolores Bellés
Medall²

Manejo de afectación cutánea y sistémica por *Candida auris*

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón. España.

²Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón. España.

³Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón. España.

Article history

Received: 4 May 2021; Revision Requested: 12 September 2021; Revision Received: 11 October 2021; Accepted: 18 October 2021; Published: 30 November 2021

Estimado Editor:

Paciente de 73 años que ingresa en Cirugía por hernia inguinal encarcerada con peritonitis polimicrobiana difusa precisando cirugía urgente y tratamiento con meropenem y linezolid. Presenta un postoperatorio complicado requiriendo ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), donde se observa evolución tórpida de herida quirúrgica, necesitando nuevo ciclo de antibioterapia con piperacilina-tazobactam. Al mes, se da de alta a Medicina Interna (MIN), precisando nutrición parenteral (NP) con Catéter venoso central (CVC), y con estudio de colonización positivo para *Candida auris* en muestras axilar y rectal. Transcurridos cinco días se objetiva pico febril, se remiten hemocultivos que tras positivizar en 24 horas y observarse levaduras en la tinción de Gram, con el fin de obtener un diagnóstico rápido, se decide realizar una PCR multiplex (Biofire® BCID2 (Filmarray®)) que detecta *C. auris*. De esta manera, se inicia tratamiento intravenoso (IV) con anfotericina B liposomal 400 mg (5 mg/kg/d) y anidulafungina 200mg el primer día seguidos de 100 mg c/24h hasta 7 días después de la negativización de los primeros hemocultivos, manteniendo anidulafungina hasta cumplir dos semanas desde la negativización (3-4 semanas en total de tratamiento). Al detectarse la candidemia se remite punta de CVC que se siembra utilizando la técnica de Maki y tras 48h de incubación, el cultivo resulta positivo para *C. auris*, además se realiza ecocardiografía transtorácica y fondo de ojo que son negativos. Paralelamente aparecen en escroto y pliegue inguinal y axilar, lesiones parcheadas eritematosas y maceradas con pequeñas pústulas satélites. En escroto se detecta ulceración superficial con pústulas blanquecinas sugestivas de lesiones micóticas (Figura 1), aislándose *C. auris*.

A las 48-72h de iniciar tratamiento, se consigue la defervescencia y la negativización de los hemocultivos, no obstante



Figura 1 Lesión ulcerada con bordes eritematosos y pequeñas blanquecinas sobre lesiones parcheadas eritematovioláceas.

la evolución de las lesiones cutáneas no fue la esperable, es pues que se planteó la necesidad de un tratamiento tópico coadyuvante. En este contexto, se valora de forma multidisciplinar con el servicio de farmacia (SF) y microbiología, generar una fórmula magistral de nistatina tópica. Se había realizado estudio de sensibilidad de la cepa aislada en sangre, aunque la nistatina no se incluía en el panel (Sensititre® YeastOne® Y09). El SF elabora un gel de base hidrófila con carboximetilcelulosa sódica (CMCs) como agente gelificante a una concentración del 6%, obteniendo buena consistencia y una acción superficial del fármaco sin efecto emoliente de la base, disminuyendo la humedad en los pliegues facilitando la resolución completa de las lesiones [4]. Se formula a una concentración del 1,5% de nistatina, y se estudia cualitativamente la homogeneidad, propiedades organolépticas, evanescencia, extensibilidad y poder refrescante. Se otorga un periodo de validez de 30 días

Correspondencia:
Celia Roig Martí
Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón. España.
E-mail: celia.roig.marti@gmail.com

| Tabla 1 | Fórmula magistral de nistatina tópica. Composición y metodología |
|--|--|
| Fase 1. Elaboración del hidrogel de carboximetilcelulosa sódica al 6% | |
| Carboximetilcelulosa sódica (Acofarma®) | 6g |
| Glicerol | 30g |
| Agua conservans | 64g |
| Fase 2. Elaboración del hidrogel de nistatina al 1,5% | |
| Nistatina (Fagron®) | 0,675% |
| Propilenglicol | 14,25g |
| Hidrogel de carboximetilcelulosa al 6% | 30,1g |
| Modus operandi: | |
| 1. Adicionar la carboximetilcelulosa sódica (CMCs) al mortero, añadir el glicerol y mezclar con el pistilo obteniendo una dispersión homogeneizada. | |
| 2. Pesar 64g de agua conservans en un vaso de precipitados de 100mL y calentar hasta 50°C. Adicionar la dispersión de CMCs y glicerol al agua conservans y mezclar con el agitador magnético hasta obtener un gel viscoso y homogéneo, y dejar enfriar. | |
| 3. Pulverizar la nistatina en el mortero hasta obtener un polvo fino y disolverla con propilenglicol. | |
| 4. Pasar la cantidad correspondiente de hidrogel de carboximetilcelulosa al 6% en un vaso de precipitados de 100 mL, adicionar la disolución de nistatina y propilenglicol agitando con la varilla de vidrio hasta que se disuelva por completo en el gel. | |
| 5. Envasar en un tubo de aluminio y etiquetar. | |

según la matriz de riesgo de preparaciones no estériles [5], y se analizan estos parámetros una vez a la semana durante el periodo de validez establecido. Se envasa en tubo de aluminio y se conserva en nevera. En la tabla 1 se detalla la composición y metodología.

Una vez elaborado el gel, se inicia tratamiento aplicándose 2 veces al día durante 10 días con resolución completa de las lesiones y sin observar reacciones adversas. De forma paralela, el paciente mejora globalmente sin complicaciones por lo que es dado de alta.

C. auris es una levadura multirresistente productora de infecciones de elevada mortalidad (hasta un 60% en algunas series) [1,2]. Fue aislada por primera vez en Japón en 2009 y desde entonces, se ha expandido mundialmente [2,3]. Es responsable de brotes intrahospitalarios de difícil control y manejo, que suponen una amenaza para el sistema de salud. Se trata de una levadura oval que forma colonias nacaradas en CHROM-agar-Candida [6], y que se caracteriza por su resistencia intrínseca a fluconazol (90% de las cepas) [1]. En nuestro caso, el estudio de sensibilidad muestra resistencia a azoles con sensibilidad a equinocandinas (CMI de 0,06 y 0.125 mg/L para caspofungina y anidulafungina respectivamente), y a anfotericina B (CMI de 1 mg/L).

La identificación de *C. auris* es compleja y su determi-

nación, se realizó por la técnica de espectrometría de masas MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry), caracterizada por su rapidez diagnóstica, permitiendo inicio temprano del tratamiento y mejorando el pronóstico del paciente [6].

El paciente fue expuesto a varios ciclos de antibioterapia de amplio espectro y a procedimientos invasivos (CVC con NPT, sondaje vesical, cirugía...etc.) generando todo esto, un ambiente idóneo de inmunodepresión y predisposición para infecciones nosocomiales por microorganismos multirresistentes, entre otras la infección sistémica por *C. auris* [7].

En base al antifungigrama se inició biterapia con equinocandina y anfotericina B, teniendo en cuenta que los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) plantean iniciar tratamiento con anidulafungina, y en caso de ineficacia terapéutica (ausencia de respuesta o fungemia persistente) asociar anfotericina B [8]. No obstante, según la guía Mensa se desconoce el tratamiento óptimo, indicando la asociación de isavuconazol o posaconazol con anfotericina B liposomal o con una equinocandina [9]. Nuestro caso, fue un paciente frágil con gran probabilidad de fracaso terapéutico, por lo que se decidió retirar el CVC e iniciar biterapia, consiguiendo la defervescencia y la negativización de los hemocultivos en las primeras 48-72h. Con respecto al tratamiento tópico de la afectación cutánea de *C. auris*, están indicados varios antifúngicos tópicos entre ellos nistatina [9, 10], no obstante, dada la ausencia de presentación comercial se elaboró la fórmula magistral para su aplicación. Aunque de forma paralela a la administración del hidrogel se administraba el tratamiento sistémico, inicialmente no se objetivó mejoría de las lesiones con el tratamiento endovenoso, es por ello que se planteó la necesidad de asociar un tratamiento tópico. El trabajo multidisciplinar entre los diferentes servicios ha sido imprescindible para conseguir la identificación e instauración precoz del tratamiento y la elaboración de un gel poco común como ayuda al tratamiento sistémico consiguió la resolución total de la afectación cutánea por *C. auris*.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eldesouky HE, Li X, Abutaleb NS, Mohammad H, Seleem MN. Synergistic interactions of sulfamethoxazole and azole antifungal drugs against emerging multidrug-resistant *Candida auris*. Int J Antimicrob Agents. 52(6):754-761. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.08.016.

2. García CS, Palop NT, Bayona JVM, García MM, Rodríguez DN, Álvarez MB, et al. *Candida auris*: report of an outbreak. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 38 Suppl 1:39-44. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2020.02.007.
3. Johns Hopkins: Bloomberg school of public health [internet]. 2019. Is Deadly *Candida Auris* a Product of Global Warming? [consultado el 25 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.jhsph.edu/news/news-releases/2019/is-deadly-candida-auris-a-product-of-global-warming.html>
4. Punín E, Ballester A, Dávila C, Varela JJ, López MJ, Arias J, et al., Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia, situación actual. Madrid: Master Et Line prodigio; 2011. p. 219-244.
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. 2014. [consultado el 10 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
6. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, Meis JF, Chowdhary A. 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. *J Clin Microbiol*. 53(6):1823-30. doi: 10.1128/JCM.00367-15.
7. Ruiz Gaitán AC, Moret A, López Hontangas JL, Molina JM, Alexandre López AI, et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe. *Rev Iberoam Micol*. 2017 Jan-Mar;34(1):23-27. doi: 10.1016/j.riam.2016.11.002.
8. CDC: Enfermedades fúngicas [Internet]. 2017. Recomendaciones para el tratamiento de *Candida auris*. [Consultado el 30 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/es/c-auris-treatment.html>
9. Mensa J, Soriano A, García J.E, Letang E, López E, Marco F, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2020
10. Taudorf EH, Jemec GBE, Hay RJ, Saunte DML. Cutaneous candidiasis - an evidence-based review of topical and systemic treatments to inform clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Oct;33(10):1863-1873. doi: 10.1111/jdv.15782