



Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

**Complejo de especies de *Candida parapsilosis*: revisión de su epidemiología, patogenia, identificación, tipado y sensibilidad antifúngica.**

Autor:  
Oihane Garrido Mateo  
Directora:  
Estibaliz Mateo Alesanco

© 2017, Oihane Garrido Mateo.

Leioa, 1 de abril de 2017.

## **ÍNDICE**

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	2
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	2
3.1. BASES DE DATOS .....	3
3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	4
3.3. OBTENCIÓN DE DATOS LOCALES .....	4
<b>4. RESULTADOS</b> .....	5
4.1. BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	5
4.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL COMPLEJO DE ESPECIES DE <i>Candida parapsilosis</i> .....	6
4.3. EPIDEMIOLOGÍA .....	7
4.4. PATOGENIA DE LA CANDIDIASIS ASOCIADA A <i>Candida</i> <i>parapsilosis</i> .....	10
4.5. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA CANDIDIASIS ASOCIADA A <i>Candida</i> <i>parapsilosis</i> .....	13
4.6. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN Y DE TIPIFICACIÓN DEL COMPLEJO DE ESPECIES DE <i>Candida parapsilosis</i> .....	14
4.7. TRATAMIENTO Y SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA .....	17
<b>5. CONCLUSIÓN</b> .....	21
<b>6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	23

## 1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por especies del género *Candida* se conocen como candidiasis y son las micosis oportunistas más frecuentes. El 90% de las candidiasis están causadas por cinco especies: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*; siendo *C. albicans* la especie más frecuente.

Los tipos de candidiasis son muy variados y su desarrollo va a depender tanto de los factores de virulencia de *Candida* como de las condiciones clínicas del paciente. Las candidiasis superficiales son las más frecuentes y suelen manifestarse como lesiones superficiales leves de mucosas, piel y uñas que, en ocasiones, pueden ser refractarias al tratamiento o volverse recurrentes. Más infrecuentes, pero con una morbilidad y mortalidad muy elevada, se encuentran las candidiasis invasoras que implican una afectación sistémica. Esta afectación puede ser multiorgánica, afectar a un solo órgano o sistema, e incluir o no episodios de candidemia, que consiste en la presencia de especies de *Candida* en sangre. La candidemia es la forma de manifestación más habitual de la candidiasis invasora, a pesar de que un 30% de las candidiasis invasoras no presentan hemocultivos positivos.<sup>1,2</sup>

Las candidiasis invasoras, son principalmente infecciones adquiridas en el hospital y representan el 10% de las infecciones invasoras nosocomiales, con una mortalidad atribuida del 30-50%. *C. albicans* sigue siendo el agente etiológico predominante en los aislamientos de muestras clínicas, encontrándose en un 45-70% de hemocultivos y otras muestras clínicas habitualmente estériles. La distribución de candidemia por *C. albicans* varía entre hospitales y pacientes, con un incremento significativo en las últimas décadas de las candidiasis invasoras por especies de *Candida* distintas a *C. albicans*. Entre estas últimas, la especie *C. parapsilosis* ha incrementado considerablemente su incidencia desde 1990, siendo, según estudios recientes, la segunda especie más frecuentemente aislada en hemocultivos.<sup>1,2</sup>

La taxonomía de las especies de *Candida*, como *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* ha sufrido cambios significativos debido a la descripción de las nuevas

especies estrechamente relacionadas. Así, se han reconocido complejos de especies donde se incluyen éstas especies principales junto con otras denominadas especies crípticas. Las especies crípticas son especies morfológicamente indistinguibles y muy similares en cuanto a fisiología y comportamiento, pero se hallan taxonómicamente aisladas entre sí. Diferenciar estas especies no solo tiene interés desde el punto de vista epidemiológico, sino también por la diferente sensibilidad a los fármacos antifúngicos que presentan.<sup>3</sup>

## **2. OBJETIVOS**

Este Trabajo Fin de Grado tiene como objetivo principal revisar la información bibliográfica disponible sobre el complejo de especies de *C. parapsilosis* y relacionarla, en la medida de lo posible, con datos locales.

Los objetivos parciales que se plantean son los siguientes:

Analizar la epidemiología del complejo de especies de *C. parapsilosis* y compararlo con datos locales.

Relacionar los factores de patogenicidad de *Candida* y los aspectos clínicos de la candidiasis asociada al complejo de especies de *C. parapsilosis*.

Describir los métodos de identificación y tipificación utilizados en el complejo de especies de *C. parapsilosis*.

Recoger las diferencias en el tratamiento y la sensibilidad antifúngica para las diferentes especies del complejo de *C. parapsilosis*.

## **3. METODOLOGÍA**

Los datos que se presentan en este trabajo bibliográfico sobre el complejo de especies de *C. parapsilosis* se han obtenido tanto de trabajos científicos encontrados a partir de diferentes motores de búsqueda, así como de datos aportados por un hospital de la Comunidad Autónoma Vasca.

### **3.1. BASES DE DATOS**

Se llevó a cabo una búsqueda de trabajos científicos utilizando varios recursos y bases de datos informáticos.

#### **3.1.1. PubMed**

Se trata de un motor de búsqueda a la base de datos MEDLINE producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (EEUU). Dispone de más de 27 millones de citas de trabajos científicos publicados desde 1966 hasta la actualidad en revistas de medicina y de ciencias de la vida, y en libros online. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]

#### **3.1.2. Elsevier**

Es la mayor editorial de libros de medicina y literatura científica. Su objetivo es, entre otros, proporcionar información actual que contribuya al avance de las investigaciones en Ciencia, Tecnología y Medicina. [<http://www.elsevier.es/es>]

#### **3.1.3. Infectious Diseases Society of America (IDSA)**

Esta plataforma está formada por médicos, científicos y otros profesionales de la salud especialistas en enfermedades infecciosas. Su objetivo es mejorar la salud de las personas, las comunidades y la sociedad promoviendo la excelencia en varios ámbitos, entre ellos la investigación y la educación, por lo que comparten información científica contrastada relacionada con las enfermedades infecciosas. [<http://www.idsociety.org/Index.aspx>]

#### **3.1.4. Up to date<sup>®</sup>**

Este recurso está creado por profesionales del área de la salud y pretende servir de ayuda para la toma de decisiones clínicas basadas en evidencias. Su objetivo es sintetizar en recomendaciones confiables la información médica reciente confiable y basada en evidencias que ayuden en la toma de decisiones. Un alto número de médicos de diferentes países utilizan este recurso (más de 1.3 millón médicos de 187

países y casi el 90% de los centros médicos académicos de EEUU).  
[<http://www.uptodate.com/es/home>]

### 3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los trabajos científicos fueron seleccionados a partir de los obtenidos en las bases de datos arriba indicadas y teniendo en cuenta varios criterios de selección.

Las palabras claves o descriptores utilizados para realizar la búsqueda bibliográfica fueron: «*Candida parapsilosis*», «*Candida parapsilosis complex*», «*Candida parapsilosis groups*», «*Candida parapsilosis equinocandin susceptibility*», «*Candida parapsilosis AND epidemiology AND Spain*», «*Candida parapsilosis biofilm*», «*Candida parapsilosis typing*».

Los criterios de selección empleados para elegir los diferentes estudios en los que se basa este Trabajo Final de Grado fueron varios: i) trabajos científicos publicados entre enero de 2005 y enero de 2017; ii) trabajos sobre *Candida* y que incluyeran el complejo de especies de *C. parapsilosis*; iii) textos disponibles en su totalidad; iv) idioma del texto en inglés o castellano; v) trabajos que incluyeran un tratamiento antifúngico farmacológico para las infecciones de *Candida*.

### 3.3. OBTENCIÓN DE DATOS LOCALES

Además, en este trabajo se han incluido también datos aportados por el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

En el periodo comprendido entre el 9 de enero y el 3 de marzo de 2017 realicé prácticas clínicas en el Servicio de Enfermedades Infecciosas de dicho hospital. Este Servicio mantiene una estrecha relación con el Servicio de Microbiología, con el cual se reúne a diario para la puesta en común de resultados analíticos obtenidos en el laboratorio a partir de las muestras clínicas tomadas de pacientes del hospital. Durante la estancia, visité los laboratorios del Servicio de Microbiología y consulté la posibilidad de disponer de información sobre datos epidemiológicos y sensibilidad antifúngica de los últimos años referente a candidiasis y concretamente al complejo de especies de *C. parapsilosis*.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE INFORMACIÓN

La primera búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos PubMed utilizando diferentes descriptores para delimitar la búsqueda. Con los restantes recursos informáticos se utilizó el descriptor «*Candida parapsilosis*» para seleccionar los trabajos científicos. De la editorial Elsevier, se consultó además un libro disponible en la Biblioteca Universitaria de la UPV/EHU. Biblioteca campus de Bizkaia. Leioa.

En la **Tabla 1** se muestran los resultados obtenidos de la búsqueda y selección de los trabajos científicos consultados para elaborar el presente documento. De todos los artículos encontrados, se eligieron aquellos que cumplían los criterios de selección señalados en la metodología y se descartaron aquellos obtenidos ya en búsquedas previas o que, a pesar de cumplir los criterios anteriores, tras la lectura del resumen no se ajustaban al tema. Además, se priorizaron los trabajos publicados en España. En conjunto, se obtuvieron 31 trabajos como resultado de las búsquedas realizadas.

Por otro lado, el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia me facilitó amablemente datos relacionados con *Candida* y concretamente con las especies del complejo *C. parapsilosis*. La información proporcionada consistió concretamente en datos epidemiológicos de candidemia recogidos durante el año 2016 y datos de sensibilidad antifúngica de las especies del complejo de *C. parapsilosis* obtenidos en los últimos cinco años. Además de información sobre la metodología utilizada para la identificación de las especies y para los estudios de sensibilidad.

Tabla 1. Trabajos científicos obtenidos y seleccionados de los diferentes recursos informáticos consultados.

<b>PubMed</b>		
<b>Descriptor de búsqueda</b>	<b>Nº de referencias encontradas</b>	<b>Nº de trabajos seleccionados</b>
<i>Candida parapsilosis</i> complex	191	11
<i>Candida parapsilosis</i> groups	204	1
<i>Candida parapsilosis</i> equinocandin susceptibility	177	2
<i>Candida parapsilosis</i> AND epidemiology AND Spain	67	3
<i>Candida parapsilosis</i> biofilm	226	3
<i>Candida parapsilosis</i> typing	222	4
<b>Elsevier</b>		
<i>Candida parapsilosis</i> Micología Clínica	305	5
<b>Infectious Diseases Society of America</b>		
<i>Candida parapsilosis</i>	153	1
<b>Up to date<sup>®</sup></b>		
<i>Candida parapsilosis</i>	30	1
<b>Total de artículos seleccionados</b>		<b>31</b>

#### **4.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL COMPLEJO DE ESPECIES DE *Candida parapsilosis***

*C. parapsilosis* fue por primera vez aislada por Ashford de las heces de un paciente con diarrea en Puerto Rico en 1928. Aunque inicialmente se consideró una especie no patógena, en 1940 fue identificada como el agente causal de un caso fatal de endocarditis en un usuario de drogas por vía parenteral. En ese momento, los investigadores asociaron la infección con la introducción exógena de *C. parapsilosis*.<sup>4</sup>



Debido a la heterogeneidad intrínseca observada en *C. parapsilosis*, la especie se clasificó en tres grupos, denominados I, II y III. En 2005, los estudios genéticos realizados por Tavanti *et al.*<sup>5</sup> mostraron suficientes diferencias entre los grupos para la separación de los mismos en tres especies distintas estrechamente relacionadas que se denominaron *Candida parapsilosis sensu stricto* (o en un sentido estricto), *Candida orthopsilosis* y *Candida metapsilosis*.<sup>5</sup> Actualmente, estas tres especies forman el complejo de especies de *C. parapsilosis* o también denominado *Candida parapsilosis sensu lato* (o en un sentido amplio) donde *C. parapsilosis sensu stricto* es la especie predominante.<sup>6</sup>

En comparación con otras especies de *Candida*, *C. parapsilosis* tiene una extensa distribución en la naturaleza, habiendo sido identificada de fuentes no humanas como animales domésticos, insectos, suelos y ambientes marinos. A diferencia de *C. albicans* o *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* no es patógeno humano obligado. Se ha visto, que es un comensal habitual de la piel, siendo uno de los hongos más frecuentemente aislado de las manos de personas sanas y trabajadores del área de la salud. Su patogenicidad está limitada por la integridad del tegumento.<sup>4,7</sup> La candidiasis invasora causada por *C. parapsilosis* puede ocurrir sin previa colonización y es frecuentemente transmitida de manera horizontal por fuentes contaminantes externas como, dispositivos médicos, material protésico y catéteres, fluidos o las manos de los trabajadores del área de la salud. Cabe resaltar que *C. parapsilosis* se aísla usualmente en asociación con la colonización de dispositivos venosos centrales y nutrición parenteral.<sup>2,4,7,8</sup>

### **4.3. EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia de fungemia varía dependiendo de las características de los hospitales, el área geográfica y los denominadores utilizados, lo que hace las comparaciones entre estudios dificultosas. Sin embargo, todos los trabajos reportan un incremento de la incidencia de candidemia a nivel mundial que según los últimos informes europeos oscila en torno a un 3-8.6 por cada 100.000 habitantes al año.<sup>2,9,10</sup>

La distribución de candidemia por especies distintas de *C. albicans* ha mostrado un aumento significativo; observándose un incremento en la incidencia de especies

como *C. parapsilosis* y *C. glabrata* y un descenso de *C. albicans*.<sup>11</sup> Las estrategias de profilaxis y tratamiento antifúngico empírico pueden estar en relación con este cambio de especies y la emergencia de aislamientos con sensibilidad reducida a ciertos antifúngicos, especialmente fluconazol.<sup>10</sup>

De todos los aislamientos de *Candida*, el complejo de especies de *C. parapsilosis* representa el 15,5% en Norte América, 16,3% en Europa y 23,4% en América Latina. Esta especie predomina en Australia, América Latina y países Mediterráneos de África, Asia y Europa, superando en algunos casos a *C. albicans*.<sup>4,12</sup> La presencia de las especies de este complejo varía geográficamente observándose una mayor prevalencia de *C. orthopsilosis* en países mediterráneos de clima cálido, que en países más fríos del Atlántico y Europa central y norte, así como en países con clima caliente y húmedo, como Taiwan, Brasil y Malasya.<sup>2</sup>

Se considera a *C. parapsilosis* como la segunda especie en frecuencia en causar candidemia y es el principal microorganismo aislado en unidades de cuidados intensivos neonatales con una alta tasa de mortalidad asociada.<sup>1</sup>

En el estudio realizado por Martí-Carrizosa, M. *et al.*,<sup>13</sup> *C. parapsilosis* fue más frecuente aislada en pacientes menores de 15 años que *C. albicans*. La mayoría de los estudios coinciden en una mayor incidencia de *C. parapsilosis* en los pacientes de edades extremas, menores de un año y mayores de 65 años, con alteraciones de las barreras mucocutáneas por intervenciones quirúrgicas, canalizaciones venosas prolongadas, nutrición parenteral, pacientes oncológicos, o con el uso previo de equinocandinas, es decir, los factores nosocomiales juegan un papel fundamental en las infecciones causadas por este patógeno oportunista.<sup>1,2,10,14,15,16,17</sup>

Las áreas hospitalarias con mayor riesgo de infección por el complejo de especies de *C. parapsilosis* son las áreas de Neonatología, Pediatría, Cirugía y por encima de todo, las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Dentro del complejo, las especies muestran diferencias significativas en tasa de prevalencia. *C. parapsilosis sensu stricto* predomina en las unidades pediátricas y neonatológicas, situándose en ciertos casos por delante de *C. albicans*.<sup>14,16,18</sup> En general, la incidencia de *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* es baja en comparación con la de *C. parapsilosis sensu*

*stricto*.<sup>11,13,14,16</sup> Sin embargo, en varios trabajos se recoge que *C. orthopsilosis* ha sido aislada en mayor medida en áreas quirúrgicas.<sup>14,16,18</sup> Entre ellos, Garcia-Effron *et al.*,<sup>16</sup> vieron que en pacientes adultos, el cáncer estaba más asociado a *C. orthopsilosis* que a *C. parapsilosis sensu stricto*. Respecto a *C. metapsilosis*, su presencia en hemocultivos es muy baja, en concordancia con su menor virulencia, siendo más frecuente su aislamiento en mucosa vaginal u oído.<sup>11</sup>

En la última década, ha aumentado drásticamente la incidencia del complejo de *C. parapsilosis*, con cifras especialmente más elevadas en pacientes pediátricos y hematológicos. Su frecuencia ha sido atribuida a la capacidad selectiva de crecimiento del organismo en soluciones de hiperalimentación ya que posee una ventaja selectiva de crecimiento en medios con alta concentración de glucosa, además, de su alta afinidad por colonizar dispositivos médicos, catéteres intravasculares y materiales protésicos.<sup>2,7,10,11,14,15,18</sup> Se ha visto que la cateterización prolongada es la condición subyacente más importante, siendo este factor de mayor relevancia para el complejo de especies de *C. parapsilosis* que para *C. albicans*.<sup>13,14,15</sup> Además, como comensal habitual de la microbiota humana, *C. parapsilosis* representa el hongo más frecuentemente aislado de las manos de individuos sanos, así como de los trabajadores del área de la salud. Como ya se viene indicando, en el entorno hospitalario, es capaz de colonizar a su vez, dispositivos médicos, material protésico, catéteres y fluidos. Por ello, la candidiasis invasora causada por este complejo de especies puede ocurrir sin previa colonización y ser frecuentemente transmitida de manera horizontal por fuentes contaminantes externas.<sup>2,4,7,8,14,16,17,19,20</sup>

Aunque la mayor parte de las candidiasis son causadas por una sola especie de *Candida*, también se detectan casos de infecciones polifúngicas, especialmente en paciente que están en UCI. La asociación *C. albicans* + *C. parapsilosis* y *C. albicans* + *C. glabrata* son las combinaciones más frecuentes.<sup>9,13,18</sup> Se ha visto, que en candidemias mixtas, predomina *C. parapsilosis sensu stricto* junto con otras especies de *Candida*.<sup>14</sup>

Los datos recogidos en la literatura concuerdan con lo detectado en el Hospital de Cruces durante el año 2016. En este año se identificaron 63 episodios de candidemia,

de los cuales 27 (42,9%) pertenecían a *C. albicans*, 23 (36,5%) al complejo de especies de *C. parapsilosis*, seis (9,5%) a *C. glabrata*, cuatro (6,3%) a *C. tropicalis* y otros tres (4,7%) a especies de menor frecuencia. Los aislamientos provenían en un 30,5% de Unidades de pacientes críticos, UCI, Unidad de Reanimación y Unidad de Grandes Quemados. Dentro de los restantes Servicios en los se produjo candidemia destacan el Servicio de Cirugía General con un 17% de los aislamientos, el Servicio de Gastroenterología con un 10% y los Servicios de Oncología Médica y Medicina Interna con un 6,7% en ambos servicios.

#### **4.4. PATOGENIA DE LA CANDIDIASIS ASOCIADA A *Candida parapsilosis***

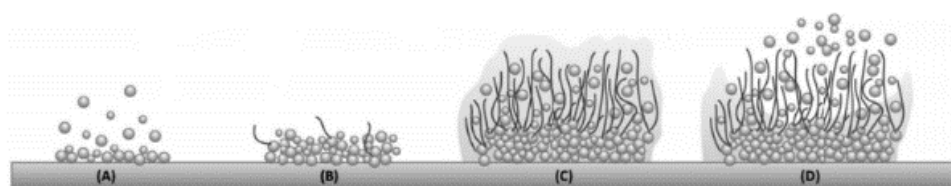
La patogenia de *C. parapsilosis* está mediada por una serie de factores de virulencia, entre los que se incluyen el dimorfismo, la capacidad de adhesión a la superficie celular del hospedador, la formación de biopelículas y la secreción de enzimas hidrolíticas extracelulares.<sup>12,21</sup>

El **dimorfismo o cambio fenotípico** se debe a que *C. parapsilosis*, puede presentarse tanto en forma de levadura, como en forma de pseudohifa. A diferencia de otras especies de *Candida*, *C. parapsilosis* no forma hifas verdaderas y la formación de estas pseudohifas está ligada a un conjunto específico de aminoácidos, particularmente la citrulina, que causan cambios significativos en la morfología celular y en las colonias.<sup>12,21</sup>

La **capacidad de adhesión** a superficies epiteliales y acrílicas se ha asociado con la hidrofobicidad de la superficie celular de la levadura. Se ha observado que *C. parapsilosis* tiene una mayor capacidad que *C. albicans* para adherirse a las células epiteliales bucales y mucho mayor adhesividad al material acrílico.<sup>12,21</sup>

La **formación de biopelículas** es una de las características destacadas de *C. parapsilosis*. Las biopelículas, son comunidades de microorganismos debidamente organizados e integrados en una matriz extracelular. Como se observa en la **Figura 1**, la adhesión y colonización de las superficies es el primer paso para el desarrollo de la biopelícula (A). La fijación inicial, es seguida por la división celular que conduce a la formación de una capa de anclaje micro colonial basal, para posterior

maduración de la biopelícula (B). Esta maduración, se caracteriza por la presencia de formas filamentosas o pseudohifas y por la producción de matriz extracelular (C). El papel de la matriz, es proteger frente a las células fagocíticas, actuar de barrera para medicamentos o sustancias tóxicas y permitir el mantenimiento de los nutrientes en su interior. Las biopelículas maduras, tienen la capacidad de iniciar el desprendimiento y dispersión de células, siendo el origen de nuevas colonizaciones (D).<sup>12,21</sup>



**Figura 1. Proceso de formación de una biopelícula.** Fijación inicial (A), división celular (B), maduración (C) y desprendimiento (D). Imagen obtenida de Araújo D, *et al.*<sup>21</sup>

Las biopelículas de *C. parapsilosis* consisten en células de levadura y pseudohifas, grandes cantidades de carbohidratos y bajos niveles de proteína. En comparación con *C. albicans*, se forman estructuras más delgadas y menos complejas, posiblemente por la no producción de hifas verdaderas. Cabe destacar que las cepas que aparecen formando pseudohifas pueden generar más biopelícula y exhibir mayor invasividad que cepas en forma de levadura.<sup>12,21</sup>

Se han publicado múltiples genes implicados en la formación de biopelículas. Entre ellos, el gen *BCR1* donde su supresión condiciona la formación de una biopelícula más delgada y con menor número de células en comparación con la formada en condiciones normales. El gen *FKSI* está involucrado en la maduración de las biopelículas en presencia de glucosa. Se ha demostrado que los altos niveles de glucosa, inducen la regulación positiva de *FKSI*, lo que conduce a un aumento de beta-1,3-glucano. Este polisacárido se acumula en la matriz, formando una biopelícula densa y estructurada. El gen *FKSI*, también está involucrado en la sensibilidad antifúngica.<sup>16</sup> Por último, los genes *FAS* y *OLE1* transcriben para dos enzimas implicadas en el metabolismo lipídico, producción de ácidos grasos esenciales tales como, ácidos grasos saturados e insaturados; lo cual es un paso

crítico para la generación y mantenimiento de membranas celulares y juegan un papel importante como mecanismo de supervivencia frente a las condiciones de estrés celular, en particular la glucotoxicidad. Se ha visto, que *C. parapsilosis*, es capaz de adaptarse a la exposición de diferentes cantidades de glucosa, induciendo la formación de gotas lipídicas. Pereira, L *et al.*,<sup>22</sup> demostraron que la expresión del gen *OLE1* sufría una regulación positiva con el aumento de glucosa y que las biopelículas formadas en medios con alta concentración de glucosa exhibían más pseudohifas y niveles de expresión del gen *OLE1*, mayores que aquellas cultivadas en medios pobres en glucosa. El enzima FAS, también parece desempeñar un papel en la supervivencia del hongo en suero por su acción frente a la actividad fungicida de las células monocíticas.<sup>12</sup>

Finalmente, **la secreción de enzimas** facilita la invasión y destrucción de tejidos confiriéndole una mayor virulencia. *C. parapsilosis* secreta varios tipos de enzimas hidrolíticas extracelulares, entre otras: (i) lipasas que están implicadas en el daño tisular, formación de biopelículas (mayor en medios ricos en lípidos) y menor susceptibilidad a la fagocitosis; (ii) proteinasas (específicamente *Secreted aspartyl proteinase*, SAP) están implicadas en la digestión de proteínas del huésped, promoción de la invasión y adhesión celular mediante degradación de estructuras celulares, y evasión de la actividad antimicrobiana mediante la destrucción de células y moléculas del sistema inmunitario; (iii) fosfolipasas y (iv) hemolisinas. Todas ellas juegan un papel fundamental en la patogenia de *C. parapsilosis* y se están planteando como posibles dianas terapéuticas para futuras estrategias antifúngicas.<sup>4,12</sup>

Existen diferencias en la patogenia entre las especies del complejo de *C. parapsilosis*. *C. parapsilosis sensu stricto*, es considerada la especie más virulenta y con mayor capacidad para la formación de biopelículas. Barbedo, L *et al.*,<sup>19</sup> demostraron que en infecciones polifúngicas la especie identificada en el catéter era siempre *C. parapsilosis sensu stricto* y nunca *C. orthopsilosis*. Sin embargo, cuando *C. orthopsilosis* era la única especie implicada aparecía tanto en sangre como en el catéter.

*C. orthopsilosis* es la segunda especie más virulenta dentro del complejo de *C. parapsilosis*. Esta especie es también capaz de formar biopelículas y de producir niveles más elevados de fosfolipasas y hemolisinas en comparación con *C. metapsilosis* y en algunos casos, incluso más que *C. parapsilosis sensu stricto*. Un estudio realizado por Constante, C *et al.*,<sup>23</sup> indica que la infección por *C. orthopsilosis* es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos en comparación con *C. parapsilosis sensu stricto*.

Finalmente, *C. metapsilosis* es considerada la especie de menor virulencia, lo que se objetiva también en su menor relevancia clínica. A pesar de que hay estudios que han demostrado su habilidad para formar biopelículas, la capacidad de adhesión y el daño tisular que provoca es muy baja.<sup>11,14,23</sup>

#### **4.5. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA CANDIDIASIS ASOCIADA A *Candida parapsilosis***

El desarrollo de la candidiasis va a depender tanto de los factores de virulencia del complejo de especies, así como de las condiciones clínicas del paciente. El complejo de especies de *C. parapsilosis* es un importante patógeno oportunista, que al igual que otras especies de *Candida*, es capaz de causar un amplio abanico de infecciones; desde candidiasis leves hasta candidiasis invasoras, siendo la candidemia la principal forma de manifestación.<sup>1,17</sup>

Dentro de las **infecciones superficiales**, el complejo de especies de *C. parapsilosis* puede causar infecciones en piel, uñas y conducto auditivo. La afección ótica suele darse en el conducto auditivo externo o medio. En cuanto a la onicomycosis, se trata de la segunda causa después de *C. albicans* en producirla, afectando predominantemente al segmento distal de la uña.<sup>4,17</sup> En las infecciones de mucosas a pesar de ser infrecuente, se ha aislado *C. parapsilosis* como causante de vulvovaginitis. Se ha visto que las vulvovaginitis por especies diferentes de *C. albicans* son más frecuentes en mujeres con inmunosupresión.<sup>4,17</sup> Por último, se han asociado las infecciones del tracto urinario por *C. parapsilosis* a la presencia de catéteres urinarios.<sup>17</sup>

Respecto a las **infecciones sistémicas o invasoras**, la candidemia es la forma de manifestación más habitual de la candidiasis invasora. Para muchos pacientes, ésta podría haberse originado en una variedad de órganos, mientras que, para otros se originó a partir de un catéter intravenoso infectado.<sup>24</sup> Como ya se viene indicando, se considera la adquisición externa mediante dispositivos médicos como una de las principales vías de infección mientras que la diseminación hematogena e infección secundaria a distancia es menos frecuente en infecciones por *C. parapsilosis* que para otras especies de *Candida*. A pesar de ello, se ha aislado *C. parapsilosis* como agente causal de endocarditis, peritonitis (en asociación con la diálisis peritoneal), endoftalmitis, artritis y meningitis.<sup>4,17</sup>

En el estudio prospectivo realizado por Puig-Asensio *et al.*,<sup>10</sup> detectaron que la sepsis fue la manifestación clínica de la candidemia en 68% de los casos. En cuanto a la diseminación hematogena, la candidiasis ocular fue reportada en el 2,7% de los casos, endocarditis en 1,9% e infección renal en 0,4%. La afección del sistema nervioso central solo ocurrió en el 0,9% y todos menos uno de los casos se correspondía con infantes. Los factores del huésped, así como la severidad de la infección fueron las principales variables que influenciaron la mortalidad.

En general, las infecciones causadas por el complejo de especies de *C. parapsilosis* con frecuencia son nosocomiales y tienen una mortalidad que varía de cuatro a 45%, con una media aproximada del 20%. La infección causada por este complejo de especies tiene una menor mortalidad en comparación con otras especies de *Candida*.<sup>1, 4,15,17</sup>

#### **4.6. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN Y DE TIPIFICACIÓN DEL COMPLEJO DE ESPECIES DE *Candida parapsilosis***

La técnica de referencia para el diagnóstico de las micosis invasoras es el hemocultivo, su sensibilidad es del 50-75% y se requiere un mínimo de 48-72 horas para la identificación y el estudio de susceptibilidad del agente causal.<sup>7</sup> La presencia de *Candida* en un hemocultivo nunca debe ser visto como un contaminante.



La identificación de la especie de *Candida* por métodos bioquímicos y fenotípicos no pueden discriminar las especies del complejo de *C. parapsilosis* dado que las tres especies presentan las mismas características morfológicas y de crecimiento y los mismos perfiles de asimilación y fermentación de azúcares. Las células muestran formas ovaladas, redondas o cilíndricas bajo el microscopio y al cultivarse en agar Sabouraud dextrosa, las colonias son blancas y brillantes, pudiendo ser de superficie lisa o rugosa. Incluso se ha descrito la aparición de dos cepas de *C. orthopsilosis* con una pigmentación rosada al realizar el estudio en mediante medios cromógenos como el medio CHROMagar, pudiendo confundirse con *C. glabrata* si no se realizan pruebas complementarias.<sup>4,6</sup>

En los últimos años, se han desarrollado nuevas técnicas microbiológicas para detectar precozmente las micosis invasoras y agilizar el diagnóstico frente al hemocultivo tradicional.<sup>7</sup> Sin embargo, la discriminación entre las especies crípticas solo es posible mediante la aplicación de técnicas moleculares. De hecho, fue la técnica molecular MLST (*Multilocus Sequence Typing*) con la cual Tavanti *et al.*,<sup>2</sup> consiguieron encontrar claras diferencias en cuatro genes y proponer las especies de *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* como nuevas especies reemplazando las designaciones existentes de los grupos II y III.

En la actualidad, se han desarrollado un gran número de métodos moleculares para la identificación de las especies del complejo de *C. parapsilosis*. Entre ellos se encuentra la amplificación y digestión, PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism*), del gen de la alcohol deshidrogenasa secundaria (*SADH*), del gen *FSK1* o del *MnSOD*. También ha sido puesta a punto la técnica de amplificación por PCR en tiempo real del intrón *RPS0*, del gen *VMA* (ATPasa de la membrana vacuolar) o del *NADH5* así como la pirosecuenciación usando la región ITS2 y el análisis de proteínas mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Fly*).<sup>6</sup> Esta última técnica permite, mediante el análisis proteómico, la identificación de aislamientos fúngicos en menos de 30 minutos. Puede ser aplicada directamente en hemocultivos y disponen de sistemas que consisten en bases de datos de diagnóstico in vitro para un centenar de especies.

Se ha comprobado que la técnica de MALDI-TOF permite identificar las especies crípticas del complejo de *C. parapsilosis*.<sup>25</sup> Sin embargo, en el año 2016, en un trabajo realizado en Francia, se comparó la exactitud de dos sistemas de MALDI-TOF, el Vitek MS y el Microflex LT Biotiper, demostrando que este último sistema era capaz de identificar correctamente el 98% de los aislamientos de las tres especies mientras que el sistema Vitek MS identificaba correctamente todos los aislamientos de *C. parapsilosis sensu stricto*, pero identificaba erróneamente o no era capaz de identificar las especies *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*. Por lo tanto, concluyen que los resultados de los aislamientos identificados con el sistema Vitek MS deben ser nombrados como *C. parapsilosis sensu lato*.<sup>26</sup> El Hospital de Cruces, cuenta actualmente con el método MALDI-TOF y el sistema Microflex LT de Bruker, que permite identificar las especies crípticas del complejo de especies de *C. parapsilosis*.

Por otro lado, la tipificación o discriminación de las cepas de *C. parapsilosis*, es también una herramienta valiosa que permite distinguir aislamientos epidemiológicamente relacionadas, comparar aislamientos clínicos y ambientales y determinar posibles vías de dispersión de los aislamientos en el ámbito hospitalario. El análisis de microsatélites para la diferenciación de las cepas de *C. parapsilosis*, ha sido descrito como el método más discriminatorio y ha sido aplicado en diversos estudios. Su aplicación ha sido evaluada sobre todo en estudios de brotes y ha permitido ilustrar el vínculo entre la colonización de las manos y la transmisión horizontal ya que se han mostrado similitudes genéticas entre los aislamientos obtenidos de las manos de trabajadores del área de la salud y los aislamientos clínicos de pacientes.<sup>8,19,20</sup>

En el reciente trabajo realizado por Barbedo *et al.*,<sup>19</sup> estudiaron los escenarios de infección del complejo de *C. parapsilosis*, su distribución y la relación entre cepas mediante el empleo de técnicas moleculares y el análisis de microsatélites. Demostraron que no siempre la especie identificada en el catéter era la responsable de la infección del torrente sanguíneo, ya que podía identificarse en el mismo paciente diferentes especies crípticas del complejo en ambos aislamientos. Como se ha comentado previamente, en las infecciones polifúngicas, la especie aislada en el catéter era siempre *C. parapsilosis sensu stricto* y nunca *C. orthopsilosis*, siendo esta

última la aislada en el torrente sanguíneo. Mediante el análisis de microsatélites estudiaron la relación existente en las muestras tomadas al mismo paciente en el tiempo. Las muestras tomadas en periodos menores de un mes revelaron que los aislamientos estaban genéticamente relacionados por ser idénticos o con microvariaciones. Sin embargo, los recogidos en un periodo mayor de tres meses eran genéticamente diferentes, debiéndose éstos a la infección por una nueva cepa.

#### **4.7. TRATAMIENTO Y SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA**

La recomendación actual para el manejo de las candidemias en pacientes no neutropénicos es el empleo de una equinocandina como tratamiento inicial. El fluconazol se considera una alternativa aceptable como tratamiento inicial en pacientes seleccionados, incluyendo aquellos que no están críticamente enfermos y que son considerados como improbables de padecer especies de *Candida* resistentes al mismo. La transición de equinocandina a fluconazol, usualmente entre el quinto y séptimo día, se recomienda en pacientes que están clínicamente estables, tengan aislamientos susceptibles para fluconazol o hemocultivos negativos repetidos tras el inicio de la terapia. La duración de la terapia para candidemia no complicada es de dos semanas tras la negativización de los hemocultivos y resolución de los síntomas atribuidos. Todos los pacientes deben someterse a un examen oftalmológico, que consiste en la exploración del fondo de ojo, en la primera semana del diagnóstico, para descartar la posible afección.<sup>27</sup>

Se ha comprobado que tomar medidas terapéuticas dentro de las 48 horas puede reducir la mortalidad temprana. La combinación de tratamiento antifúngico y retirada del catéter venoso central, en el caso de disponer de él, parece el procedimiento más adecuado. El manejo del catéter venoso central debe ser evaluado cuidadosamente en cada paciente y retirarlo siempre que sea posible, especialmente, si el catéter es la fuente sospechosa de infección. El tipo de terapia antifúngica, sin embargo, no parece influenciar en el desenlace.<sup>10,15,27</sup>

Las infecciones por las especies del complejo de *C. parapsilosis* se podrían además minimizar adoptando medidas preventivas que evite la adquisición exógena de estos patógenos oportunistas.<sup>1,4,15,17</sup>

Dentro del estudio de la susceptibilidad a los antifúngicos, se cuenta con varios métodos analíticos como son los métodos estandarizados avalados por el EUCAST (*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*) y las guías del CLSI (*Clinical and Laboratory Standard Institute*) y las pruebas comerciales como el método de dilución Sensititre y el método de tiras reactivas E-test. Un estudio comparativo reciente, sugiere que las diferencias entre los procedimientos estandarizados y las pruebas comerciales disponibles son suficientemente pequeñas de modo que el método utilizado, no afecta a la decisión terapéutica. El trabajo consistió en obtener las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para cada equinocandina usando las técnicas estandarizadas por el EUCAST y el CLSI, y compararlas con las obtenidas por los sistemas comerciales E-test y Sensititre. Se reportó una concordancia excelente entre los métodos detectándose como única excepción la susceptibilidad de micafungina frente a *C. orthopsilosis* que concordaba en menos de 67% entre el método EUCAST y los comerciales.<sup>11,28</sup>

La susceptibilidad antifúngica dentro del complejo de *C. parapsilosis* difiere entre especies. De manera general, las especies del complejo son susceptibles a la mayor parte de los agentes antifúngicos y es característico de este complejo presentar CMIs más elevadas a todas las equinocandinas, en comparación con otras especies de *Candida*.<sup>6,24</sup> Datos de susceptibilidad in vitro indican que *C. parapsilosis sensu stricto* es más resistente que *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*, siendo ésta última la especie más susceptible.<sup>9,11,13,14,16</sup> La menor susceptibilidad a las equinocandinas, viene determinada por factores de resistencia intrínsecos y extrínsecos, entre los cuales destaca el gen *FKSI* que se ha asociado a una susceptibilidad reducida a equinocandinas por presentar una mutación frecuente, *FKSIp hot spot*, que da lugar a la sustitución del aminoácido prolina por alanina.<sup>16</sup> Esta mutación resulta en una afinidad disminuida por parte de las equinocandinas al enzima beta-1,3-glucano sintetasa, principal mecanismo fungicida. Las equinocandinas, tienen como diana este enzima bloqueando su acción y disminuyendo la incorporación de monómeros de glucosa, debilitando de este modo la pared celular con la consecuente lisis.<sup>29</sup>

En España los patrones de susceptibilidad del complejo de especies de *C. parapsilosis* han sufrido modificaciones en los últimos años y se observan

diferencias entre estudios que se han atribuido al diferente manejo del tratamiento antifúngico entre hospitales.<sup>11</sup>

De 1995 a 2007, en el estudio realizado en el Hospital de La Fe de Valencia se analizó la susceptibilidad antifúngica de las especies del complejo y se detectó un incremento de las CMI's para anidulafungina de 1995 a 2007 y una disminución para caspofungina de 2001 a 2005. Micafungina fue la equinocandina con menor CMI siendo 0,68 la media geométrica (MG), seguida de anidulafungina (MG 0,74) y posteriormente caspofungina (MG 0,87).<sup>16</sup>

Entre 2011 y 2012, se publicaron varios trabajos dentro del estudio multicéntrico FUNGEMYCA. Dos de ellos describían tasas de resistencias a antifúngicos bajas, incluso con disminución respecto a estudios previos. La bajada más marcada fue para *C. albicans* y más discreta para especies como *C. parapsilosis*. De manera global, la tasa de susceptibilidad a fluconazol fue elevada, en torno a un 90%. Sin embargo, se observó un aumento en la resistencia de *C. parapsilosis sensu stricto* a fluconazol, de 0% al 4,1%.<sup>9,18</sup> En otro trabajo, se estudiaron las CIMs de diversos antifúngicos para las especies del complejo de *C. parapsilosis*. Los límites superiores de las CMI's fueron mayores para *C. parapsilosis sensu stricto* mientras que los aislamientos de *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* fueron susceptibles a todos los antifúngicos. Sólo se halló resistencia en algunos de los aislamientos de *C. parapsilosis sensu stricto* (0,3% anfotericina B, posaconazol, itraconazol y caspofungina, 1,8% anidulafungina y 2,4 % micafungina).<sup>14</sup>

En 2013 un estudio multicéntrico en el que participaron 29 hospitales españoles mostró un descenso en los aislamientos de *Candida* susceptibles a fluconazol, siendo solamente el 79% de todos los aislamientos estudiados susceptibles a dicho antifúngico.<sup>10</sup>

En 2014, se realizó un trabajo en Barcelona en el que analizaron la susceptibilidad de las especies del complejo de *C. parapsilosis* y se observó una baja prevalencia de aislamientos resistentes a antifúngicos. El aislamiento de *C. orthopsilosis* analizado fue susceptible a todos los agentes antifúngicos y las CMI's de *C. parapsilosis sensu stricto* fueron mayores para micafungina (MG 1,18) y anidulafungina (MG 1,06) en

comparación con caspofungina (MG 0,41). El porcentaje de susceptibilidad de *C. parapsilosis sensu stricto* fue del 100% para anidulafungina, micafungina, 5 fluorocitosina, anfotericina y posaconazol, del 98,5% para caspofungina, 97,1 % para voriconazol, 95,6 % para fluconazol y 76,5% para itraconazol.<sup>13</sup>

En la **Tabla 2** se recogen los datos proporcionados por el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Cruces que se corresponden al estudio de sensibilidad de los 113 aislamientos obtenidos en los últimos cinco años en hemocultivos del complejo de *C. parapsilosis*. Se analizaron nueve antifúngicos mediante el método de microdilución Sensititre. Al igual que en la literatura, las CMI50 para equinocandinas son más elevadas, que para el resto de antifúngicos estudiados, con una media de la CMI50 de 0,75 y de la CMI90 de 1,5. En orden, podemos decir que la anidulafungina (MG 0.91), obtiene CMI50 más elevadas que la micafungina (MG 0,76) y ésta a su vez que la caspofungina (MG 0.28). Destacan las bajas cifras de CMI obtenidas para la caspofungina en este hospital y las elevadas cifras para la anidulafungina. Las CMI50 para el fluconazol son también destacables con una media geométrica de 0,52.

**Tabla 2. Sensibilidad a distintos antifúngicos por el método de microdilución Sensititre de 103 aislamientos del complejo de especies de *C. parapsilosis* en hemocultivo obtenidos en los últimos cinco años en el Hospital Universitario de Cruces.** MG (media geométrica), CMI (concentración mínima inhibitoria), 5FC (5 fluorocitosina).

<b>Antifúngicos</b>	<b>MG</b>	<b>Rango</b>	<b>CMI50</b>	<b>CMI90</b>
Anidulafungina	0,91	0,12-4	1	2
Micafungina	0,76	0,25-2	1	2
Caspofungina	0,28	0,12-1	0,25	0,5
Anfotericina	0,47	0,12-1	0,5	1
5 FC	0,07	0,06-0,5	0,06	0,12
Fluconazol	0,52	0,12-16	0,5	1
Itraconazol	0,03	0,015-0,12	0,03	0,06
Voriconazol	0,01	0,008-0,12	0,008	0,015
Posaconazol	0,02	0,008-0,06	0,03	0,06

La correlación entre la CMI y la respuesta clínica a equinocandinas permanece incierta. Hay estudios que apoyan, que el uso de equinocandinas en las infecciones por el complejo de especies de *C. parapsilosis*, a pesar de obtener CMIs más altas, no genera claras diferencias clínicas en los pacientes tratados con éstas respecto a los tratados con otros antifúngicos. Incluso, que las fungemias causadas por *C. parapsilosis sensu stricto* con sensibilidad intermedia a cualquier equinocandina pueden ser tratados eficazmente con cualquiera de ellas.<sup>10,13,15,24</sup> En 2014, un estudio prospectivo multicéntrico español corroboró que el uso de un régimen terapéutico inicial a base de una equinocandina no afectaba negativamente al desenlace de la candidemia por *C. parapsilosis*.<sup>30</sup>

En 2016, se llevó a cabo un estudio español comparando la eficacia de anidulafungina frente a anfotericina B liposomal. Para ello, se creó una infección experimental de *C. parapsilosis* relacionada con catéter, que se trató mediante la técnica de bloqueo antifúngico. Esta técnica implica inocular una concentración elevada del agente antifúngico en el lumen del catéter permitiendo que permanezca en el mismo durante un periodo de tiempo y ha sido considerada una opción viable, particularmente en pacientes hemodinámicamente estables con coagulopatía grave limitada o sin otra alternativa de acceso vascular. Los resultados encontrados en el estudio mostraron una mayor actividad in vitro de la anidulafungina contra el crecimiento de la biopelícula y la negativización de los cultivos de *C. parapsilosis* en 48 horas. Por lo tanto, se concluyó que el uso de terapia de bloqueo con anidulafungina resulta ser una buena opción alternativa adyuvante a la terapia sistémica para los casos de candidemias relacionadas con catéter de largo plazo.<sup>31</sup>

## 5. CONCLUSIÓN

Aunque *C. albicans* continúa siendo el principal agente etiológico de las candidiasis invasoras, la incidencia de las infecciones causadas por otras especies de *Candida* ha aumentado significativamente en los últimos años. *C. parapsilosis* es considerada la segunda especie causal de candidiasis, lo cual también se ve reflejado en los datos locales recogidos del Hospital Universitario de Cruces.

Las candidiasis invasoras producidas por *C. parapsilosis* son habitualmente nosocomiales y predominan en pacientes en edades extremas de la vida, menores de un año y mayores de 65, sobre todo en aquellos ingresados en UCIs. Se ha relacionado la infección por *C. parapsilosis* con la adquisición externa de la misma; ya sea por rotura de barreras anatómicas en procedimientos invasores, especialmente la implantación de catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral, así como, la transmisión a través de las manos de los trabajadores del área de la salud.

*C. parapsilosis* constituye un complejo de especies formado por *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* muy relacionadas filogenéticamente y distinguibles únicamente por técnicas moleculares. Existen actualmente herramientas que permiten tanto la identificación de estas especies en muestras clínicas de manera rápida y fiable, así como, la tipificación de aislamientos para la detección de brotes y el conocimiento de las fuentes de infección.

Por otro lado, el comportamiento de las especies del complejo de *C. parapsilosis* como patógenos requiere aún comprenderse. Su virulencia varía considerablemente entre las especies del complejo y aunque *C. parapsilosis sensu stricto* es la causante de la mayor parte de las infecciones, existen casos en los que las especies crípticas, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*, aparecen como agentes etiológicos.

Este complejo de especies presenta en general baja tasa de resistencias a antifúngicos y faltan evidencias que permitan comprender la verdadera correlación entre las cifras elevadas de CMI obtenidas para equinocandinas y la respuesta clínica a las mismas.

A pesar de los avances obtenidos hasta el momento es necesario seguir profundizando en el conocimiento de los factores de patogenicidad, de la epidemiología y de la sensibilidad a los fármacos antifúngicos utilizados que permitan una mejora en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones causadas por el complejo de especies de *C. parapsilosis*. Un trabajo multidisciplinar entre profesionales de diferentes áreas contribuye a que estos avances sean posibles de manera rápida y eficaz.



## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quindós Andrés G. *Micología clínica*. 1st ed. Elsevier; 2015.
2. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2014;31(1):42-48.
3. Brandt M, Lockhart S. Recent Taxonomic Developments with *Candida* and Other Opportunistic Yeasts. *Current Fungal Infection Reports*. 2012;6(3):170-177.
4. Trofa D, Gacser A, Nosanchuk J. *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21(4):606-625.
5. Tavanti A, Davidson A, Gow N, Maiden M, Odds F. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. To Replace *Candida parapsilosis* Groups II and III. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43(1):284-292.
6. Tapia C, Correa N. *Candida parapsilosis* complex. *Revista chilena de infectología*. 2015;32(5):569-570.
7. Pemán J, Quindós G. Aspectos actuales de las enfermedades invasoras causadas por *Candida* y otros hongos levaduriformes. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2016;33(3):133-139.
8. Delfino D, Scordino F, Pernice I, Lo Passo C, Galbo R, David A et al. Potential association of specific *Candida parapsilosis* genotypes, bloodstream infections and colonization of health workers' hands. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(11): O946-O951.
9. Peman J, Canton E, Quindos G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(5):1181-1187.
10. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado J, Zaragoza R et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in

- Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(4): O245-O254.
11. Lovero G, Borghi E, Balbino S, Cirasola D, De Giglio O, Perdoni F et al. Molecular Identification and Echinocandin Susceptibility of *Candida parapsilosis* Complex Bloodstream Isolates in Italy, 2007–2014. *PLOS ONE*. 2016;11(2): 1-9.
  12. Singaravelu K, Gácsér A, Nosanchuk J. Genetic determinants of virulence – *Candida parapsilosis*. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2014;31(1):16-21.
  13. Martí-Carrizosa M, Sánchez-Reus F, March F, Coll P. Fungemia in a Spanish hospital: the role of *Candida parapsilosis* over a 15-year period. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2014;46(6):454-461.
  14. Canton E, Peman J, Quindos G, Eraso E, Miranda-Zapico I, Alvarez M et al. Prospective Multicenter Study of the Epidemiology, Molecular Identification, and Antifungal Susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* Isolated from Patients with Candidemia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(12):5590-5596.
  15. Barchiesi F, Orsetti E, Osimani P, Catassi C, Santelli F, Manso E. Factors related to outcome of bloodstream infections due to *Candida parapsilosis* complex. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1):1-7.
  16. Garcia-Effron G, Canton E, Peman J, Dilger A, Roma E, Perlin D. Epidemiology and echinocandin susceptibility of *Candida parapsilosis* sensu lato species isolated from bloodstream infections at a Spanish university hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(11):2739-2748.
  17. Van Asbeck E, Clemons K, Stevens D. *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. *Critical Reviews in Microbiology*. 2009;35(4):283-309.
  18. Pemán J, Cantón E, Camarena Miñana J, Alcoba Florez J, Echeverria J, Navarro Ortega D et al. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos de hemocultivos en los últimos 10

- años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2011;28(2):91-99.
19. Barbedo L, Vaz C, Pais C, Figueiredo-Carvalho M, Muniz M, Zancope-Oliveira R et al. Different scenarios for *Candida* parapsilosis fungaemia reveal high numbers of mixed *C. parapsilosis* and *Candida orthopsilosis* infections. *Journal of Medical Microbiology*. 2014;64(1):7-17.
  20. Sabino R, Sampaio P, Rosado L, Videira Z, Grenouillet F, Pais C. Analysis of clinical and environmental *Candida* parapsilosis isolates by microsatellite genotyping—a tool for hospital infection surveillance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(10): 954.e1-954.e8.
  21. Araújo D, Henriques M, Silva S. Portrait of *Candida* Species Biofilm Regulatory Network Genes. *Trends in Microbiology*. 2017;25(1):62-75.
  22. Pereira L, Silva S, Ribeiro B, Henriques M, Azeredo J. Influence of glucose concentration on the structure and quantity of biofilms formed by *Candida* parapsilosis. *FEMS Yeast Research*. 2015;15(5):1-7.
  23. Constante C, Monteiro A, Alves S, Carneiro L, Machado M, Severo L et al. Different risk factors for candidemia occur for *Candida* species belonging to the *C. parapsilosis* complex. *Medical Mycology*. 2014;52(4):403-406.
  24. Kauffman C. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in adults [Internet]. Uptodate.com; 2017 [cited 23 March 2017]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?source=search\\_result&search=candida+parapsilosis&selectedTitle=1~30](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?source=search_result&search=candida+parapsilosis&selectedTitle=1~30)
  25. Sena G, Aznar P, García-Agudo L, García-Martos P. Prevalencia de *Candida* orthopsilosis y *Candida* metapsilosis en muestras clínicas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015;33(4):290-291.
  26. Haas M, Grenouillet F, Loubersac S, Ariza B, Pepin-Puget L, Alvarez-Moreno C et al. Identification of cryptic *Candida* species by MALDI-TOF mass

- spectrometry, not all MALDI-TOF systems are the same: focus on the *C. parapsilosis* species complex. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2016;86(4):385-386.
27. Pappas P, Kauffman C, Andes D, Clancy C, Marr K, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;62(4): e1-50.
  28. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antifungal Agents. Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 8.1, valid from 2017-03-01. [Internet]. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2017 [cited 31 March 2017]. Available from: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
  29. Scorzoni L, de Paula e Silva A, Marcos C, Assato P, de Melo W, de Oliveira H et al. Antifungal Therapy: New Advantages in the Understanding and Treatment of Mycosis. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8(36):1-22.
  30. Fernández-Ruiz M, Aguado J, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M et al. Initial Use of Echinocandins Does Not Negatively Influence Outcome in *Candida parapsilosis* Bloodstream Infection: A Propensity Score Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(10):1413-1421.
  31. Basas J, Morer A, Ratia C, Martín M, del Pozo J, Gomis X et al. Efficacy of anidulafungin in the treatment of experimental *Candida parapsilosis* catheter infection using an antifungal-lock technique. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(1):2895-2901.