



ELSEVIER

MEDICINA
UNIVERSITARIA

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Candida parapsilosis, una amenaza desafiante

Rogelio de J. Treviño-Rangel,¹ José Gerardo González-González,² Elvira Garza-González,³ Gloria M. González.¹

¹ Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, N. L., México.

² Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, N. L., México.

³ Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, N. L., México

Recibido: Febrero 2012. Aceptado: Junio 2012

PALABRAS CLAVE

Candidosis, *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, *Candida metapsilosis*, México.

Resumen

Candida parapsilosis ha emergido como agente importante de fungemia en varias regiones geográficas, incluido México. En el entorno clínico esta levadura oportunista se ha asociado con las manos de trabajadores del área de salud, y es particularmente frecuente en infecciones sistémicas en neonatos prematuros de bajo peso, pacientes cateterizados, además de sujetos bajo esquemas de hiperalimentación intravenosa. *C. parapsilosis* es un complejo de tres especies: *Candida parapsilosis* sensu stricto, *Candida orthopsilosis* y *Candida metapsilosis*, con diferencias importantes en cuanto a virulencia y susceptibilidad antifúngica.

KEYWORDS

Candidosis, *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, *Candida metapsilosis*, Mexico.

Candida parapsilosis, a challenging threat

Abstract

Candida parapsilosis has emerged as an important agent of fungemia in various geographic regions, even in Mexico. In the clinical setting, this opportunistic yeast has been associated with the hands of healthcare workers, and is particularly related to bloodstream infections in low weight birth neonates, catheterized patients and subjects under intravenous hyperalimentation schemes. *C. parapsilosis* is a complex of three species named: *Candida parapsilosis* sensu stricto, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis*, with important differences in virulence and antifungal susceptibility.

Correspondencia: M.C. Rogelio de J. Treviño-Rangel, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Av. Madero y Dr. Eduardo A. Pequeño s/n, Colonia Mitras Centro. C.P. 64460. Monterrey, N.L., México. Teléfono: (5281) 8329 4177. Fax: (5281) 8676 8605. Correo electrónico: roghe24@gmail.com

Introducción

Candida parapsilosis es un hongo levaduriforme que fue aislado por primera vez en 1928, a partir de las heces de un paciente con diarrea en Puerto Rico.¹ La levadura fue nombrada originalmente *Monilia parapsilosis* y aunque en un principio se le consideró el anamorfo del ascomiceto *Lodderomyces elongisporus*, diversos estudios probaron que se trataba de un taxón distinto.^{2,3}

C. parapsilosis es un microorganismo diploide morfológicamente caracterizado por células redondeadas, ovales o alargadas y producción de pseudohifas.⁴ Éstas últimas se encuentran vinculadas de manera importante a un conjunto específico de aminoácidos, particularmente citrulina, la cual origina cambios importantes en la morfología celular y colonial del microorganismo.⁵ *C. parapsilosis* es incapaz de formar hifas verdaderas.⁴

Este microorganismo se ha aislado frecuentemente de piel y uñas de las manos de enfermeras y otros profesionales del área de salud, de donde forma parte de la flora comensal humana normal. También se ha aislado de dispositivos médicos tales como catéteres intravasculares, líneas de nutrición parenteral, entre otros dispositivos prostéticos.^{6,7} Recientemente se le ha considerado a *C. parapsilosis* como un importante patógeno emergente, asociado de manera creciente a un amplio espectro clínico de infecciones.⁶

Variabilidad genética

En 1987, Scherer y Stevens⁸ propusieron la aplicación de la técnica molecular “Fragmentos de Restricción de Longitud Polimórfica” (RFLP, por sus siglas en inglés), para el análisis de variabilidad genética en aislamientos clínicos de *C. parapsilosis*. En sus estudios descubrieron tres distintos patrones de restricción no reportados previamente en la literatura médica, con lo cual se sugirió que *C. parapsilosis* poseía una elevada variabilidad genética. Posteriormente, en 1992, Lehmann y colaboradores⁹ utilizando la técnica de “ADN Aleatoriamente Amplificado” (RAPD, por sus siglas en inglés), encontraron tres distintos patrones de bandedo en aislamientos de *C. parapsilosis*, los cuales fueron clasificados dentro de tres diferentes grupos bajo la misma especie (*Candida parapsilosis* grupo I, *Candida parapsilosis* grupo II y *Candida parapsilosis* grupo III).

Por su parte, en 1995 Lin y colaboradores¹⁰ basados en perfiles de actividad enzimática, además de la secuenciación del Espaciador Transcripcional Interno 1 (ITS1, por sus siglas en inglés); y Roy y Meyer¹¹ en 1998, apoyados en estudios de homología del ADN y patrones de restricción, confirmaron la existencia de tres distintos genotipos de *C. parapsilosis* pobremente relacionados a nivel de especie, apoyando con esto su división temprana en tres especies filogenéticamente independientes.

Finalmente, en 2005 Tavanti y colaboradores¹² tras comparar la secuencia del ITS1 de los tres grupos de *C. parapsilosis* con la de otras 15 especies de *Candida* y *Saccharomyces cerevisiae*, reportaron que *C. parapsilosis* grupo II y *C. parapsilosis* grupo III se encontraban más

relacionadas filogenéticamente entre ellos que con respecto a *C. parapsilosis* grupo I, y que la distancia filogenética que separaba a *Candida dubliniensis* de *Candida albicans* es la misma que separaba los tres grupos de *C. parapsilosis*. Motivo por el cual fue necesaria una reestructuración del complejo, por lo que se sugirió que todos los microorganismos anteriormente conocidos como *C. parapsilosis* grupo I se designaran únicamente como *Candida parapsilosis* sensu stricto, y propusieron la creación de dos nuevas especies: *Candida orthopsilosis*, para designar a aquellos microorganismos previamente conocidos como *C. parapsilosis* grupo II y *Candida metapsilosis*, para nombrar a aquellos microorganismos conocidos con anterioridad como *C. parapsilosis* grupo III.

Espectro clínico

C. parapsilosis se encuentra asociada a una amplia gama de entidades clínicas, desde infecciones superficiales, las cuales afectan principalmente el lecho ungueal de uñas tanto de manos como de pies, piel, incluso oído medio, hasta infecciones sistémicas que pueden llegar a comprometer la vida del paciente. Eventualmente, se han reportado casos esporádicos de peritonitis, endoftalmítis, trastornos articulares, entre otros, debidos a este complejo de microorganismos.⁶

Infecciones superficiales

C. parapsilosis frecuentemente es responsable de lesiones en uñas y piel, con onicomycosis de tipo subungueal distal.^{13,14} Dentro de los factores de riesgo significativamente asociados con colonización en pacientes se encuentran: trastornos crónico-degenerativos, particularmente la diabetes mellitus, así como la obesidad, inmunosupresión, antibioticoterapia prolongada, nutrición parenteral, alargadas estancias hospitalarias, cirugía y la utilización de dispositivos de asistencia médica.^{13,15}

Infecciones en mucosa

La principal mucositis debida a *C. parapsilosis* es la vulvovaginitis.⁷ Después de la vaginosis bacteriana, la candidosis vaginal es la segunda causa de infección vaginal más común en mujeres en los Estados Unidos¹⁶ y *C. albicans* se encuentra asociada con el 85% al 95% de los casos. Sin embargo, recientemente hubo un incremento en el número de casos de vulvovaginitis debida a otras especies de *Candida*, particularmente *C. parapsilosis*, lo cual se vinculó principalmente al uso indiscriminado de derivados azólicos.^{6,17}

El papel de *C. parapsilosis* como un patógeno vaginal y su relevancia como agente causal de vulvovaginitis normalmente tiende a ser cuestionable, particularmente por su papel como levadura comensal.¹⁷ Sin embargo, las cepas vaginopáticas se caracterizan por una mayor secreción de proteinasas aspárticas,¹⁸ lo cual conlleva una importante implicación clínica, ya que estas enzimas pueden comprometer la integridad normal de la vagina por hidrólisis de la inmunoglobulina A de la mucosa,¹⁹ una de las más efectivas barreras vaginales contra la infección.

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones urinarias originadas por *C. parapsilosis* no son frecuentes.⁶ Sin embargo, han aumentado notablemente en los últimos años y se encuentran asociadas principalmente con la utilización de sistemas de drenaje urinario.^{20,21} La adherencia del microorganismo a la superficie de los mismos es un factor determinante en la colonización e infección.²¹

Infecciones sistémicas

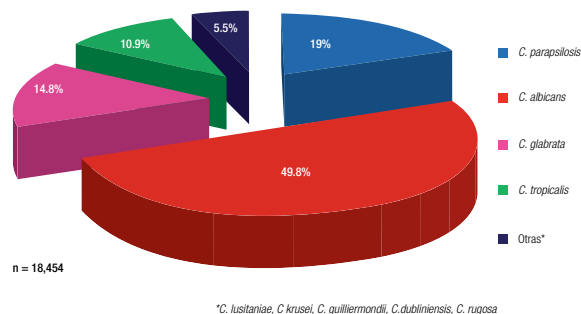
Durante la década de los ochenta *C. albicans* fue considerada el principal agente etiológico de candidosis diseminada, representando más del 70% de la mayor parte de los casos de infección por *Candida*.²² Para los noventa, la incidencia había disminuido a cerca del 50% de todas las infecciones nosocomiales por hongos, razón por la cual se describió un notable cambio epidemiológico hacia otras especies que en conjunto se denominaron *Candida* no-*albicans* (entre las que se encuentran: *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*). Esta tendencia tiene implicaciones clínicas obvias, debido a que muchas de estas especies son usualmente menos susceptibles a los antifúngicos convencionales que *C. albicans*, lo cual puede requerir un abordaje terapéutico diferente.²³

En 2008, Trofa y colaboradores⁶ reportaron el posicionamiento de *C. albicans* como el principal agente causal de la mayor parte de las fungemias alrededor del mundo, por lo menos en los últimos 17 años, con un 49.8% de aislamiento, encontrándose precedida por *C. parapsilosis* con un 19%, la cual es una de las más importantes especies no-*albicans* responsable de candidosis diseminada (Figura 1).

La frecuencia de candidosis diseminada debida a *C. parapsilosis* se ha incrementado en los últimos años, sobretudo en América Latina,^{24,25} en donde actualmente se cuenta con dos importantes estudios de vigilancia epidemiológica. En 2006, Colombo y colaboradores²⁶ reportaron que con un 40.9% de incidencia, *C. albicans* era el principal agente etiológico de candidosis en Brasil, precedida por *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* con un 20.9% y 20.5% de incidencia, respectivamente. Por otra parte, en México (particularmente en Monterrey, Nuevo León), González y colaboradores²⁷ reportaron en 2008 que *C. parapsilosis* era el principal agente causal de candidosis en dicha región, con un 37.9% de incidencia, encontrándose precedida con un 31.9% y 14.8% de incidencia por *C. albicans* y *C. tropicalis*, respectivamente. Recientemente Treviño-Rangel y colaboradores²⁸ reportaron que *C. parapsilosis* sensu stricto es la especie más frecuente del complejo *C. parapsilosis* en Monterrey, Nuevo León, siendo particularmente habitual en sangre. Además de la única especie en mostrar resistencia *in vitro* a fluconazol y las equinocandinas, principales antifúngicos utilizados para el manejo clínico convencional de la candidosis diseminada.

Las infecciones por *C. parapsilosis* se ha atribuido a varios factores de riesgo, incluyendo la capacidad selectiva del microorganismo para proliferar en soluciones para hiperalimentación intravenosa y su afinidad por dispositivos intravasculares y materiales prostéticos.

Figura 1. Frecuencia de aislamiento de *Candida* spp. en sangre a nivel mundial (1991-2008).



Los individuos inmunocomprometidos, como pacientes con VIH/SIDA y aquellos recientemente sometidos a procedimientos quirúrgicos, particularmente a cirugía del tracto gastrointestinal, se encuentran en alto riesgo de infección por *C. parapsilosis*. Adicionalmente, pacientes que requieren el uso prolongado de catéteres venosos centrales o dispositivos médicos, como pacientes con padecimientos oncológicos,²⁹ se encuentran en elevado riesgo de infección por dicho microorganismo.⁶

La población que se encuentra en especial riesgo de infección nosocomial por *C. parapsilosis* son los neonatos prematuros de bajo peso.⁶ La colonización de la piel o del tracto gastrointestinal es frecuentemente el primer paso en la patogénesis de la candidosis diseminada, y los neonatos se encuentran especialmente propensos a la enfermedad dada la comprometida integridad de su piel, susceptibilidad frente a infecciones del tracto gastrointestinal, necesidad de catéteres venosos centrales por largo tiempo e intubación endotraqueal prolongada.³⁰

Endocarditis

Entre las endocarditis relacionadas con levaduras, *C. parapsilosis* es la especie no-*albicans* más comúnmente aislada. Los factores de predisposición más relevantes son: la utilización de válvulas prostéticas, el consumo intravenoso de drogas, nutrición parenteral, antibioterapia prolongada, enfermedad preexistente de válvulas cardíacas, episodios previos de endocarditis y cirugía cardiovascular reconstructiva.^{31,32}

El tejido cardíaco más comúnmente afectado es la válvula aórtica (56.9%), seguida de la válvula mitral (29.1%), válvula tricúspide (4.1%), pared ventricular (2.8%) y válvula pulmonar (1.4%), principalmente. El rango de mortalidad comprende del 42% al 65%. Las complicaciones más comunes son embolia periférica y eventos hemorrágicos (44%).³¹

Peritonitis

La peritonitis fúngica se asocia a una seria morbilidad y posee una tasa de mortalidad por encima del 44%,³³ se trata de una complicación poco común pero potencialmente fatal de la diálisis peritoneal ambulatoria continua

y *C. parapsilosis* se convirtió en los últimos años en el agente etiológico más prevalente de dicha entidad clínica.³⁴ Este microorganismo posee la habilidad, bajo elevadas concentraciones de glucosa, de adherirse fácilmente a material protético con extensa formación de biopelícula en la superficie de catéteres plásticos.⁷ El elevado contenido de glucosa del dializado y la implantación del catéter constituyen importantes factores que predisponen a pacientes que requieren de diálisis peritoneal a peritonitis fúngica debida a *C. parapsilosis*.³⁴

Endoftalmitis

C. parapsilosis se encuentra con poca frecuencia vinculado con enfermedades oculares invasivas. La endoftalmitis causada por *C. parapsilosis* ha sido relacionada con extracción quirúrgica de catarata, trasplante de córnea, implantación de lentes intraoculares y tratamiento con esteroides.³⁵

Trastornos articulares

La artritis fúngica es poco frecuente y se ha asociado al consumo intravenoso de drogas.³⁶ La artritis causada por *C. parapsilosis* se encuentra relacionada principalmente con prótesis articulares, probablemente debido a la habilidad del microorganismo para adherirse al plástico,³⁷ así como también a la inoculación directa del hongo en procedimientos de artrocentesis. La artritis fúngica se ha relacionado con individuos de edad avanzada y dentro de los factores de predisposición se encuentran: diabetes mellitus e inmunosupresión.³⁸

Pancreatitis

La pancreatitis fúngica debida a especies de *C. no-albicans* ha incrementado su incidencia en los últimos años y es atribuible a diversos factores, entre los que destacan: el uso de antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, así como el uso de agentes inmunosupresores.³⁹ Se han descrito pocos casos de infecciones pancreáticas ocasionadas por *C. parapsilosis*, principalmente necrosis y abscesos pancreáticos.^{40,41}

Meningitis

Las infecciones fúngicas del sistema nervioso central conllevan riesgos serios y potencialmente fatídicos y pueden ser causadas por una amplia gama de hongos,⁶ siendo las especies del género *Candida* las típicamente relacionadas con cuadros clínicos de meningitis neutrofílica aguda.⁴² *C. parapsilosis* es un agente poco frecuente de meningitis fúngica.⁶ La cirugía, terapia antibiótica, nutrición parenteral, foliculitis cutánea y el uso de catéteres intravasculares e intraventriculares constituyen importantes factores de riesgo para adquirir la enfermedad.⁴³

Diagnóstico de laboratorio

La caracterización rigurosa de levaduras se efectúa principalmente por sus características fisiológicas o bioquímicas, mediante la utilización de ciertos métodos, los

cuales se pueden clasificar de manera general, por una parte en sistemas de identificación manual, siendo el sistema API 20C AUX el más importante y por otro lado, en sistemas de identificación automatizada, de entre los que destacan el MicroScan y el Vitek.⁴⁴

Debido a la elevada variabilidad genética inherente en *C. parapsilosis*, los métodos microbiológicos convencionales no son de gran utilidad para la diferenciación de las especies que conforman el complejo, por lo que se han implementado diversas metodologías de identificación molecular, basadas principalmente en RFLP,^{12,45} secuenciación de la región no codificante ITS,^{46,47} perfiles de ADN mitocondrial⁴⁸ y la utilización de marcadores microsatelitales.⁴⁹ Por otro lado, el método "Amplificación de Fragmentos de Longitud Polimórfica" (AFLP, por sus siglas en inglés), también se ha utilizado no sólo para confirmar la identificación de especie, sino también para evaluar la relación genética de *C. parapsilosis*,⁵⁰ *C. orthopsilosis*⁵¹ y *C. metapsilosis*.⁵² Sin embargo, pese a su elevada sensibilidad y robustez, todas estas técnicas consumen mucho tiempo, haciéndolas poco prácticas y difícilmente adaptables a la rutina actual del diagnóstico clínico. En 2008 se desarrolló una "Reacción en Cadena de la Polimerasa" (PCR, por sus siglas en inglés), con la finalidad de identificar seis especies clínicamente relevantes de *Candida*, incluyendo *C. parapsilosis*.⁵³ Sin embargo, esta técnica no se optimizó para permitir la identificación precisa de las especies que conforman el complejo *C. parapsilosis*. Hays y colaboradores⁵⁴ desarrollaron una prueba rápida utilizando la misma técnica molecular, capaz de discriminar mediante análisis de curvas "melting" las tres especies estrechamente relacionadas, por lo que este nuevo enfoque podría resultar muy útil para futuras investigaciones clínicas y epidemiológicas.

Virulencia

La patogénesis de la infección debida a *C. parapsilosis* se basa en diversos factores de virulencia que posee el microorganismo, primordialmente su adherencia a las células del hospedero, su capacidad de producir extensas biopelículas, así como la secreción de ciertas enzimas hidrolíticas.⁶ Adicionalmente, se ha señalado la capacidad de *C. parapsilosis* para la generación de pseudohifas/"cambio fenotípico" como otro importante factor de virulencia del microorganismo.⁷ A pesar de intensos esfuerzos encaminados a la elucidación de los mecanismos de patogenicidad inherentes en hongos, se conoce relativamente poco acerca de los factores de virulencia de *C. parapsilosis*.⁶

Adherencia

La colonización e infección por *C. parapsilosis* dependen de la habilidad del microorganismo para adherirse a las células y tejidos del hospedero, particularmente superficies mucosas. La adherencia a dispositivos médicos facilita la formación de biopelículas y ocasiona daño en el hospedero.⁶ La hidrofobicidad de la superficie celular se ha asociado con la adherencia inicial de *C. parapsilosis*

a superficies,⁵⁵ así como la producción de limo se ha relacionado con la tendencia del microorganismo para adherirse a catéteres plásticos.⁵⁶

Formación de biopelículas

Las biopelículas son comunidades de microorganismos asociadas a superficies dentro de una matriz extracelular, y son el tipo más prevalente de crecimiento microbiano.⁵⁷ La mayoría de los estudios sobre formación de biopelículas se han efectuado en *C. albicans*, en donde se ha asociado con el cambio dimórfico de levadura a crecimiento hifal. La estructura de las biopelículas producidas por *C. albicans* involucra dos capas distintas: una delgada, capa basal constituida básicamente de levaduras, y una gruesa, capa hifal menos compacta.⁵⁸ En contraste, *C. parapsilosis* no produce hifas verdaderas y genera cuantitativamente menos biopelícula y de menor complejidad que *C. albicans*.⁵⁹

La formación de biopelículas es un importante factor de virulencia para varias especies de *Candida*, ya que limita la penetración de antifúngicos a través de la matriz, confiriendo resistencia significativa a la terapia, además de protección frente a la respuesta inmune del hospedero. La capacidad de diferentes aislamientos de *C. parapsilosis* para causar enfermedad en varios tejidos puede encontrarse influenciada por su habilidad para formar biopelículas.⁶

En 2005 Song y colaboradores⁶⁰ reportaron que *C. parapsilosis* sensu stricto era la única especie del complejo capaz de producir biopelículas. Sin embargo, Lattif y colaboradores⁶¹ reportaron que *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis* también eran capaces de producirlas. La topografía de superficie de las biopelículas generadas por las tres especies del complejo es muy similar y se encuentra conformada por conglomerados de levaduras dispuestos irregularmente.

Secreción de enzimas

En años recientes las enzimas secretadas de manera extracelular por patógenos microbianos han ganado creciente interés, debido a su papel potencial en la patogénesis de las enfermedades y como blancos terapéuticos para el diseño de inhibidores sintéticos, esto último como probable aplicación en el manejo clínico de la infección.⁶ Estas enzimas incluyen principalmente las proteinasas aspárticas, fosfolipasas y lipasas.

- **Proteinasa aspártica.** Las proteinasas aspárticas facilitan la invasión y colonización de los tejidos del hospedero por ruptura de las membranas citoplasmáticas del mismo,⁶² y degradando importantes proteínas de defensa inmunológica y estructural, tales como las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas G, macroglobulina α_2 , proteína C3, β -lactoglobulina, lactoperoxidasa, colágeno y fibronectina.⁶³

La producción de proteinasas aspárticas varía entre aislamientos de *C. parapsilosis* y su papel en la patogénesis aún permanece sin esclarecerse.⁶

Sin embargo, hay cierta tendencia que relaciona la producción de estas enzimas y el sitio de aislamiento de *C. parapsilosis*, ya que las proteinasas aspárticas parecen ser menos importantes en la patogénesis de infecciones del torrente sanguíneo que en la enfermedad invasiva localizada, particularmente en infecciones de la mucosa vaginal.^{64,65}

- **Fosfolipasas.** Las fosfolipasas son enzimas capaces de hidrolizar uniones tipo éster en glicerofosfolípidos.⁶ La función de las fosfolipasas durante el proceso infeccioso debido a *C. parapsilosis* aún no se comprende del todo, aunque se hipotetiza que se encuentran involucradas en la ruptura de las membranas de las células del hospedero.^{66,67}
- **Lipasas.** Las lipasas catalizan tanto la hidrólisis como la síntesis de triacilgliceroles y se caracterizan por su estabilidad a altas temperaturas y en solventes orgánicos, elevada enantioselectividad y resistencia a la proteólisis.⁶⁸ Algunas de las funciones más importantes de estas enzimas incluyen la digestión de lípidos para adquisición nutricional, adhesión a células y tejidos del hospedero, interacciones sinérgicas con otras enzimas y la autodefensa mediada por el lisado de la microflora competitiva.⁶⁹

El único reporte publicado a la fecha referente a la evaluación *in vitro* de enzimas extracelulares por parte de las especies del complejo *C. parapsilosis* es el efectuado por Ge y colaboradores⁷⁰ en 2011, en el cual se estudió una colección de 31 aislamientos clínicos (20 de *C. parapsilosis* sensu stricto y 11 de *C. metapsilosis*) y se encontró que la mayor parte de los aislamientos de ambas especies eran productores tanto de fosfolipasa como de proteinasa aspártica, mientras que la esterasa fue producida tan sólo por un aislamiento de *C. parapsilosis* sensu stricto y dos aislamientos de *C. metapsilosis*.

Formación de pseudohifas/“cambio fenotípico”

La baja virulencia de *C. parapsilosis* comparada con *C. albicans* puede ser atribuida a su incapacidad para formar hifas verdaderas.⁷ Muchas especies de *Candida*, incluyendo *C. parapsilosis* existen como blastoconidias esféricas u ovoides,⁷¹ y son capaces en diversos grados de producir cadenas de blastoconidias alargadas, llamadas pseudohifas, tanto *in vivo*, como bajo ciertas condiciones, *in vitro*.⁷ Las hifas verdaderas son más difíciles de fagocitar y las paredes celulares pueden ser más resistentes a la digestión. Adicionalmente, las hifas verdaderas se definen como más adhesivas a las células huésped que las pseudohifas.⁷²

El “cambio fenotípico” es un fenómeno de inestabilidad fenotípica específica, que permite a las cepas cambiar su morfología colonial sin afectar su genotipo identificable,⁷³ y aunque se ha estudiado ampliamente en *C. albicans*, se ha determinado este fenómeno también en *C. parapsilosis*.⁷⁴ Diversos reportes indican que existe cierta correlación entre el “cambio fenotípico” y la formación de biopelícula.⁷¹

Actualmente son escasos los estudios de virulencia en el complejo *C. parapsilosis*. En 2007 Gácsér y colaboradores⁷⁵ estudiaron el comportamiento *in vitro* de las tres especies del complejo en tejido epitelial oral y epidermis, y encontraron que *C. parapsilosis* sensu stricto y *C. orthopsilosis* ocasionaban alteraciones histopatológicas muy semejantes en ambos tejidos, principalmente reportaron el cambio en la arquitectura celular en el epitelio oral y desprendimiento de la lámina basal en la epidermis, mientras que *C. metapsilosis* fue la especie que menor daño tisular originó. Este hecho, aunado al hallazgo posterior de la elevada susceptibilidad de *C. metapsilosis* en comparación de *C. parapsilosis* sensu stricto y *C. orthopsilosis* frente a la actividad antifúngica (fagocitosis) de la línea celular BV2 (microglia murina), permitió catalogar a *C. metapsilosis* como la especie menos virulenta del complejo.⁷⁶ Sin embargo, a la fecha no se cuenta con ensayos *in vivo* que corroboren esta teoría y permitan esclarecer si es que existe o no diferencia en la patogénesis de la infección, ocasionada por éstos importantes patógenos oportunistas.

Tratamiento antifúngico y resistencia

Actualmente no hay consenso respecto al tratamiento de la enfermedad invasiva originada por *C. parapsilosis*, aunque el manejo terapéutico habitualmente incluye la extracción de cualquier cuerpo extraño removible, así como la administración de antifúngicos sistémicos,⁶ entre los que se encuentran: anfotericina B, ciertos compuestos azólicos, flucitosina y las equinocandinas.

Las equinocandinas son una nueva línea de agentes antifúngicos e incluyen la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina. Estos fármacos interfieren en la síntesis de la pared celular por inhibición no competitiva de la β -1,3-D-glucano sintetasa, una enzima que genera polímeros de glucano, el principal componente de la pared celular fúngica.⁶ La caspofungina posee una potente actividad antifúngica y ha mostrado ser tan efectiva y de menor toxicidad que la anfotericina B en el tratamiento de la candidosis diseminada causada por *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lipolytica* y *C. rugosa*.^{77,78} Sin embargo, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de caspofungina para *C. parapsilosis* son altas en comparación a las otras especies de *Candida*, con valores promedio de CMI₅₀ y CMI₉₀ comprendidos entre 0.85 a 2 $\mu\text{g/ml}$ y 2 a 2.33 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.^{57,79,80} Esta tendencia en susceptibilidad de *C. parapsilosis* se extiende también a otras equinocandinas. Por ejemplo, micafungina posee una CMI₅₀ promedio de 1 $\mu\text{g/ml}$ y una CMI₉₀ promedio $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ para *C. parapsilosis*,^{80,81} mientras que anidulafungina tiene una CMI₅₀ promedio de 2 $\mu\text{g/ml}$ y una CMI₉₀ promedio $\geq 2 \mu\text{g/ml}$.^{80,82}

Aunque el origen de la resistencia *in vitro* de *C. parapsilosis* a las equinocandinas aún no se encuentra claramente comprendido, se hipotetiza que puede ocurrir debido a cambios en la subunidad FKS1 de la glucano sintetasa.⁸³ El complejo *C. parapsilosis* posee frecuentemente

un polimorfismo que resulta en la sustitución de una alanina en la posición 660 por una prolina conservada, presente en la subunidad FKS1 de otros hongos.⁸⁴ La cadena respiratoria mitocondrial única de *C. parapsilosis* podría jugar también un papel importante para su baja susceptibilidad a las equinocandinas, como lo demostraron Chamilos y colaboradores⁸⁵ al observar una disminución en la CMI de caspofungina, después de una inhibición simultánea de todas las vías respiratorias del microorganismo.

Pese a los reportes de resistencia *in vitro* de *C. parapsilosis* sensu stricto frente a las equinocandinas, actualmente son escasos los estudios en modelos animales que respalden la eficacia terapéutica de estos antifúngicos. Salas y colaboradores⁸⁶ reportaron en 2011, que la anidulafungina administrada en una dosis de 5 y 10 mg/Kg era capaz de prolongar significativamente la sobrevivencia de ratones infectados con una cepa de este microorganismo resistente *in vitro* (CMI = 2 $\mu\text{g/ml}$), respecto al grupo control, pero no fue capaz de reducir la carga fúngica a nivel tisular.

Conclusiones

Su amplio patrón de distribución en la naturaleza, su creciente incidencia en varias partes del mundo, su relativamente alta frecuencia de resistencia a las equinocandinas, además de la escasa información con la que se cuenta hasta el momento dejan en claro que *C. parapsilosis* es un importante patógeno oportunista, representando una amenaza desafiante que pone de manifiesto la necesidad de implementar programas locales y nacionales de monitoreo clínico-epidemiológico de candidosis, así como investigación básica y aplicada para un mejor entendimiento de la patogénesis de la infección ocasionada por este complejo de patógenos, facilitando con ello el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Referencias

1. Ashford B. Certain conditions of the gastrointestinal tract in Puerto Rico and their relation to tropical sprue. *Am J Trop Med Hyg* 1928;8:507-538.
2. Lockhart SR, Messer SA, Pfaller MA, et al. *Lodderomyces elongisporus* masquerading as *Candida parapsilosis* as a cause of bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 2008;46:374-376.
3. Nosek J, Holesova Z, Kosa P, et al. Biology and genetics of the pathogenic yeast *Candida parapsilosis*. *Curr Genet* 2009;55:497-509.
4. Butler G, Rasmussen MD, Lin MF, et al. Evolution of pathogenicity and sexual reproduction in eight *Candida* genomes. *Nature* 2009;459:657-662.
5. Kim SK, El Bissati K, Ben Mamoun C. Amino acids mediate colony and cell differentiation in the fungal pathogen *Candida parapsilosis*. *Microbiology* 2006;152:2885-2894.
6. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:606-625.
7. van Asbeck EC, Clemons KV, Stevens DA. *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. *Crit Rev Microbiol* 2009;35:283-309.

8. Scherer S, Stevens DA. Application of DNA typing methods to epidemiology and taxonomy of *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1987;25:675-679.
9. Lehmann PF, Lin D, Lasker BA. Genotypic identification and characterization of species and strains within the genus *Candida* by using random amplified polymorphic DNA. *J Clin Microbiol* 1992;30:3249-3254.
10. Lin D, Wu LC, Rinaldi MG, et al. Three distinct genotypes within *Candida parapsilosis* from clinical sources. *J Clin Microbiol* 1995;33:1815-1821.
11. Roy B, Meyer SA. Confirmation of the distinct genotype groups within the form species *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol* 1998;36:216-218.
12. Tavanti A, Davidson AD, Gow NA, et al. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. *J Clin Microbiol* 2005;43:284-292.
13. Figueiredo VT, de Assis Santos D, Resende MA, et al. Identification and in vitro antifungal susceptibility testing of 200 clinical isolates of *Candida* spp. responsible for fingernail infections. *Mycopathologia* 2007;164:27-33.
14. Mujica MT, Finkelievich JL, Jewtuchowicz V, et al. Prevalence of *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in clinical samples during 1999-2001. *Rev Argent Microbiol* 2004;36:107-112.
15. Dorko E, Baranova Z, Jenca A, et al. Diabetes mellitus and candidiasis. *Folia Microbiol (Praha)* 2005;50:255-261.
16. Richter SS, Galask RP, Messer SA, et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005;43:2155-2162.
17. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007;369:1961-1971.
18. Agatensi L, Franchi F, Mondello F, et al. Vaginopathic and proteolytic *Candida* species in outpatients attending a gynaecology clinic. *J Clin Pathol* 1991;44:826-830.
19. De Bernardis F, Lorenzini R, Verticchio R, et al. Isolation, acid proteinase secretion, and experimental pathogenicity of *Candida parapsilosis* from outpatients with vaginitis. *J Clin Microbiol* 1989;27:2598-2603.
20. Camacho DP, Gasparetto A, Svidzinski TI. The effect of chlorhexidine and gentian violet on the adherence of *Candida* spp. to urinary catheters. *Mycopathologia* 2007;163:261-266.
21. Tamura NK, Gasparetto A, Svidzinski TI. Evaluation of the adherence of *Candida* species to urinary catheters. *Mycopathologia* 2003;156:269-272.
22. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:86S-89S.
23. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-163.
24. Colombo AL, Nucci M, Salomao R, et al. High rate of non-*albicans* candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:281-286.
25. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, et al. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:243-249.
26. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006;44:2816-2823.
27. González GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol* 2008;46:2902-2905.
28. Treviño-Rangel R de J, Garza-González E, González JG, et al. Molecular characterization and antifungal susceptibility of the *Candida parapsilosis* species complex of clinical isolates from Monterrey, Mexico. *Med Mycol* 2012;50:781-784.
29. Safdar A, Perlin DS, Armstrong D. Hematogenous infections due to *Candida parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:11-16.
30. Benjamin DK, Jr., Ross K, McKinney RE, Jr., et al. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000;106:712-718.
31. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. *Candida parapsilosis* endocarditis: a comparative review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:915-926.
32. Khan MU, Ali S, Baig MA, et al. *Candida parapsilosis* endocarditis 8 months after transient candidemia. *Int J Cardiol* 2007;118:e58-59.
33. Wang AY, Yu AW, Li PK, et al. Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1183-1192.
34. Chen KH, Chang CT, Yu CC, et al. *Candida parapsilosis* peritonitis has more complications than other *Candida* peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2006;28:241-246.
35. Stransky TJ. Postoperative endophthalmitis secondary to *Candida parapsilosis*. A case treated by vitrectomy and intravitreal therapy. *Retina* 1981;1:179-185.
36. Vasquez JC, Hart M, Denney CF, et al. Fungal arthritis of the knee caused by *Candida parapsilosis* in a kidney transplant recipient. *J Clin Rheumatol* 2002;8:147-150.
37. Brooks DH, Puppato F. Successful salvage of a primary total knee arthroplasty infected with *Candida parapsilosis*. *J Arthroplasty* 1998;13:707-712.
38. Cuende E, Barbadillo C, Isasi C, et al. *Candida* arthritis in adult patients who are not intravenous drug addicts: report of three cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:224-241.
39. Robbins EG, 2nd, Stollman NH, Bierman P, et al. Pancreatic fungal infections: a case report and review of the literature. *Pancreas* 1996;12:308-312.
40. Ibáñez R, Serrano-Heranz R. Pancreatic infection with *Candida parapsilosis*. *Scand J Infect Dis* 1999;31:415-416.
41. Kull E, Ripault MP, Gautret P, et al. Pancreatic necrosis infection by *Candida parapsilosis* associated with fungemia. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:978-980.
42. Chakrabarti A. Epidemiology of central nervous system mycoses. *Neurol India* 2007;55:191-197.
43. Huttova M, Kralinsky K, Horn J, et al. Prospective study of nosocomial fungal meningitis in children--report of 10 cases. *Scand J Infect Dis* 1998;30:485-487.
44. Truant AL. Commercial Methods for Identification and Susceptibility Testing of Fungi. In: *Manual of Commercial Methods in Clinical Microbiology*. Washington, DC. ASM Press. 2002. 225-248.
45. Asadzadeh M, Ahmad S, Al-Sweih N, et al. Rapid molecular differentiation and genotypic heterogeneity among *Candida parapsilosis* and *Candida orthopsilosis* strains isolated from clinical specimens in Kuwait. *J Med Microbiol* 2009;58:745-752.
46. Borman AM, Linton CJ, Oliver D, et al. Pyrosequencing analysis of 20 nucleotides of internal transcribed spacer 2

- discriminates *Candida parapsilosis*, *Candida metapsilosis*, and *Candida orthopsilosis*. *J Clin Microbiol* 2009;47:2307-2310.
47. Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Rodriguez D, et al. Prevalence and susceptibility profile of *Candida metapsilosis* and *Candida orthopsilosis*: results from population-based surveillance of candidemia in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1506-1509.
 48. Nosek J, Tomaska L, Rycovska A, et al. Mitochondrial telomeres as molecular markers for identification of the opportunistic yeast pathogen *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol* 2002;40:1283-1289.
 49. Sabino R, Sampaio P, Rosado L, et al. New polymorphic microsatellite markers able to distinguish among *Candida parapsilosis sensu stricto* isolates. *J Clin Microbiol* 2010;48:1677-1682.
 50. Tavanti A, Hensgens LA, Mogavero S, et al. Genotypic and phenotypic properties of *Candida parapsilosis sensu strictu* strains isolated from different geographic regions and body sites. *BMC Microbiol* 2010;10:203.
 51. Tavanti A, Hensgens LA, Ghelardi E, et al. Genotyping of *Candida orthopsilosis* clinical isolates by amplification fragment length polymorphism reveals genetic diversity among independent isolates and strain maintenance within patients. *J Clin Microbiol* 2007;45:1455-1462.
 52. Hensgens LA, Tavanti A, Mogavero S, et al. AFLP genotyping of *Candida metapsilosis* clinical isolates: evidence for recombination. *Fungal Genet Biol* 2009;46:750-758.
 53. Khan Z, Mustafa AS, Alam FF. Real-time LightCycler polymerase chain reaction and melting temperature analysis for identification of clinically important *Candida* spp. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42:290-295.
 54. Hays C, Duhamel C, Cattoir V, et al. Rapid and accurate identification of species belonging to the *Candida parapsilosis* complex by real-time PCR and melting curve analysis. *J Med Microbiol* 2010;60:477-480.
 55. Panagoda GJ, Ellepola AN, Samaranyake LP. Adhesion of *Candida parapsilosis* to epithelial and acrylic surfaces correlates with cell surface hydrophobicity. *Mycoses* 2001;44:29-35.
 56. Branchini ML, Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, et al. Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol* 1994;32:452-456.
 57. Kuhn DM, George T, Chandra J, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1773-1780.
 58. Baillie GS, Douglas LJ. Role of dimorphism in the development of *Candida albicans* biofilms. *J Med Microbiol* 1999;48:671-679.
 59. Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, et al. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infect Immun* 2002;70:878-888.
 60. Song JW, Shin JH, Shint DH, et al. Differences in biofilm production by three genotypes of *Candida parapsilosis* from clinical sources. *Med Mycol* 2005;43:657-661.
 61. Lattif AA, Mukherjee PK, Chandra J, et al. Characterization of biofilms formed by *Candida parapsilosis*, *C. metapsilosis*, and *C. orthopsilosis*. *International journal of medical microbiology*. *IJMM* 2010;300:265-270.
 62. Ruchel R, de Bernardis F, Ray TL, et al. *Candida* acid proteinases. *J Med Vet Mycol* 1992;30 Suppl 1:123-132.
 63. Pichova I, Pavlickova L, Dostal J, et al. Secreted aspartic proteases of *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* and *Candida lusitanae*. Inhibition with peptidomimetic inhibitors. *Eur J Biochem* 2001;268:2669-2677.
 64. Dagdeviren M, Cerikcioglu N, Karavus M. Acid proteinase, phospholipase and adherence properties of *Candida parapsilosis* strains isolated from clinical specimens of hospitalised patients. *Mycoses* 2005;48:321-326.
 65. De Bernardis F, Arancia S, Morelli L, et al. Evidence that members of the secretory aspartyl proteinase gene family, in particular SAP2, are virulence factors for *Candida vaginitis*. *J Infect Dis* 1999;179:201-208.
 66. Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:122-143.
 67. Kantarcioglu AS, Yucel A. Phospholipase and protease activities in clinical *Candida* isolates with reference to the sources of strains. *Mycoses* 2002;45:160-165.
 68. Brockerhoff H. Model of interaction of polar lipids, cholesterol, and proteins in biological membranes. *Lipids* 1974;9:645-650.
 69. Schaller M, Borelli C, Korting HC, et al. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses* 2005;48:365-377.
 70. Ge YP, Lu GX, Shen YN, et al. In Vitro Evaluation of Phospholipase, Proteinase, and Esterase Activities of *Candida parapsilosis* and *Candida metapsilosis*. *Mycopathologia* 2011;172:429-438.
 71. Laffey SF, Butler G. Phenotype switching affects biofilm formation by *Candida parapsilosis*. *Microbiology* 2005;151:1073-1081.
 72. Hostetter MK. Adhesins and ligands involved in the interaction of *Candida* spp. with epithelial and endothelial surfaces. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:29-42.
 73. Fidel PL, Jr., Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:80-96.
 74. Enger L, Joly S, Pujol C, et al. Cloning and characterization of a complex DNA fingerprinting probe for *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol* 2001;39:658-669.
 75. Gácsér A, Schafer W, Nosanchuk JS, et al. Virulence of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* in reconstituted human tissue models. *Fungal Genet Biol* 2007;44:1336-1341.
 76. Orsi CF, Colombari B, Blasi E. *Candida metapsilosis* as the least virulent member of the 'C. parapsilosis' complex. *Med Mycol* 2010;48:1024-1033.
 77. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-2029.
 78. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE, Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42:244-251.
 79. Barchiesi F, Spreghini E, Tomassetti S, et al. Caspofungin in combination with amphotericin B against *Candida parapsilosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:941-945.
 80. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3149-3154.
 81. Laverdiere M, Hoban D, Restieri C, et al. In vitro activity of three new triazoles and one echinocandin against *Candida* bloodstream isolates from cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:119-123.
 82. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005;43:5425-5427.

83. Park S, Kelly R, Kahn JN, et al. Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3264-3273.
84. Garcia-Effron G, Katiyar SK, Park S, et al. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida me-tapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2305-2312.
85. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Inhibition of *Candida parapsilosis* mitochondrial respiratory pathways enhances susceptibility to caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:744-747.
86. Salas V, Pastor FJ, Calvo E, et al. Anidulafungin in treatment of experimental invasive infection by *Candida parapsilosis*: in vitro activity, (1-->3)-beta-D-glucan and mannan serum levels, histopathological findings, and in vivo efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4985-4989.