



BROTE DE CANDIDA PARAPSILOSIS EN UN HOSPITAL DE 3ER NIVEL

Carrera de posgrado de especialización en Clínica Médica
Universidad Nacional de Rosario

Alumna: Gianna Elena Bassi

Tutores: Dr. Juan Carlos Pendino. Dra. Mariana Lagrutta

Colaboradores: Hernán Dalmaso¹, María Virginia Podesta¹, Paula Funes¹, Constanza G. Taverna¹, Bárbara Arias², Matías Vivot², Denise De Belder³, María Sol Haim³, Josefina Campos³.

Hospital Provincial del Centenario. Rosario, Santa Fe, Argentina.

Año 2023



CLÍNICA MÉDICA
Hospital Centenario

¹ Centro de Referencia de Micología – CEREMIC – FBIOyF – UNR.

² Departamento Micología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".

³ Unidad Operativa Centro Nacional de Genómica y Bioinformática.

ÍNDICE

Abreviaturas:	2
Introducción	3
Objetivos.....	5
Primario:	5
Secundario:	5
Material y métodos:	6
Diseño del estudio	6
Población.....	6
Recolección de datos	6
Procedimientos y tipo de muestra estudiada	6
ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS:	7
ESTUDIO MOLECULAR:	7
Variables y definiciones.....	8
Definición de variables:	8
Análisis estadístico.....	12
Consideraciones éticas	13
Resultados.....	14
Discusión	19
Bibliografía.....	22

ABREVIATURAS:

UTI: unidad de terapia intensiva.

NPT: nutrición parenteral total.

ARM: asistencia respiratoria mecánica.

CEC: circulación extracorpórea.

BCEC: bomba de circulación extracorpórea.

INTRODUCCIÓN

La candidemia se ha convertido en un problema creciente para los pacientes hospitalizados. Desde las últimas dos décadas se observa un aumento de la incidencia de infecciones fúngicas nosocomiales donde *Candida spp* son mayormente aisladas, considerándose una de las micosis oportunistas más frecuentes en todo el mundo. El término candidemia se refiere al aislamiento de alguna especie de *Candida* en hemocultivos, el cual se considera el *gold-standard* para su diagnóstico, y desde el punto de vista clínico se manifiesta como sepsis o shock séptico en 10 a 40% de los casos.⁽¹⁻³⁾

La epidemiología de la candidemia puede variar según el país/región geográfica y está influenciado por el tipo de paciente estudiado. Es el tercer o cuarto microorganismo más común responsable de las infecciones del torrente sanguíneo en la mayoría de los estudios estadounidenses basados en la unidad de terapia intensiva (UTI) y el número seis a diez en los estudios europeos basados en la población.^(1, 3, 4) La incidencia oscila entre 2,4/100.000 y 15/100.000 personas, según el país y el entorno clínico, y se asocia con una tasa bruta de mortalidad general que oscila entre el 40 y el 60%.⁽⁴⁾ Dentro de las especies de género *Candida*, la aislada con mayor frecuencia es *Candida albicans*, siendo responsable de hasta en un 50% de los casos, lo cual varía según estudios. Sin embargo, en los últimos años se ha visto un incremento de aislamiento de las especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. En países latinoamericanos, *C. albicans* es la especie identificada con mayor frecuencia, seguida de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*.^(1, 3, 5-7)

En Argentina, la epidemiología de esta enfermedad no se basa en datos exactos, ya que no está sujeta a la obligatoriedad de notificación. No obstante, podemos considerar los resultados de estudios multicéntricos disponibles. Rodero y col., registraron a *C. parapsilosis* como la segunda en frecuencia en aislamiento de hemocultivos.⁽⁸⁾ Posteriormente, Córdoba y col., observaron que en aislamiento de *Candida* en hemocultivos la *C. albicans* representó el 38% de los aislados, mientras que las especies no *C. albicans* representaron el 53%, siendo la principal representante la *C. parapsilosis*.⁽⁹⁾ Finalmente, el grupo de Riera y col., realizaron una búsqueda de informes epidemiológicos y determinaron una tasa de incidencia de candidemia de 1,95/100.000 admisiones y 0,24/1000 pacientes hospitalizados, donde *C. albicans* fue la especie más común (52%), seguida de *C. parapsilosis* (30%). En un estudio retrospectivo realizado en nuestra institución, se detectó a *C. parapsilosis* como la segunda especie en frecuencia después de *C. albicans*, en un 28% de los casos.⁽¹⁰⁾

En los últimos 10 años, se observó que la incidencia de *C. parapsilosis* ha aumentado drásticamente. La fungemia causada por la misma puede ocurrir sin colonización previa y con frecuencia se transmite horizontalmente a través de fuentes externas contaminadas, como dispositivos médicos o fluidos, las manos de los trabajadores de la salud, dispositivos protésicos y catéteres. Los casos de brotes de fungemia por *C. parapsilosis* a menudo se originan en fuentes contaminadas utilizadas por múltiples pacientes. Esto se debe gracias a que su patogenia se ve facilitada por una serie de factores de virulencia como la adherencia a las células huésped y la

formación de biofilm, asociado a la secreción de enzimas hidrolíticas, como proteasas, fosfolipasas y lipasas.^(11, 12) Por lo que, ante el aumento de la prevalencia de candidemia por *C. parapsilosis*, es crucial mantener un estado de alerta para prevenir la transmisión horizontal por deficiencias en el manejo de los catéteres y en los procedimientos de control de infecciones.

Conocer los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la candidemia es crucial para poder prevenir esta enfermedad y detectar en forma temprana los pacientes que puedan desarrollarla. Dentro de los factores que contribuyen se encuentran aquellos que incrementan la colonización por *Candida* como el uso de antibiótico de amplio espectro y hospitalizaciones prolongadas; aquellos que producen alteraciones de la integridad de las barreras como la nutrición parenteral total (NPT) y la utilización de catéteres venosos centrales, y finalmente aquellos asociado a la inmunosupresión del paciente como pacientes diabéticos, neutropénicos, tratamiento prolongado con corticoides u otras drogas inmunosupresoras, entre otros.⁽¹³⁾

Otros factores de riesgo estudiados para infecciones invasoras por *Candida*, incluyen insuficiencia renal, ventilación mecánica, pancreatitis, hemodiálisis y cirugías.^(5, 14-16) Con lo que respecta a cirugías cardiovasculares, entran en juego otros factores como la vinculación a bomba de circulación extracorpórea (BCEC), mayor duración de la cirugía en general y requerimiento de monitorización invasiva obligatoria.^(17, 18)

Durante el año 2018 se detectó un número inusualmente elevado de candidemia por *C. parapsilosis* en nuestra institución, pacientes en su mayoría postquirúrgicos cardiovasculares que permanecieron vinculados a BCEC, por lo que se investigó la posibilidad de que se trate de un brote epidemiológico.

OBJETIVOS

PRIMARIO:

- ✓ Determinar la existencia de un brote epidemiológico a *C. parapsilosis* e identificar origen del mismo.

SECUNDARIO:

- ✓ Describir características epidemiológicas y clínicas de los pacientes estudiados.
- ✓ Describir los datos microbiológicos y el análisis molecular de las muestras de *C. parapsilosis* identificadas.
- ✓ Describir la frecuencia y proporción de *C. parapsilosis* en los últimos 7 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo observacional descriptivo de corte transversal en un hospital de tercer nivel de complejidad.

POBLACIÓN

Se incluyeron consecutivamente a todos los pacientes de ambos sexos con aislamiento de *Candida* en uno o más hemocultivos que cursaron internación en el Hospital Provincial Centenario, hospital de tercer nivel de atención de la ciudad de Rosario, Santa Fe, entre las fechas 01/11/2017 y 31/10/2018. Además, se evalúan la frecuencia y proporción de *C. parapsilosis* en los últimos 7 años.

Criterios de inclusión:

- Ambos sexos, mayores de 16 años, que presentaron candidemia durante las fechas 01/11/2017 y 31/10/2018.

Criterios de exclusión:

- Datos insuficientes.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se incorporaron según la información inicial obtenida de la base de datos del Centro de Referencia de Micología (CEREMIC), Facultad de Ciencias de Bioquímicas y Farmacéuticas (FBIOyF) - UNR, de la base de datos de epicrisis del Servicio de Clínica Médica y del registro de estadística del hospital. Luego se realizó la revisión completa de historias clínicas suministradas por el archivo central del hospital de los pacientes con aislamiento de *C. parapsilosis* en hemocultivos entre las fechas 01/11/2017 y 31/10/2018.

PROCEDIMIENTOS Y TIPO DE MUESTRA ESTUDIADA

Se tomaron dos muestras de hemocultivos por paciente. A cuatro de los pacientes se tomó muestra de punta de catéter y en dos casos se tomó muestra de retrohemocultivo. En uno de los casos se tomó muestra de fluido del reservorio venoso de la BCEC. Se realizó además cultivo de las superficies de quirófano y de la BCEC a través de hisopado de las mismas.

Los hemocultivos y retrohemocultivo, junto con el cultivo de la BCEC, se recolectaron en frascos con medio de cultivo enriquecido aeróbico para procesar directamente en el Hemocultivador automatizado (BACTEC™ 9050), entre 8 a 10 ml por muestra.

El cultivo de BCEC se tomó finalizando la cirugía cardiovascular del paciente número 10, de manera estéril, a nivel del reservorio venoso de la bomba.

La manipulación de muestras se realizó siempre bajo cabina de seguridad biológica. Cuando el hemocultivador disparó la alarma de positivo, se realizó un repique en los mismos medios utilizados para el método manual, y se incubó hasta obtener desarrollo del microorganismo.

Para realizar los cultivos de catéteres intravasculares, después de retirar los mismos, se procedió a cortar aproximadamente 5 cm del extremo distal, y la sección cortada se colocó en un recipiente estéril que contenía solución fisiológica. Posteriormente, se recogieron 1 ml de solución fisiológica junto con la sección de catéter en un tubo estéril. Este tubo se agitó vigorosamente en un agitador tipo vórtex durante 2-3 minutos para asegurar una mezcla homogénea. Finalmente, se centrifugó la muestra y se sembró el sedimento resultante en medio de cultivo

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS:

La identificación de las levaduras se realizó inicialmente en el CEREMIC-FBIOyF - UNR, se utilizó CHROMagar Candida™ que permiten detectar una posible mezcla de levaduras en una misma muestra y realizar una identificación presuntiva de algunas especies de levaduras de acuerdo a los colores de las colonias. Una vez aislada la levadura, se utilizó VITEK 2 (BioMérieux) como prueba de identificación, y la técnica de MALDI-TOF MS utilizando el equipo Microflex LT (Bruker-Daltonics).

En cuanto a la susceptibilidad antifúngica se definió a través de difusión en agar con disco, método de microdilución en caldo según E.DEF 7.1 y E.DEF 9.3 de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y por microdilución en caldo en el equipo VITEK 2.0 (BioMérieux).

Los cultivos se enviaron al Centro de Referencia Nacional en Micología Medica, el Departamento Micología del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán” para confirmación de su identificación y estudios moleculares. Los cultivos fueron reaislados en CHROMagar Candida™ para confirmación de su viabilidad y pureza. La identificación se realizó por las técnicas convencionales de identificación de levaduras (incluyendo micromorfología, macromorfología, crecimiento a 37 °C y prueba de ureasa), y por la técnica de MALDI-TOF MS utilizando el equipo Microflex LT (Bruker Daltonics).

ESTUDIO MOLECULAR:

Se obtuvo el ADN genómico utilizando el kit comercial DNeasy ultraclean microbial kit (Qiagen, Germany) siguiendo las instrucciones del fabricante. La preparación de las bibliotecas se realizó con el kit CovidSeq de Illumina, y las mismas se secuenciaron en la plataforma Illumina NovaSeq 6000. El control de calidad de las lecturas se realizó con los softwares FastQC v0.11.5 y Kraken v2.1.2. El análisis de las secuencias fue realizado utilizando la herramienta MycoSNP v1.5. Muy brevemente, se alinearon las secuencias contra el genoma de referencia de *Candida parapsilosis* CDC317 y se seleccionaron los SNPs informativos para luego realizar un análisis filogenético de los aislados.

VARIABLES UTILIZADAS Y DEFINICIONES

- Características demográficas:
 - Edad: en años, según registro de historia clínica
 - Sexo: femenino/masculino.
- Antecedentes: comorbilidades previamente diagnosticadas establecidas según lo recabado en la historia clínica de cada paciente, se evaluarán aquellas pertenecientes al índice de Charlson ^(19, 20). Se presentó particular interés en los antecedentes de diabetes y neutropenia como factores de riesgo para candidemia.
- Fechas de ingreso y egreso, a la institución y a salas de cuidados intensivos.
- Motivo de internación: se diferenciará aquellos pacientes que ingresaron por motivo quirúrgico de los que ingresaron por otro motivo no quirúrgico.
- Factores clásicamente descriptos como predisponentes para candidemia como: antifúngicos, antibioticoterapia, corticoides, inmunosupresores, catéteres (venosos centrales, arteriales y de Swan-Ganz), NPT, diálisis, cirugías, tipo de cirugías, pancreatitis, Asistencia respiratoria mecánica (ARM), vinculación a Bcec y por cuanto tiempo, sonda vesical, SNG y drenajes. ^(4, 21-25)
- Características microbiológicas: sensibilidad a antifúngico.
- Características genómicas.
- Tratamiento realizado para la candidemia, si requirió o no de ajuste y por qué.
- Como parámetros evolutivos se incluirán hasta el final del estudio: mortalidad, causa de muerte según registro en historia clínica, días totales de internación, hemocultivos positivos persistentes (candidemia persistente). Se considerará el día final de estudio a los 20 días posterior a la suspensión de antimicótico o alta.
- Fecha de recolección del primer hemocultivo positivo.
- Tipo de cultivo tomado: hemocultivo, retrohemocultivo, punta de catéter, cultivo de Bcec.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Definición de caso:

- Candidemia: aislamiento de alguna especie del género *Cándida* en uno o más hemocultivos. ⁽²⁶⁾

Definición de variables:

- Índice de Charlson: método para predecir la mortalidad clasificando o ponderando las siguientes comorbilidades^(19, 20):
 - Infarto de miocardio (1 punto): antecedente registrado en historia clínica.
 - Insuficiencia cardíaca (1 punto): antecedente registrado en historia clínica.
 - Enfermedad vascular periférica (1 punto): antecedente registrado en historia clínica, o presentar antecedente registrado de claudicación intermitente o bypass anterior por insuficiencia arterial crónica, antecedentes de gangrena o insuficiencia arterial aguda, o aneurisma torácico o abdominal no tratado (≥ 6 cm)
 - Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (1 punto): antecedente registrado en historia clínica.
 - Demencia (1 punto): antecedente registrado en historia clínica.
 - EPOC (1 punto): antecedente registrado en historia clínica.
 - Enfermedad del tejido conectivo (1 punto): antecedente registrado en historia clínica de artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, polimiositis y dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo.
 - Úlcera péptica (1 punto): cualquier historial de tratamiento para la enfermedad de la úlcera o historial de sangrado de la úlcera.
 - Enfermedad hepática: antecedente registrado en historia clínica.
 - Leve (1 punto): hepatitis crónica o cirrosis sin hipertensión portal.
 - Moderada a severa (3 puntos): considerando como grave a paciente con cirrosis e hipertensión portal con antecedentes de hemorragia por vórices, y moderada como paciente con cirrosis e hipertensión portal, pero sin antecedentes de hemorragia por vórices.
 - Diabetes: antecedente registrado en historia clínica.
 - Sin complicaciones (1 punto).
 - Con daño de órgano blanco (2 puntos).
 - Hemiplejía (2 puntos): antecedente registrado en historia clínica.
 - Enfermedad renal crónica moderada a grave (2 puntos): considerando a grave como paciente en diálisis o estado posterior al trasplante de riñón, y a moderada como creatinina >3 mg/dl.
 - Tumor sólido: antecedente registrado en historia clínica.
 - Localizado (2 puntos)
 - Metastásico (6 puntos)
 - Leucemia (2 puntos): antecedente registrado en historia clínica.

- Linfoma (2 puntos): antecedente registrado en historia clínica.
- SIDA (6 puntos): antecedente registrado en historia clínica de SIDA o de enfermedad por HIV con enfermedad oportunista.
- Más 1 punto por cada década de 50 años y más, máximo 4 puntos.
 - 50-59 (1 punto)
 - 60-69 (2 puntos)
 - 70-79 (3 puntos)
 - ≥ 80 (4 puntos)

La predicción de mortalidad en seguimientos a 3 años es de 12% para pacientes con score igual a 0, de 26% para pacientes con score entre 1 y 2, de 52% para pacientes con score entre 3 y 4 de 85% para pacientes con score igual o mayor a 5.

- Motivo de ingreso quirúrgico: aquellos para cuyo motivo de ingreso fue una cirugía programada o de urgencia.
- Motivo de ingreso no quirúrgico: pacientes que fueron ingresados por cualquier otro motivo.
- Diabetes Mellitus: antecedente según registro en historia clínica.
- Neutropenia severa: antecedente según registro en historia clínica, considerando aquellas con recuento absoluto de neutrófilos menor a 500/ml.⁽²⁷⁾
- Diálisis: tratamiento de sustitución de la función renal realizada por medio del sistema vascular (hemodiálisis) o cavidad peritoneal (diálisis peritoneal), obteniendo antecedente según registro de historia clínica.
- ARM: vinculación a ventilación mecánica según registro en historia clínica por más de 24 hs.
- Exposición previa a antifúngicos: dentro de los 30 días previos al diagnóstico de candidemia y por más de 48 hs.⁽²⁸⁾
- Antibióticos sistémicos: se tomarán en cuenta todos aquellos antibióticos que se realizaron por vía endovenosa dentro de los 30 días previos al diagnóstico de candidemia. ^(14, 29)
- Corticoides: utilización de prednisona $>7,5$ mg/día o equivalentes por más de 15 días, previo al diagnóstico de candidemia
- Drogas Inmunosupresoras: toda aquella droga, excluyendo corticoides, que produzca inmunosupresión.
- Catéteres venoso central: deben estar presentes durante al menos 48 horas antes de los hemocultivos positivos para ser considerado.⁽²⁹⁾

- NPT: administración intravenosa de nutrición fuera del tracto gastrointestinal. Debe estar presentes durante al menos 48 horas antes de los hemocultivos positivos para ser considerado.
- Cirugías: se tomará en cuenta intervenciones quirúrgicas tanto laparoscópicas como a cielo abierto, con apertura de cavidad abdominal, tórax y cráneo, realizadas durante la internación previo al inicio del cuadro o hasta 30 días antes^(29, 30). En caso de ser cirugía cardiovascular, se aclarará el motivo de la misma.
- Pancreatitis: diagnóstico asentado en historia clínica, y hasta siete días antes del ingreso⁽²⁹⁾
- Circulación extracorpórea: procedimiento por el cual se deriva la circulación del paciente hacia un sistema externo que permite oxigenar y dar flujo sanguíneo al organismo mientras el corazón y los pulmones no cumplen sus funciones habituales.⁽³¹⁾ Se tomará en cuenta el tiempo de conexión en minutos según lo registrado en historia clínica.
- Sonda vesical: presencia o no del mismo durante la internación, previo al diagnóstico de candidemia, según registro en historia clínica.
- Traqueostomía: presencia o no de la misma durante la internación, previos al diagnóstico de candidemia, según registro en historia clínica.
- Sonda nasogástrica: presencia o no del mismo durante la internación, previos al diagnóstico de candidemia, según registro en historia clínica.
- Tubos de drenajes: presencia o no de drenajes pleurales, pericárdicos y/o abdominales durante la internación, previos al diagnóstico de candidemia, según registro en historia clínica.
- Catéter arterial: presencia o no del mismo durante la internación, previos al diagnóstico de candidemia, según registro en historia clínica.
- Catéter de Swan-Ganz: presencia o no del mismo durante la internación, previos al diagnóstico de candidemia, según registro en historia clínica.
- Sala de cuidados intensivos: UTI o Recuperación cardiovascular, aclarando en cada uno de los casos.
- Candidemia persistente: hemocultivos positivos tomados después de ≥ 5 días de los primeros, arrojando la misma especie de *Cándida* en pacientes que recibían tratamiento antifúngico.⁽³²⁾

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

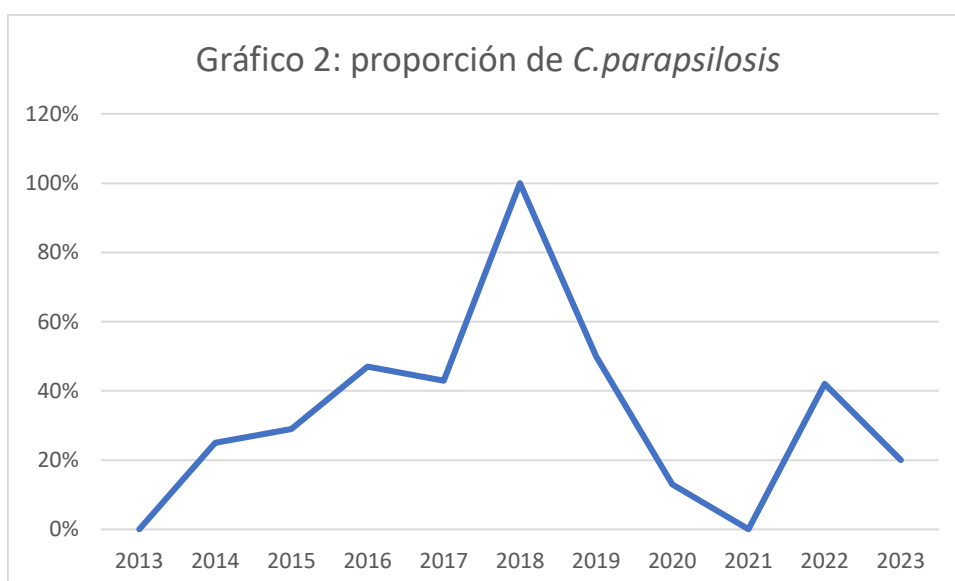
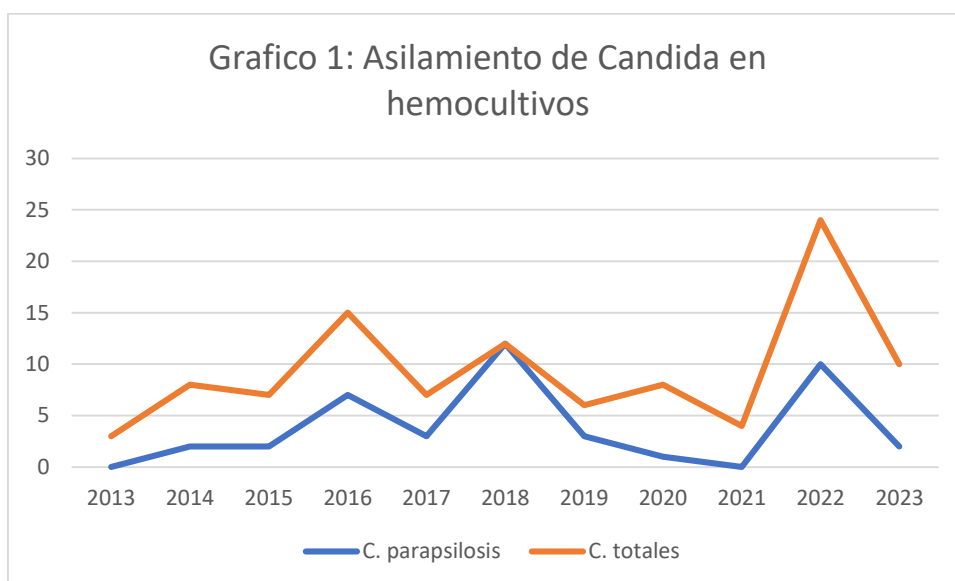
El análisis de datos se realizó con el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 25. Los gráficos y tablas fueron realizados con este programa y con Microsoft® Office® LTSC Profesional Plus 2021. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas. Las variables cuantitativas fueron expresadas en mediana y rango intercuartilo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La confidencialidad de los datos de los pacientes fue salvaguardada en todo momento. En ningún caso tuvieron acceso a los datos personal no autorizado para tal fin, y no fueron revelados ninguna información que sea susceptible de permitir la identificación de los pacientes. Por tratarse de un trabajo observacional y retrospectivo, no se obtuvo consentimiento informado de los participantes.

RESULTADOS

En los gráficos 1 y 2 podemos observar la frecuencia y proporción de *C. parapsilosis* en los últimos 7 años.

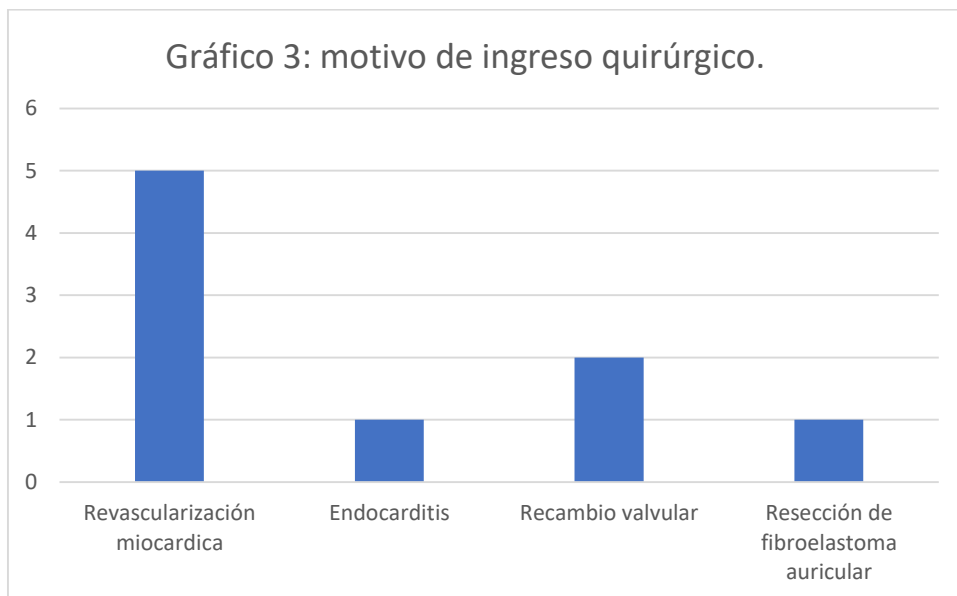


En el periodo comprendido entre el 01 de noviembre de 2017 y el 31 de octubre de 2018 se identificaron un total de 12 pacientes con hemocultivos positivos a *Candida*, en donde todas ellas se caracterizaron por ser *C. parapsilosis*.

En cuanto a las características de los pacientes, la mediana de edad fue de 53 años (RIC 39-59) con un mínimo de 24 años y un máximo de 65 años. Con respecto al sexo, se encontraron 4 pacientes de sexo femenino y 8 pacientes de sexo masculino.

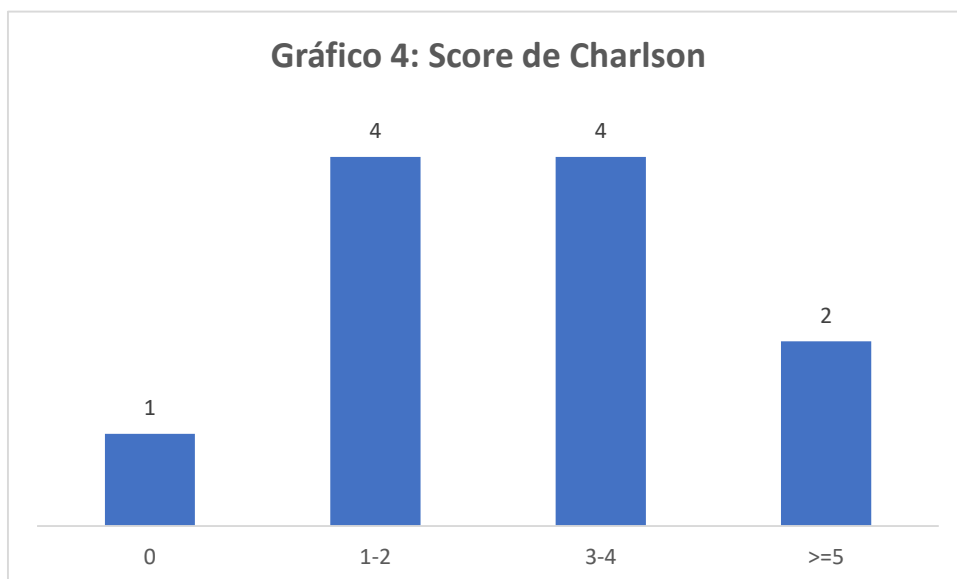
En cuanto a la procedencia, 10 de los pacientes provenían de la comunidad previo a su internación, un paciente fue derivado de otra institución y un paciente se consideró relacionado a los cuidados de la salud por encontrarse en hemodiálisis trisemanal.

Dentro de los motivos de ingreso, 9 pacientes ingresaron por motivo quirúrgico, de los cuales todas las cirugías se relacionaban a procedimientos cardiovasculares programados. En el gráfico 3 se enumeran y describen la frecuencia de las mismas.



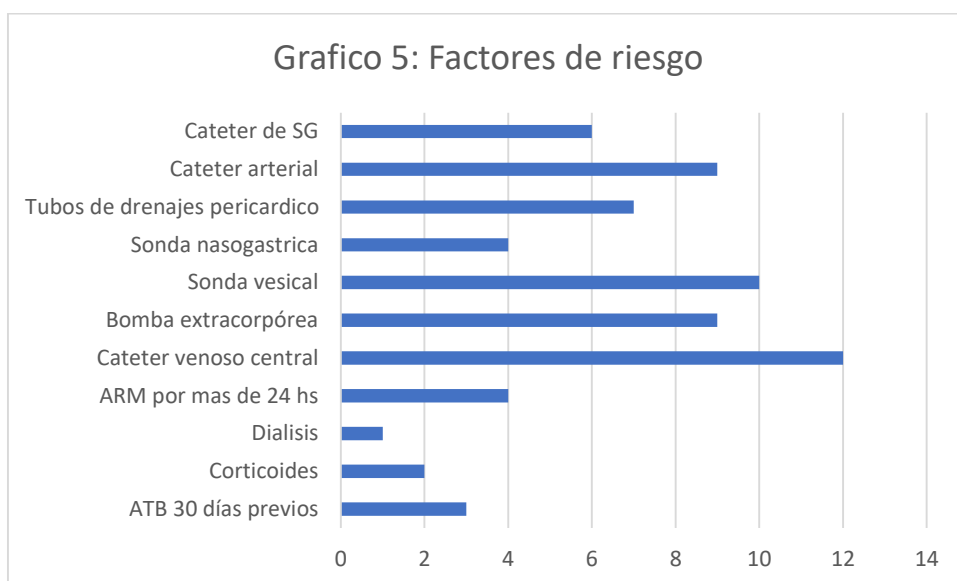
Estos mismos 9 pacientes cursaron internación previa al diagnóstico de candidemia en unidad de recuperación cardiovascular, mientras que los 3 restantes cursaron internación en UTI.

Se realizó el score de Charlson a 11 pacientes, donde se observó lo siguiente (Gráfico 4):



En relación a los factores de riesgo clásicamente descritos para candidemia, ningún paciente presentó el antecedente de neutropenia, NPT, drogas inmunosupresoras, pancreatitis ni colecciones abdominales.

Los factores restantes se describen con frecuencia absoluta en el grafico 5.



A destacar, observamos que los doce pacientes tuvieron catéteres venosos centrales previo al diagnóstico de candidemia, 10 de ellos tuvieron, además, sonda vesical y 9 de ellos estuvieron vinculados a BCEC. La mediana de tiempo de conexión en minutos fue de 91', siendo el mínimo tiempo de conexión de 29' y el máximo de 120'.

Con lo que respecta a los días totales de internación, la mediana fue de 28 con rango intercuartilo de 23 a 35, y en relación a los días de internación previos al diagnóstico de candidemia (toma de primer hemocultivo), la mediana fue de 6,5 días, con una internación mínima de 3 días y una máxima de 37.

De los 9 pacientes sometidos a cirugía, 8 fueron diagnosticados dentro de la primera semana de la misma, con una mediana de 6 días entre cirugía y toma de primer hemocultivo.

A todos los pacientes se les tomó par de hemocultivos, siendo las 24 muestras positivas para *C. parapsilosis*. En 4 casos se cultivó la punta de catéter, donde en solo dos se evidenció crecimiento de levaduras. A 2 pacientes se realizó retrohemocultivo, siendo en un solo caso positivo para *C. parapsilosis*. El hemocultivo del fluido del reservorio venoso de la BCEC fue positivo para *C. parapsilosis*. Los cultivos de hisopado de las superficies de quirófano y de la BCEC fueron negativos.

Con respecto a las sensibilidades, se obtuvo el dato solo en 7 pacientes, siendo en todos los casos *Candida parapsilosis* multisensible. (Ver TABLA 1)

TABLA 1

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD

	N	Sensible
Fluconazol	7	100%
Anfotericina	7	100%
Voriconazol	7	100%
Caspofungina	7	100%
Micafungina	7	100%

En cuanto a los antifúngicos utilizados, en 11 pacientes se completó tratamiento con fluconazol, y en uno de los casos se utilizó caspofungina, todos los pacientes realizaron 14 días de tratamiento, posterior al primer hemocultivo negativo. Solo uno de los casos requirió ajuste de antifúngico desescalando de anfotericina a fluconazol. Ningún paciente presentó candidemia persistente.

Finalmente, en relación a la condición de egreso, 8 pacientes fueron dados de alta, el paciente derivado de otra institución, retorno a la misma, y tres pacientes fallecieron, siendo aquellos que cursaron su internación en UTI. Dentro de las causas de muerte registradas por historia clínica, los tres casos fueron secundario a shock séptico

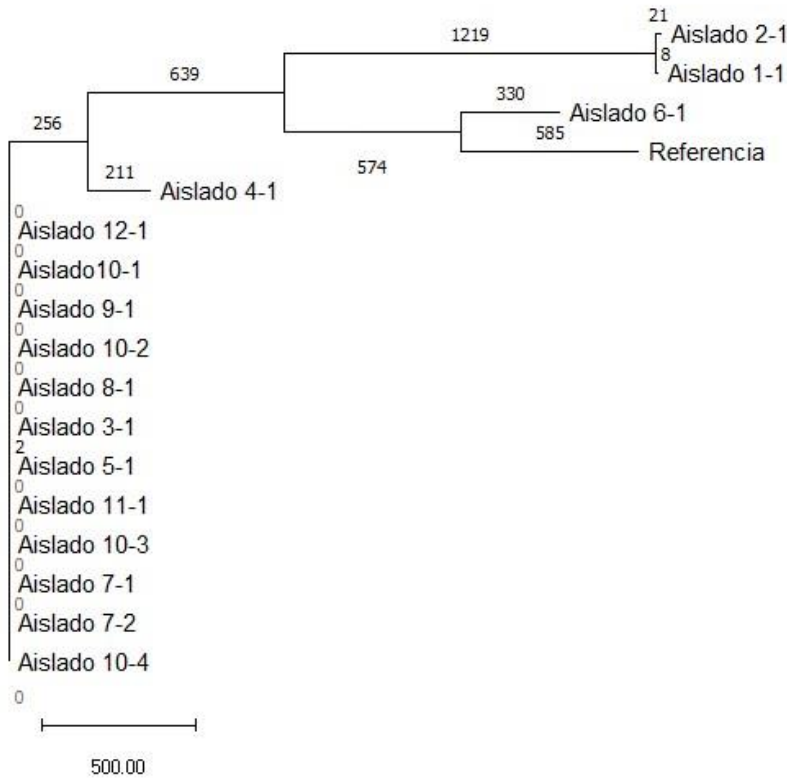
RESULTADOS ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS:

Se enviaron al Departamento Micología del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán” un total de 16 muestras obtenidas de los 12 pacientes estudiados. Las muestras remitidas fueron reaisladas en CHROMagar Candida y en algunas muestras se observaron 2 tipos de colonias, unas de color crema y otras de color rosa; por lo que se obtuvieron un total de 24 aislados. Todos los aislados fueron identificados como *Candida parapsilosis* por las técnicas convencionales de identificación de levaduras y por la técnica de MALDI-TOF MS utilizando el equipo Microflex LT (Bruker Daltonics). Todos los aislados fueron conservados en la colección de cultivos del Departamento Micología del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”.

RESULTADOS ESTUDIO MOLECULAR:

Se realizó el estudio molecular de 16 aislados representativos de los 12 pacientes. Se obtuvo el ADN genómico. La preparación de las bibliotecas se realizó con el kit CovidSeq de Illumina, y las mismas se secuenciaron en la plataforma Illumina NovaSeq 6000 obteniendo lecturas pareadas de 150 pb. El análisis de las secuencias fue realizado utilizando la herramienta MycoSNP v1.5. La Figura 1 a continuación muestra el árbol filogenético obtenido (en las ramas se observa el número de SNPs de diferencia):

FIGURA 1: ARBOL FILOGENÉTICO DE LOS AISLADOS ESTUDIADOS. En las ramas del árbol se observa el número de diferencias de SNPs.



Doce aislados obtenidos de 8 pacientes a los que se les realizó cirugía cardiovascular, con utilización de conexión a BCEC, agruparon juntos con una diferencia de SNPs entre ellos de 0-2. No se observaron diferencias entre los aislados de la misma muestra y distinto color en el medio CHROMagar Candida. Tampoco se observaron diferencias entre los aislados del paciente 10 obtenidos de hemocultivo y los obtenidos de sangre proveniente de la BCEC. La diferencia mínima de SNPs entre este grupo y los demás 4 aislados estudiados fue de 467.

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo observacional de corte transversal, abordamos la sospecha de un brote epidemiológico de candidemia causada por *Candida parapsilosis*. Durante el transcurso de un año, analizamos un total de 12 casos de pacientes con candidemia, y resulta destacable que en todos los cultivos se identificó la presencia de *C. parapsilosis*. Este hallazgo llamó nuestra atención, dado el incremento en el número de casos asociados a esta especie en comparación con años anteriores. Es importante, también, destacar que la identificación de *C. parapsilosis* como la causa predominante de candidemia en este estudio contrasta con las tendencias nacionales e internacionales, donde *Candida albicans* suele ser la principal responsable. (4, 10, 33, 34)

El análisis de las características epidemiológicas de los pacientes estudiados reveló que, en su mayoría, los pacientes eran de sexo masculino, con una mediana de edad de 53 años, inferior a la mediana informada en estudios internacionales (4, 16, 33-35)

Un total de 9 pacientes fueron admitidos para cirugía programada cardiovascular, continuando su internación en unidad de recuperación cardiovascular. De estos pacientes, 8 provenían de la comunidad, mientras que uno había estado previamente hospitalizado en otra institución. Por otro lado, 3 pacientes ingresaron directamente a la unidad de cuidados intensivos por causas no quirúrgicas, de los cuales 2 provenían de la comunidad y uno estaba relacionado con cuidados de salud debido a su tratamiento de hemodiálisis.

Al evaluar las comorbilidades mediante el Score de Charlson, solo dos pacientes presentaban un score igual o mayor a 5.

En relación a los factores de riesgo para candidemia (4, 18, 21, 23, 26, 36, 37), se destacó la presencia de catéteres venosos centrales previos al diagnóstico en todos los pacientes estudiados, así como de sonda vesical en 10 de los 12 pacientes. Este dato adquiere relevancia al considerar la posible conexión con un brote de *C. parapsilosis*, ya que este microorganismo tiene la capacidad de adherirse a manos de trabajadores y superficies mediante la formación de biofilm (11).

Cabe resaltar que un alto número de pacientes afectados, concretamente 9 de los 12 pacientes, contaba con antecedentes de cirugía cardiovascular, y todos ellos requirieron conexión a BCEC. Estos datos epidemiológicos nos llevaron a tomar la decisión de realizar cultivos de quirófano y de la BCEC, en primera instancia de su superficie y frente a la negatividad de los mismos se procedió a la toma de cultivo de los fluidos durante su conexión. Al momento que el cultivo de fluido de la BCEC presentó crecimiento de levaduras, se implementaron de inmediato las medidas necesarias para aislar, desinfectar y esterilizar el equipo. Reforzando así la sospecha de brote, considerando a la BCEC como fuente posible de contaminación.

El tiempo de conexión a la BCEC varió según cada cirugía, oscilando entre un mínimo de 29 minutos y un máximo de 120 minutos. Aunque Michalopoulos y col. identificaron un tiempo de

conexión a circulación extracorpórea (CEC) superior a 120 minutos como un predictor independiente de candidemia ⁽³⁸⁾, estudios posteriores no encontraron una asociación clara entre la CEC prolongada y el desarrollo de candidemia.^(18, 39)

En relación a los días de internación previos al diagnóstico de candidemia, la mediana fue de 6.5 días (RIC 5.75 - 18), inferior a lo informado en un estudio multicéntrico internacional y prospectivo de Poissy y col ⁽⁴⁾, en donde la mediana fue de 16 días (RIC 5-27). Notablemente, de los 9 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, 8 presentaron hemocultivos positivos a *C. parapsilosis* dentro de los 7 días desde la cirugía.

En cuanto a la inicial sospecha de candidemia asociada a catéter, es importante resaltar que solo dos de los cuatro cultivos de punta de catéter y solo uno de los dos retrohemocultivos resultaron positivos para *C. parapsilosis*.

Otro dato a destacar es que ninguno de los cultivos aislados presentó resistencia antifúngica ni evolucionó con hemocultivos persistentes.

Finalmente, al analizar los estudios microbiológicos realizados en el Departamento Micología del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán” y moleculares realizados por la Unidad Operativa Centro Nacional de Genómica y Bioinformática, se observó que los aislados obtenidos de 8 pacientes a los que se les realizó cirugía cardiovascular con conexión a BCEC, agruparon juntos con una diferencia de SNPs mínima, destacando que, dentro de este grupo se encuentra además el cultivo del fluido proveniente del reservorio venoso de la BCEC. Estos resultados indican una alta relación clonal y sugieren una misma cadena de transmisión, considerando a la BCEC como posible fuente en común.

En conclusión, la confirmación de que estábamos tratando con un brote epidemiológico se basó en varios factores. En primer lugar, el aumento en el número de infecciones por *C. parapsilosis* fue un indicador inicial, sumado a que la mayoría de los pacientes presentaban antecedente de cirugía cardiovascular. En segundo lugar, el hecho de que los cultivos del líquido de la BCEC resultaran positivos para *C. parapsilosis* fortaleció nuestra sospecha de una fuente común. Sumado a esto, el análisis molecular de las cepas aisladas de la mayoría de los pacientes sometidos a la BCEC en la misma institución durante el mismo período de tiempo demostró una alta relación clonal, lo que sugiere un origen común y proporciona una confirmación concluyente desde una perspectiva molecular. Estos resultados no solo respaldaron nuestra sospecha inicial del brote, sino que también identificaron la fuente probable. Separadamente, se observó que los cultivos obtenidos de pacientes internados en la misma institución dentro del mismo lapso de tiempo, pero que no estuvieron sometidos a BCEC, era diferentes molecularmente, lo que indica que no estaban relacionados con el brote.

CONCLUSIÓN

En resumen, este estudio no solo proporciona información valiosa sobre la epidemiología de la candidemia por *C. parapsilosis* en un entorno hospitalario específico, sino que también se suma a un cuerpo de evidencia que destaca la importancia de una vigilancia continua y un control riguroso de las infecciones nosocomiales en pacientes en riesgo. La identificación de factores de riesgo específicos y la confirmación de un brote epidemiológico por métodos moleculares proporcionan información crucial que puede guiar la implementación de medidas de control más efectivas y, en última instancia, mejorar la atención y seguridad de los pacientes en entornos hospitalarios. Además, estos hallazgos se encuentran en consonancia con investigaciones previas que han observado tendencias similares en la epidemiología de las infecciones por candida y refuerzan la necesidad de una vigilancia constante en el campo de las infecciones fúngicas hospitalarias. Asimismo, se resalta la importancia del estudio molecular para una correcta determinación de las cadenas de transmisión y el origen del brote, especialmente en especies comunes donde los casos basales de infecciones pueden confundirse con los casos asociados al brote.

BIBLIOGRAFÍA

1. CICSATI. Manejo de las Infecciones por Organismos Multirresistentes. *Infectología Crítica A Distancia*. 2009.
2. Cervera C. Candidemia and invasive candidiasis in the adult: clinical forms and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(8):483-91.
3. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1225-38.
4. Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care*. 2020;24(1):109.
5. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Wolff M. Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(4):524-39.
6. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Ruiz-Perez De Piappon M, Garcia-Cabrera E. [Invasive fungal infection in critically ill patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(6):338-43.
7. Siri L, Legarraga P, Garcia P, Gonzalez T, Rabagliati R. Clinical and epidemiological changes of candidemia among adult patients from 2000 to 2013. *Rev Chilena Infectol*. 2017;34(1):19-26.
8. RODERO L, DAVEL G, SORIA M, VIVOT W, CÓRDOBA S, SAPORITI A, et al. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la República Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*. 2005;37:189-95.
9. CÓRDOBA S, VIVOT W, BOSCO-BORGEAT ME, TAVERNA C, SZUSZ W, MURISENGO O, et al. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*. 2011;43:176-85.
10. Madoery R, Lagrutta M, Parodi R. INFECCIONES INVASIVAS POR CANDIDA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: Análisis retrospectivo de casos de candidemia y candidiasis de tejidos profundos: Universidad Nacional de Rosario. Facultad de Ciencias Médicas. ; 2023.
11. Trofa D, Gacser A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):606-25.
12. Pannanusorn S, Ramirez-Zavala B, Lunsdorf H, Agerberth B, Morschhauser J, Romling U. Characterization of biofilm formation and the role of BCR1 in clinical isolates of *Candida parapsilosis*. *Eukaryot Cell*. 2014;13(4):438-51.
13. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(7):1993-8.
14. Ortiz Ruiz G, Osorio J, Valderrama S, Alvarez D, Elias Diaz R, Calderon J, et al. Risk factors for candidemia in non-neutropenic critical patients in Colombia. *Med Intensiva*. 2016;40(3):139-44.
15. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive Fungal Infections in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):475-87.

16. da Silva RB, Neves RP, Hinrichsen SL, de Lima-Neto RG. Candidemia in a public hospital in Northeastern Brazil: Epidemiological features and risk factors in critically ill patients. *Rev Iberoam Micol.* 2019;36(4):181-5.
17. Forstner C, Lassnigg A, Tobudic S, Schiferer A, Fischer H, Graninger W, et al. A prospective analysis of invasive candidiasis following cardiac surgery: severity markers are predictive. *J Infect.* 2013;66(6):528-35.
18. Giacobbe DR, Salsano A, Del Puente F, Miette A, Vena A, Corcione S, et al. Risk Factors for Candidemia After Open Heart Surgery: Results From a Multicenter Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(8):ofaa233.
19. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676-82.
20. Mary E. Charlson PP, Kathy L. Ales, C. Ronald MacKenzie. A new method of classify prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(3):373-83.
21. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(4):271-6.
22. Ostrosky-Zeichner L. Clinical prediction rules for invasive candidiasis in the ICU: ready for prime time? *Crit Care.* 2011;15(5):189.
23. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses.* 2011;54(1):46-51.
24. Gaspar GG, Meneguetti MG, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, Martinez R. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(1):77-82.
25. Zaragoza R, Ramirez P, Borges M, Peman J. Update on invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill adult patients. *Rev Iberoam Micol.* 2016;33(3):145-51.
26. Atamna A, Eliakim-Raz N, Mohana J, Ben-Zvi H, Sorek N, Shochat T, et al. Predicting candidemia in the internal medicine wards: a comparison with gram-negative bacteremia-a retrospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;95(1):80-3.
27. Flores MG. Diagnóstico de citopenias. Algoritmo de estudio. SIMPOSIO CONJUNTO EHA-SAH: PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA BENIGNA. 2017;21:250-78.
28. Cuervo G, Puig-Asensio M, Garcia-Vidal C, Fernandez-Ruiz M, Peman J, Nucci M, et al. A simple prediction score for estimating the risk of candidaemia caused by fluconazole non-susceptible strains. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(7):684 e1-9.
29. Guillamet CV, Vazquez R, Micek ST, Ursu O, Kollef M. Development and validation of a clinical prediction rule for candidemia in hospitalized patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2015;30(4):715-20.
30. Orsetti E, Brescini L, Mazzanti S, Trave F, Morroni G, Masucci A, et al. Characterisation of candidemia in patients with recent surgery: A 7-year experience. *Mycoses.* 2019;62(11):1056-63.
31. RUBIO M. CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA. CONCEPTOS BASICOS. REVISTA CONAREC. 2014;30:146-50.

32. Agnelli C, Valerio M, Bouza E, Vena A, Guinea J, Del Carmen Martinez-Jimenez M, et al. Persistent Candidemia in adults: underlying causes and clinical significance in the antifungal stewardship era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):607-14.
33. Riera F, Medeot M, Sartori L, Bergallo C, Minoli J, Vilchez V, et al. EPIDEMIOLOGIA DE CANDIDEMIA EN CORDOBA REPUBLICA ARGENTINA. ESTUDIO DE VIGILANCIA DE CINCO INSTITUCIONES. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas*. 2014;71(2):89-93.
34. Tiraboschi IN, Pozzi NC, Farías L, García S, Fernández NB. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. *Rev Chilena Infectol*. 2017;34(5):431-40.
35. Chapman B, Slavin M, Marriott D, Halliday C, Kidd S, Arthur I, et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(4):1103-8.
36. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1624-33.
37. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612-8.
38. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest*. 2003;124(6):2244-55.
39. Pasero D, De Rosa FG, Rana NK, Fossati L, Davi A, Rinaldi M, et al. Candidemia after cardiac surgery in the intensive care unit: an observational study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(3):374-8.