

Candida parapsilosis resistente a azoles en Unidades de Críticos

Azole-resistant *Candida parapsilosis* in Critical Care Units

Nerea Antona-Urieta^{1*} , Jose L. Barrios-Andrés¹ , Iratxe Seijas-Betolaza¹ , Juan Higuera-Lucas¹ ,
Victoria Boado-Varela¹ , Elena López-Peralta² , Laura Alcázar-Fuoli^{2,3} , Oscar Zaragoza-Hernández^{2,3} ,
Leyre M. López-Soria¹ 

¹Hospital Universitario Cruces, Bilbao, España

²Laboratorio de Referencia e Investigación en Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, España

³Centro de Investigación Biomédica en Red CIBERINFEC (CB21/13/00105), ISCIII, Madrid, España

Recibido: 16 diciembre 2024

Aceptado: 12 marzo 2025

Publicado: 24 marzo 2025

*Correspondencia: Nerea Antona-Urieta. nerea.antonaurieta@osakidetza.eus

Estimado Editor,

Candida parapsilosis es una de las principales causas de candidiasis invasiva, particularmente en el Sur de Europa y especialmente en España [1,2]. La incidencia de candidemia por *C. parapsilosis* ha aumentado considerablemente en las últimas décadas [3,4] y en nuestro país pueden suponer más del 25% de todas las candidemias [5]. En los últimos tiempos se ha observado un aumento de resistencia a azoles en esta especie [4,6], describiéndose casos en países como España, Italia, Turquía o Brasil [3,7]. El estudio "CANDIMAD" [2] mostró que la resistencia global a lo largo de 3 años (2019-21) al fluconazol en *C. parapsilosis* fue del 13,6%. Sin embargo, la progresión de este problema, inicialmente gradual (3,8% en 2019, 5,7% en 2020), experimentó un drástico incremento hasta alcanzar el 29% en 2021, fenómeno observado también por Trevijano-Contador *et al.* [3]. La resistencia a azoles se basa principalmente en la mutación Y132F en el gen *ERG11*, así como también a la presencia de otras mutaciones menos frecuentes como: K128N, K143R, D421N y G458S en ese mismo gen [3,5,8,9]. Por ello, la mayoría de brotes están causados por cepas con la mutación Y132F y lo más preocupante es que parece existir una estrecha

relación entre su presencia y la capacidad para propagarse clonalmente [10]. El Centro Nacional de Microbiología, informó del aumento en el número de aislamientos de *C. parapsilosis* portadores de esta mutación procedentes de al menos ocho hospitales españoles de varias comunidades entre 2020-21 [3]. El análisis de tipificación de cepas identificó tres clones prevalentes, lo que sugiere una diseminación de cepas a través de regiones españolas geográficamente no relacionadas [3].

En el presente estudio realizado en la segunda mitad de 2023 en el Hospital Universitario Cruces, se describen datos clínicos, epidemiológicos y moleculares relacionados con un acumulo de casos de *C. parapsilosis* resistente a fluconazol en la Unidad de Críticos (UCI) y Grandes Quemados (GQ) de nuestro centro, así como de la secuencia temporal a lo largo de los meses previos y posteriores al hallazgo, junto a la toma de medidas preventivas y de vigilancia que se llevaron a cabo. Ambas unidades, aunque completamente parceladas, se encuentran espacialmente muy cercanas y están integradas como una unidad asistencial compartiendo personal sanitario de todo tipo.

El primer caso se aisló en noviembre del 2022 y hasta febrero del 2023 no se volvió a aislar otro caso. Tras 3 meses sin ningún nuevo caso, en junio y julio de 2023 se produjo la irrupción brusca aislándose en 5 pacientes (**Figura 1**). Fueron 4 los pacientes de GQ y 3 de UCI afectados o colonizados, 2 pacientes de UCI y uno de GQ sufrieron fungemia. Dos pacientes con fungemia fallecieron, uno de GQ y otro de UCI. En 6 pacientes subyacían grandes lesiones cutáneas con o sin cirugía. Ninguno de ellos había recibido tratamiento con antifúngicos previo a los aislamientos. Este hecho propició que se comenzara una investigación de todos los aislamientos de *C. parapsilosis* procedentes de ambas unidades, aunque no fuesen invasivos. Para ello, junto con el cribado semanal habitual de bacterias multirresistentes que se lleva a cabo en esas unidades, se incluyó una vigilancia activa para la detección de nuevas *C. parapsilosis* resistentes. Asimismo, el estudio se extendió también a muestras ambientales de las unidades, apareciendo en 2 muestras de superficies, lo que sugería la persistencia de un reservorio ambiental. Ningún paciente colonizado por *C. parapsilosis* resistente a fluconazol desarrolló una enfermedad invasiva posterior por dicho microorganismo. La vigilancia microbiológica continuó durante un periodo limitado de 6 meses tras la detección del acúmulo de casos, hasta que se observó la desaparición de nuevos casos (**Figura 1**). Tras ese periodo se continuó monitorizando la unidad, aunque no de manera activa, a través de la investigación exhaustiva de cualquier nuevo aislamiento exclusivamente en muestras clínicas.

El estudio de sensibilidad de los aislados se realizó por el método comercial de microdilución en caldo

Sensititre™ YeastOne™ (Thermo Scientific™) según las recomendaciones del *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI) en nuestro hospital y mediante el método estandarizado de microdilución en caldo siguiendo la metodología *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) en el Centro Nacional de Microbiología junto con la confirmación de identificación mediante la secuenciación de las regiones transcritas internas 1 (ITS1) y 2 (ITS2) del ADN ribosómico [3] y el estudio molecular de las cepas enviadas mediante la amplificación del gen *ERG 11* por PCR y su posterior secuenciación por Sanger [3]. Para la tipificación molecular de las cepas, se realizó el genotipado basado en microsatélites mediante un panel de 4 marcadores de repeticiones cortas en tándem [3]. En nuestro estudio todos los aislados presentaban la mutación Y132F en *ERG11*, pertenecían al genotipo 67 y presentaban una sensibilidad similar a los antifúngicos (**Tabla 1**).

Dado que la transmisión cruzada o nosocomial parece ser el principal mecanismo de diseminación de *C. parapsilosis* resistente a fluconazol, se incidió en una correcta higiene de manos y se reforzaron las medidas de limpieza y desinfección que no difirieron de las que habitualmente se realizan en las áreas de alto riesgo para el control de organismos multirresistentes. Se comenzó en julio con la limpieza del mobiliario con OXIVIR PLUS al 3% (peróxido de hidrógeno), los suelos con el mismo compuesto, pero al 1% y el aparataje médico con toallitas o *Spray* OXIVIR. Todas estas intervenciones se realizaron mínimo una vez al día justo tras el acúmulo de casos detectados en junio de 2023 (**Figura 1**). Al dar de alta a cada paciente colonizado, se siguió el mismo procedimiento, pero

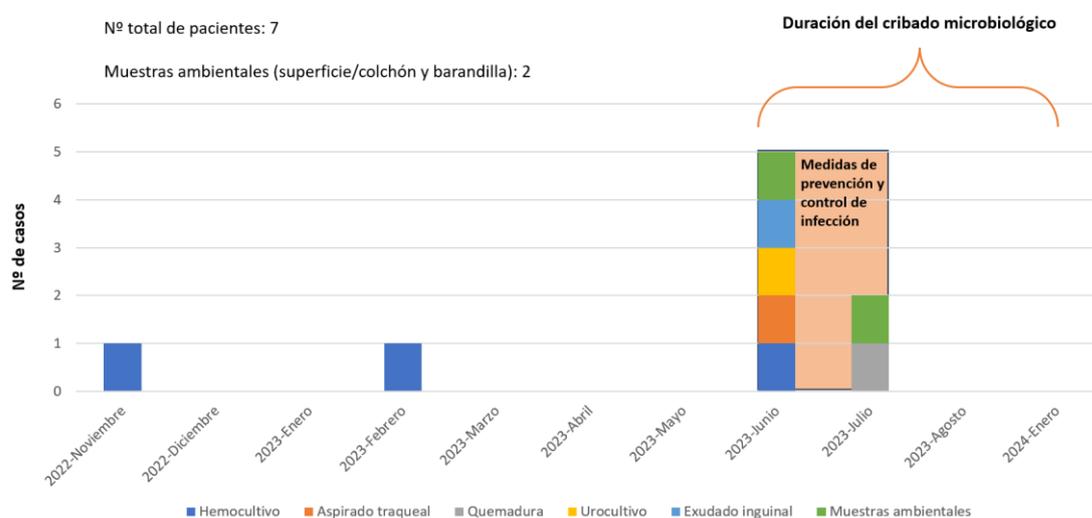


Figura 1. Cronología de los aislamientos de *C. parapsilosis* resistentes a fluconazol en el Hospital Universitario Cruces.

Tabla 1. Actividad de los fármacos antifúngicos estudiados en los 9 aislamientos de *C. parapsilosis* recogidos en el Hospital de Cruces por el Centro Nacional de Microbiología.

	Distribuciones de CMI, nº. de cepas aisladas en cada CMI (mg/L)												No salvajes ^a		Resistentes ^b	
	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	Aislados n (%)	Aislados n (%)	
Fluconazol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	5	2	9 (100)	9 (100)	
Voriconazol	0	0	0	0	3	5	1	0	0	0	0	0	0	9 (100)	6 (66,7)	
Itraconazol	0	1	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11,1)	1 (11,1)	
Posaconazol	1	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (33,3)	3 (33,3)	
Isavuconazol	0	0	4	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	
Anfotericina B	0	0	0	2	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0 (0,0)	0 (0,0)	
Micafungina	0	0	0	0	0	1	7	1	0	0	0	0	0	0 (0,0)	0 (0,0)	
Anidulafungina	0	0	0	0	0	0	4	5	0	0	0	0	0	0 (0,0)	0 (0,0)	

Las celdas con el símbolo “-” indican que no existen puntos de corte clínicos ni ECOFF.

^aEl tipo no salvaje se aísla de acuerdo con los puntos de corte ECOFF.

^bAislados resistentes (puntos de corte de EUCAST v 4.0, 2023).

además se incluyeron las paredes, camas, almohadas y colchones, y se llevó a cabo una desinfección ambiental con un robot de rayos ultravioleta. Tras la aplicación de las medidas instauradas durante un mes, se observó una interrupción en la aparición de nuevos casos; sin embargo, hemos podido objetivar 4 casos más en esas unidades a lo largo de los 9 meses siguientes, aunque de manera más dispersa en el tiempo.

Por todo ello, consideramos que la inclusión de cribados microbiológicos con medios específicos para la detección de resistencia a azoles puede ser útil durante periodos determinados de tiempo en los centros en los que no se realicen pruebas de sensibilidad de manera rutinaria tal y como recomiendan algunos autores. A su vez, se deben realizar cribados de dispositivos médicos y de las superficies ambientales de cara a mejorar la comprensión del proceso de transmisión nosocomial, y ayudar a controlar la propagación de los clones resistentes de manera más efectiva [11].

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de los autores

Conceptualización, J. B y N.A.; metodología, N.A.; investigación, O. Z.; J. B y N.A.; conservación de datos,

J. B.; redacción-borrador original, N.A.; redacción-revisión y edición, J. B., N.A.; L. S. visualización, I. S.; J. H. y V. B. supervisión, I. S.; J. H. y V. B. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Referencias

- López-Cortés LE, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Garnacho-Montero J, Padilla B, Puig-Asensio M et al. Empirical and targeted therapy of candidemia with fluconazole versus echinocandins: a propensity score-derived analysis of a population-based, multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Aug;22(8):733.e1-8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.008.
- A. Mesquida, A.P. Ryan, E. Alcoceba, P. Merino, F. González-Romo, T. Durán-Valle et al. *Candida parapsilosis* resistentes a fluconazol causantes de brotes en Madrid y Palma de Mallorca: secuenciación de genoma completo y sugerencia de nuevos mecanismos de resistencia. *Boletín Congreso de Microbiología y Enfermedades Infecciosas* 0163; 2024, 30 de mayo-1 de junio; Vol. 23 nº 6, Zaragoza, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2024.
- Trevijano-Contador N, Torres-Cano A, Carballo-González C, Puig-Asensio M, Martín-Gómez MT, Jiménez-Martínez E et al. Global Emergence of Resistance to Fluconazole and Voriconazole in *Candida parapsilosis* in Tertiary Hospitals in Spain During the COVID-19 Pandemic. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Nov 7;9 (11): ofac605. doi: 10.1093/ofid/ofac605.
- Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe.* 2023 Jun;4(6): e470-e480. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00067-8.
- Alcoceba E, Gómez A, Lara-Esbrí P, Oliver A, Beltrán AF, Ayestarán I et al. Fluconazole-resistant *Candida*

- parapsilosis* clonally related genotypes: first report proving the presence of endemic isolates harbouring the Y132F *ERG11* gene substitution in Spain. Clin Microbiol Infect. 2022 Aug;28(8):1113-1119. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.025.
6. Hubler CM, Carvalhaes CG, Castanheira M. Recent increase in fluconazole-nonsusceptible *Candida parapsilosis* in a global surveillance with the expansion of the *ERG11* Y132F genotype and a rapid detection method for this alteration. Diagn Microbiol Infect Dis. 2023 Jul;106(3):115957. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.115957.
 7. Mesquida A, Alcoceba E, Padilla E, Ramírez A, Merino P, González-Romo F et al. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* genotypes from hospitals located in five Spanish cities and one in Italy: Description of azole-resistance profiles associated with the Y132F *ERG11p* substitution. Mycoses. 2024 Mar;67(3): e13706. doi: 10.1111/myc.13706.
 8. Arastehfar A, Hilmioğlu-Polat S, Daneshnia F, Pan W, Hafez A, Fang W et al. Clonal Candidemia Outbreak by *Candida parapsilosis* Carrying Y132F in Turkey: Evolution of a Persisting Challenge. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Apr 22; 11: 676177. doi: 10.3389/fcimb.2021.676177.
 9. Castanheira M, Deshpande LM, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Analysis of global antifungal surveillance results reveals predominance of *ERG11* Y132F alteration among azole-resistant *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* and country-specific isolate dissemination. Int J Antimicrob Agents. 2020 Jan;55(1):105799. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.09.003.
 10. Presente S, Bonnal C, Normand A, Gaudonnet Y, Fekkar A, Timsit J et al. Hospital Clonal Outbreak of Fluconazole-Resistant *Candida parapsilosis* Harboring the Y132F *ERG11p* Substitution in a French Intensive Care Unit. Antimicrob Agents Chemother67: e01130-22. doi. org/10.1128/aac.01130-22.
 11. Thomaz DY, de Almeida JN Jr, Lima GME, Nunes MO, Camargo CH, Grenfell RC, et al. An Azole-Resistant *Candida parapsilosis* Outbreak: Clonal Persistence in the Intensive Care Unit of a Brazilian Teaching Hospital. Front Microbiol. 2018; Dec 5;9:2997. doi: 10.3389/fmicb.2018.02997.