

**Infecciones sistémicas por levaduras
en un hospital general.
Correlación entre estudio
de susceptibilidad *in vitro*
y supervivencia de los pacientes
al episodio de infección fúngica**

Cecilia Tapia P, Patricia González A, MC Díaz J¹,
Valerie Corvalán N¹, Marcela Gaete F¹,
Manuel Cuenca-Estrella*, JL Rodríguez-Tudela*.

*Systemic yeast infections
in a General Hospital,
correlation between antifungal
susceptibility and patient survival*

Background: Fungi are important causal agents of nosocomial infections, that usually have high mortality rates. **Aim:** To evaluate the species distribution and susceptibility patterns of deep yeast infections in a General Hospital and to correlate those results with patient survival. **Material and methods:** Twenty one strains (from five pediatric and 16 from adult patients) were studied. Antifungal Susceptibility Testing (AST) to Amphotericin B (Anfb), Fluorocytosine (5FC), Fluconazole (FZ) and Itraconazole (IZ) was performed according to the EUCAST document. Clinical data of patients was obtained and survival to the infection was recorded. **Results:** *C. albicans* was isolated in 11 samples (52%), *C. parapsilosis* in three samples (14%), *C. glabrata* in two samples (9%), *C. tropicalis* in one sample (5%) and *C. neoformans* in four samples (19%). Twenty three percent of fungi were recovered at the Surgical Intensive Care Unit. The MICs ranged between 0.25 and 0.5 µg/mL for Anfb; between 0.25 and 16 µg/ml for SFC, between 0.12 and 32 µg/mL for FZ and 0.015 and 0.5 µg/mL for IZ. No association between antifungal susceptibility and patient survival was observed. **Conclusions:** *C. albicans* continues to be the most frequently isolated yeast, however, non-*albicans* species are an emergent group causing nosocomial infections. Surgical procedures are the main source of fungal infections in this sample (Rev Méd Chile 2002; 130: 661-65).
(Key Words: Candidiasis; *Candida albicans*; Fungal count; Infection control).

Recibido el 9 de abril, 2002. Aceptado el 16 de mayo, 2002.

Este trabajo fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España y Agencia Española de Cooperación Internacional. Laboratorio de Microbiología, Hospital Dr. Sótero del Río.

Programa de Microbiología y Micología ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile. Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*.

¹ Tecnólogo Médico.

Las levaduras, principalmente las especies del género *Candida*, son importantes agentes de infección nosocomial y se les atribuye una alta mortalidad cuando se recuperan de hemocultivos^{1,2}. Según datos del Centro de control de Enfermedades Infecciosas (CDC), estos patógenos han llegado a ocupar el cuarto lugar dentro de las infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo¹. *Candida albicans* es el agente más

frecuentemente aislado, sin embargo nuevas especies del género *Candida* han emergido³⁻⁵, probablemente por la presión de selección algunos agentes antifúngicos, que se utilizan cada vez más². Algunas de estas levaduras presentan resistencia intrínseca a un tipo de antifúngico (insensibilidad), o desarrollan resistencia secundaria (luego de haber estado en contacto con él); por esta razón se hace necesaria su adecuada identificación a nivel de especie².

El aumento de las infecciones nosocomiales por levaduras se debe, fundamentalmente, al aumento de pacientes con factores de riesgo de adquirirlas. Debido a esto, y a la aparición de resistencia creciente a los antifúngicos es recomendable iniciar programas de vigilancia de las especies aisladas en cada hospital que incluyan estudios de susceptibilidad *in vitro* de las cepas, con fines epidemiológicos².

El conocimiento de la distribución de las especies de levaduras involucradas en infecciones de interés médico y de su sensibilidad a los antifúngicos, contribuye a prevenir y controlar las infecciones nosocomiales por estos agentes.

OBJETIVO

Conocer el espectro de levaduras involucradas en infecciones sistémicas en un hospital general. Estudiar la susceptibilidad *in vitro* a los antifúngicos de las especies aisladas.

Determinar los factores de riesgo más importantes de adquirir infecciones por levaduras en nuestro hospital.

Relacionar el estudio de susceptibilidad con la supervivencia de los pacientes al episodio de infección fúngica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 21 cepas recuperadas de 21 pacientes (5 niños y 16 adultos) con infecciones sistémicas por levaduras del Hospital Dr. Sótero del Río. El estudio se realizó en un período de 7 meses (desde agosto de 1999 a marzo de 2000).

Muestras clínicas. Las cepas en estudio fueron aisladas de diversos sitios anatómicos incluyendo hemocultivos (7/21), líquido peritoneal (5/21), abscesos (4/21), líquido pleural (1/21), líquido amniótico (1/21), orina (1/21), exudado de herida (1/21) y biopsia gástrica (1/21).

Identificación de las cepas. Las cepas fueron identificadas mediante prueba del tubo germinativo, agar cromogénico (CHROMagar® *Candida*), asimilación de azúcares (Auxacolor®, Pasteur SA), morfología en Corn Meal Agar (CMA) y fermentación de azúcares (especies no-*albicans*).

Susceptibilidad. El estudio de susceptibilidad, se realizó según el estándar propuesto por el EUCAST, European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing, para levaduras fermentadoras de la glucosa⁶. Los antifúngicos estudiados fueron: Anfotericina B (Fluca, SA), 5-Fluorocitosina (Sigma, SA), Fluconazol (Sigma, SA) e Itraconazol (Jassen, SA). En cada ensayo, se utilizaron las cepas control ATCC: *C. krusei* 6258 y *C. parapsilosis* 22019.

Pacientes. A partir de las especies aisladas en el laboratorio, se obtuvieron los datos clínicos de los pacientes. Se registraron: diagnóstico, procedencia (servicio clínico), factores de riesgo³, tratamiento antifúngico y evolución. Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos de acuerdo a la supervivencia (grupo A) o muerte debido a la infección por levaduras (grupo B), con el fin de relacionar los valores de CIM con ambas condiciones. Las patologías de base de los pacientes fueron variadas, incluyendo cirugía abdominal por cáncer digestivo, úlcera perforada, pancreatitis o herida a bala (10/21), criptococosis meníngea en pacientes con inmunodeficiencia adquirida (4/21), sepsis por *Candida* (3/21), urosepsis (2/21), rotura prematura de membrana (1/21), cáncer pulmonar (1/21).

Estadística. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las especies, sensibilidad *in vitro*, factores de riesgo y mortalidad. Para la comparación de los valores de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de ambos grupos de pacientes (A y B) se utilizó una prueba estadística no paramétrica (Mann-Whitney).

RESULTADOS

De las especies del género *Candida*, *C. albicans* fue el agente más frecuentemente aislado seguido de *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*. La distribución de especies se detalla en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Distribución de las especies aisladas

Especie	%	(n)
<i>C. albicans</i>	52,4	(11/21)
<i>C. neoformans var neoformans</i>	19	(4/21)
<i>C. parapsilosis</i>	14,3	(3/21)
<i>C. glabrata</i>	9,5	(2/21)
<i>C. tropicalis</i>	4,8	(1/21)

Todas las especies aisladas presentaron susceptibilidad ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ a Anfotericina B. *C. glabrata* y *Cryptococcus neoformans* presentaron rangos de susceptibilidad más altos para Fluconazol, que el resto de las especies ([Tabla 2](#)).

Tabla 2. Rangos de CIMs obtenidos por especie y puntos de corte

Especie	Anfotericina-B ($\mu\text{g/mL}$)	5-Fluorocitosina ($\mu\text{g/mL}$)	Fluconazol ($\mu\text{g/mL}$)	Itraconazol ($\mu\text{g/mL}$)
<i>C. albicans</i>	0,25-1	0,25	0,12-25	0,015
<i>C. parapsilosis</i>	1	0,25	0,5-1	0,015
<i>C. glabrata</i>	0,5	0,25	1-2	0,03
<i>C. tropicalis</i>	1	0,25	0,5	0,015
<i>C. neoformans</i>	0,5-1	4-16	2-32	0,015-0,5
Puntos de corte	Anfotericina-B ($\mu\text{g/mL}$)	5-Fluorocitosina ($\mu\text{g/mL}$)	Fluconazol ($\mu\text{g/mL}$)	Itraconazol ($\mu\text{g/mL}$)
Susceptibilidad				
Sensible	*	≤ 4	≤ 8	$\leq 0,25$
Sensible dosis dependiente	-	-	16-32	0,25-0,5
Intermedio	-	8-16	-	-
Resistente	*	≥ 32	≥ 64	≥ 1

* = no existen puntos de corte establecidos para Anfotericina B, sin embargo, la mayoría de las cepas se inhibe con una concentración ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$.

Los servicios clínicos con el mayor porcentaje de levaduras aisladas fueron: UCI quirúrgica (23,8%), medicina (23,8%) y cirugía adultos (19%). En la [Tabla 3](#) se detallan los porcentajes por servicio.

Tabla 3. Porcentaje de cepas aisladas por Servicio Clínico

Servicio clínico	%
UCI quirúrgica	23,8
Medicina Interna	23,8
Cirugía adultos	19
Maternidad	9,5
Intermedio Pediatría	9,5
Cirugía infantil	4,8
UCI neonatal	4,8
UCI pediátrica	4,8

Un 60,7% de los pacientes recibió antibioterapia de amplio espectro, constituyendo el principal factor de riesgo en nuestro medio (Tabla 4). Gran parte de los enfermos provenían de servicios quirúrgicos, habiendo sido sometidos a procedimientos quirúrgicos complejos 62,8% de los pacientes adultos.

Tabla 4. Factores de riesgo identificados

Factor de riesgo	%
Uso de antibióticos	60,7 (17/21)
Antibióticos de amplio espectro	46,4 (13/21)
Cirugía técnicamente complicada	35,7 (10/21)
Malnutrición	35,7 (10/21)
Unidad de tratamiento intensivo	32,1 (9/21)
Catéter venoso central	32,1 (9/21)
Ventilación mecánica	21,4 (6/21)
Malignidad hematológica	
o tumor de órgano sólido	17,9 (5/21)
Neutrófilos <500/mm ³	17,9 (5/21)
Nutrición parenteral	14,3 (4/21)
Quimioterapia	3,6 (1/21)
Recién nacido pretérmino	
y/o de bajo peso de nacimiento	3,6 (1/21)
Diabetes mellitus	3,6 (1/21)

La mortalidad debido a este tipo de infecciones alcanzó a 28,6% (6 pacientes fallecieron por cuadros sépticos derivados de la infección por levaduras). El 33% de las levaduras fueron recuperadas de hemocultivos, falleciendo uno de esos pacientes.

No se encontró diferencia significativa entre las CIMs de las cepas de los pacientes que sobrevivieron a la infección (grupo A) y las de aquellos que fallecieron (grupo B) ($p > 0,01$).

DISCUSIÓN

El 64,7% (11/17) de las especies de género *Candida* aisladas correspondió a *C. albicans* y 35,3% (6/17) a *Candida* no-*albicans*, lo cual difiere de otros estudios en que predominan las especies no-*albicans*. El estudio SENTRY, por ejemplo, muestra 40,5% de *C. albicans* en Sudamérica y 56,2% en USA⁵, mientras, que un estudio multicéntrico argentino de infecciones fúngicas nosocomiales muestra 50,6% *C. albicans*³. La diferencia con el resto de los datos publicados, podría estar dada por el limitado número de cepas estudiadas y/o por diferencias en la epidemiología de cada hospital. En general, la tendencia mundial apunta a un aumento de las infecciones por especies no-*albicans*.

Todas las *C. parapsilosis* aisladas fueron recuperadas de pacientes pediátricos en un período de tiempo cercano y presentaron susceptibilidad similar a los antifúngicos. Esto sugiere la presencia de un brote. Se han descrito brotes por este agente en varios hospitales del mundo.

La criptococosis es una patología prevalente en los pacientes inmunodeprimidos en control en nuestro hospital, lo cual explica la alta frecuencia de aislamiento de *C. neoformans*. Todos estos pacientes desarrollaron la forma más agresiva del cuadro que es la criptococosis meníngea. Uno de los 4 pacientes detectados falleció a causa de la infección, lo cual refleja la alta mortalidad asociada a esta condición clínica.

No hubo diferencias en las CIMs de las cepas de los pacientes que sobrevivieron respecto de aquellos que fallecieron ($p > 0,01$), incluso, los valores de CIM para Anfotericina B, tratamiento de elección en infecciones fúngicas graves, fueron más bajos en promedio en los pacientes que fallecieron ([Tabla 5](#)). Debido a que no fue posible obtener la información completa del tratamiento antifúngico de todos los enfermos, no pudo evaluarse la respuesta a tratamiento. Sin embargo, nuestros datos concuerdan con hallazgos descritos en la literatura, que revelan que sólo en determinadas situaciones clínicas (ej: candidiasis orofaríngea y SIDA), se ha demostrado una correlación entre el resultado del estudio de susceptibilidad *in vitro* y la evolución clínica de los enfermos.

Tabla 5. Rangos y media geométrica de CIMs de acuerdo a respuesta clínica

Antifúngico	Grupo A (supervivencia) n = 15		Grupo B (muerte) n = 6	
	rango (µg/mL)	media (µg/mL)	rango (µg/mL)	media (µg/mL)
Anfotericina-B	0,25-1	0,78	0,25-0,5	0,46
5-Fluorocitosina	0,25-16	2,6	0,25-16	2,88
Fluconazol	0,12-8	1,07	0,12-32	5,77
Itraconazol	0,015-0,12	0,03	0,015-0,5	0,1

CONCLUSIONES

C. albicans continúa siendo la levadura más frecuentemente aislada en nuestro centro, sin embargo, las especies no-*albicans* constituyen un importante grupo dentro del total de especies aisladas. Los procedimientos quirúrgicos, principalmente del tracto gastrointestinal, y el uso de antibióticos de amplio espectro, son los factores de riesgo más importantes de adquirir infecciones endógenas por levaduras en nuestro hospital. Según estos resultados, la alta mortalidad de las infecciones sistémicas por levaduras, no se relaciona con el valor de la CIM, sin embargo, se requiere de nuevos estudios que incluyan información completa de la terapia para extraer conclusiones más precisas.

REFERENCIAS

1. Rangel-Frausto MS et al. National epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS): Variations in Rates of Bloodstream Infections due to *Candida* species in Seven Surgical Intensive Care Units and Six Neonatal Intensive Care Units. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 253-8. [[Links](#)]
2. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP and The Scope Participant Group. National Surveillance of Nosocomial Blood Stream Infection Due to Species of *Candida* other than *Candida albicans*: Frequency of occurrence and Antifungal Susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 121-9. [[Links](#)]
3. Rodero L, Davel G, Córdova S, Soria M, Canteros C, Hochenfellner F. Multicenter Study on Nosocomial Candidiasis in the Republic of Argentina. *Rev Argent Microbiol* 1999; 31: 114-9. [[Links](#)]
4. Fridkin SK, Jarvis W. Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections. *R Clin Microbiol Rew* 1996; 9: 499-511. [[Links](#)]


5. Pfaller MA et al. International Surveillance of Blood Stream Infections Due to *Candida* Species Frequency of Occurrence and Antifungal Susceptibilities of Isolates Collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY program. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1886-9. [[Links](#)]

6. Cuenca-Estrella M, Díaz-Guerra TM, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL. Influence of Glucose Supplementation and Inoculum Size on Growth Kinetics and Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 525-32. [[Links](#)]

Agradecimientos

A los Drs. J Luis Rodríguez-Tudela y Manuel Cuenca-Estrella del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España, y a la Agencia Española de Cooperación Internacional, quienes hicieron posible la realización de este trabajo.

Correspondencia a: Dra. Cecilia Tapia, Hospital Dr. Sótero del Río. Av. Concha y Toro 3459, Puente Alto. E mail: cvtapia@entelchile.net

 Todo el contenido de esta revista, excepto dónde está identificado, está bajo una [Licencia Creative Commons](#)

Bernarda Morín 488, Providencia,
Casilla 168, Correo 55
Santiago - Chile

Tel.: (56-2) 2753 5520

 e-Mail

revmedchile@smschile.cl