



Prevalencia y patrones de sensibilidad al Fluconazol de las especies de *Candida* aisladas en pacientes de Unidades de Cuidado Intensivo de Bucaramanga, Colombia

Luis Ángel Villar Centeno MD¹
Fredy Alexander Díaz Quijano MD¹
José Ignacio Céspedes MD²
Alix Torres¹
Catalina de Bedout³

Resumen:

Objetivo: determinar la sensibilidad *in vitro* al Fluconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) de Bucaramanga. **Diseño:** estudio de Corte Transversal. **Población:** pacientes de UCIs (niños y adultos) con candidemia, candiduria o aislamientos en otros sitios anatómicos que requieran tratamiento antifúngico. **Periodo:** enero a diciembre del 2001. **Sitios:** UCI de hospitales de tercer nivel de la ciudad. **Métodos:** recolección de aislamientos e información clínica correspondiente, clasificación de género y especie por técnicas de referencia, y estudio de la sensibilidad *in vitro* al Fluconazol por método de Difusión de Disco determinando la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) con medición electrónica (BIOMIC). **Resultados.** En total, se obtuvieron 38 aislamientos de 35 pacientes: 13 urocultivos, 12 hemocultivos, 10 provenientes de vías respiratorias y tres de otros sitios. 17 (45%) de los aislamientos fueron de

Candida albicans, igual número de *Candida tropicalis*, tres de *Candida glabrata* y uno de *Candida parasilopsis*.

No se detectó resistencia *in vitro* al Fluconazol (definida como CIM >32 microgramos/mL). Los aislamientos de *C. albicans* mostraron CIMs significativamente más bajas que los de las especies no-*albicans* ($p=0.004$). Esta diferencia fue independiente del sitio de infección, del empleo de procedimientos invasivos, del uso de antimicrobianos y de otras variables clínicas. **Conclusiones:** no hay evidencia que respalde la presencia de cepas de *Candida* resistentes al fluconazol en las UCI estudiadas. *C. albicans* muestra la mayor sensibilidad *in vitro*, independientemente de la forma de infección y de otras variables de interés. **Palabras claves:** *Candida*, Fluconazol, Unidades de Cuidado Intensivo, Pruebas de Sensibilidad Microbiana, Resistencia Microbiana a las Drogas. ☉

Infectio 2004; 8(3): 185-193

Recibido para evaluación: 7/03/2004 - Aprobado para publicación: 2/08/2004

- 1 Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Universidad Industrial de Santander.
- 2 Sociedad Colombiana de Medicina Crítica, Capítulo de Santander.
- 3 Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín.

Correspondencia: Luis Ángel Villar Centeno, Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Facultad de Salud UIS, Cr 32 N° 29-31, Telefax: 6345781. Correo electrónico: luisangel@intercable.net.co

Se contó con técnicas de hemocultivos de alta recuperabilidad para hongos (BACTEC™/F 9000 Fluorescent Series Systems) donadas por Beckton-Dickinson.

Introducción

En los últimos años se ha observado un incremento de las infecciones por *Candida spp* en el medio hospitalario, especialmente en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCIs), asociándose ésta a tiempos prolongados de hospitalización y a una mayor mortalidad (1,2). En particular, la candidiasis sistémica suele guardar relación con las condiciones de atención del paciente crítico, como la administración de nutrición parenteral, el uso sostenido de antibióticos, y el daño de las barreras anatómicas debido a intervenciones invasivas como el uso de catéteres (2, 3). Lo anterior ha hecho a que las especies de *Candida* ocupen un lugar importante en las infecciones hematógenas nosocomiales (4), con una mortalidad atribuible del 38% (5,6). El compromiso de otros sistemas como el tracto urinario y el respiratorio incrementan la proporción de infecciones por este hongo en las UCIs, donde se registran las más altas prevalencias de candiduria (7,8). En pacientes de UCIs quirúrgicas, diferentes especies de *Candida* causan hasta el 15% del total de las infecciones urinarias nosocomiales (9). Así mismo, la candidiasis pulmonar, aunque poco común, puede presentarse en pacientes críticamente enfermos, casos en los que el aspirado traqueal y el lavado broncoalveolar son de utilidad diagnóstica para descartar esta forma invasora de candidiasis, dados su alta sensibilidad y valor predictivo negativo (87% y 97% respectivamente) (10).

Al considerar su severidad, el manejo de las infecciones por *Candida spp* en UCI requiere de una terapia altamente eficaz y segura. La Anfotericina B (AMB) ha sido considerada por varias décadas como el medicamento de elección en los pacientes críticamente enfermos (11-15), lo cual está respaldado por su potencia antimicótica y escasa frecuencia de resistencia; sin embargo, este medicamento se asocia a un importante riesgo de efectos tóxicos que limitan su uso (14,16,17). Por esta razón se han buscado otras alternativas para el manejo de esta micosis invasora (18-21). Entre estas, los azoles demostraron ser fármacos atractivos en el manejo de las infecciones por *Candida* del paciente crítico, dada su eficacia y mínimos efectos tóxicos. Específicamente, en ensayos clínicos controlados (18-20), el fluconazol (FLU) a dosis apropiadas, ha demostrado ser tan eficaz como la AMB en el manejo de la candidemia de pacientes adultos que se encuentran en UCIs.

Además, el FLU ofrece una incidencia significativamente menor de efectos adversos (20) y una eficacia similar tanto para *Candida albicans* como para las especies *no-albicans* causantes de fungemia (22).

A pesar de lo expuesto, existe una preocupación respecto a la emergencia o incremento de la resistencia a los antimicóticos como el fluconazol y el itraconazol (23-25), consideración que se ha visto respaldada por el incremento documentado de infecciones profundas por especies de *Candida* diferentes a *C. albicans* (24-31), las cuales tienden a ser menos susceptibles *in vitro* a los azoles (32,33). Lo anterior ha llevado al uso de AMB para tratar pacientes de UCI con candidiasis sistémica. Según una encuesta realizada a intensivistas de Bucaramanga, esta tendencia se sostenía frente a la ausencia de datos locales sobre la prevalencia de las diferentes especies de *Candida* y su patrón de sensibilidad a los antifúngicos (Céspedes JI. Comunicación personal).

Con el fin de alcanzar una alta eficacia manteniendo baja la toxicidad de los antifúngicos para los pacientes de UCI, el presente estudio busca conocer en pacientes críticos hospitalizados en Bucaramanga (Colombia), la distribución de las diferentes especies de *Candida* causantes de infección, su patrón de sensibilidad *in vitro* al FLU, y establecer como estas variables pueden verse influenciadas por factores clínicos prevalentes en nuestras UCIs.

Métodos

Diseño: estudio observacional analítico de Corte Transversal.

Población: pacientes críticos (niños y adultos) hospitalizados en UCIs, quienes presenten candidemia, candiduria ó a partir de los cuales se hayan obtenido cultivos positivos de otros sitios anatómicos (excluidos piel y/o mucosas) y quienes, a juicio médico, requieran tratamiento antifúngico.

Período: enero a diciembre de 2001

Sitio: UCI de adultos y pediátricas de los hospitales universitarios de Bucaramanga, Colombia (Hospital Universitario Ramón González Valencia, Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lulle, Fundación Cardiovascular del Oriente y



Clínica "Los Comuneros" del Instituto de Seguros Sociales).

Criterios de inclusión: pacientes hospitalizados en UCI con aislamiento de alguna especie de *Candida* en sangre (de uno o más hemocultivos) y/ u orina (de muestra tomada por aspiración de la sonda vesical, sondeo vesical intermitente o punción suprapúbica). Así mismo, enfermos de UCIs con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen no determinado y aislamiento de alguna de especie de *Candida* de líquidos, tejido o secreciones, incluyendo aspirado traqueal o lavado broncoalveolar, que a juicio del médico tratante hubieran tenido significado clínico y por tanto hubieran requerido inicio de tratamiento antifúngico.

Exclusiones

- Pacientes con neutropenia, corticoterapia permanente, radioterapia ó quimioterapia.
- Individuos con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
- Aislamientos repetidos de un mismo sitio anatómico.
- Aislamientos de *Candida spp.* provenientes de piel y/o mucosas

Muestreo: consecutivo, durante todo el período de estudio.

Información Clínica

De cada caso se colectó información correspondiente a las siguientes variables: Edad, Género, Procedencia, Días de hospitalización en UCI, Origen de la muestra (sitio anatómico), antecedentes de Diabetes, Trauma, Cirugía reciente, tipo de Antibióticos previamente administrados, empleo y duración de Catéter Venoso Central (CVC), Nutrición Parenteral (NP), Ventilación Mecánica (VM), Sondas Vesicales (SV) y Traqueostomía. Esta información fue recolectada por uno de los investigadores a partir de las historias clínicas de los pacientes estudiados.

Aislamiento e Identificación de las especies de *Candida*

Para el aislamiento primario de *Candida* en sangre, los laboratorios de las instituciones participantes contaron durante la realización del estudio con técnicas de hemocultivos que

proporcionan alta recuperabilidad de hongos (*BACTEC™/F 9000* Fluorescent Series Systems, Beckton-Dickinson), así como con medios de cultivo apropiados tales como Saboraud y Saboraud-dextrosa modificado para las muestras de orina y otros líquidos, tejidos y aspirados traqueales y lavados broncoalveolares. Una vez obtenidos, los aislamientos de *Candida* fueron clasificados según género y especie de acuerdo con las técnicas de producción de tubo germinal, formación de clamidoconidias y asimilación de azúcares (*API Yeast Identification*, API 20C AUX, Biomerieux-products).

Patrón de sensibilidad / Resistencia al Fluconazol

Para la determinación de la sensibilidad *in vitro* al FLU se empleo la Prueba de Difusión de Disco (PDD), según la técnica estandarizada por los laboratorios de Micología de la Corporación para Investigaciones Biológicas de Medellín. Este método recibió recientemente aprobación del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) para la evaluación de sensibilidad de levaduras a triazoles (34). Numerosos estudios (35-42) han mostrado que la PDD determina de manera válida y reproducible la susceptibilidad al FLU de diferentes especies de hongos. La correlación entre los resultados obtenidos con esta prueba y el método de referencia, la macrodilución, es muy alto (97.1%) (39). La PDD se considera una prueba de tamizaje práctica y costo-efectiva para evaluar la sensibilidad microbiana a los antifúngicos (39-42).

Para la realización de la PDD, se partió de una suspensión de levaduras de *Candida spp* ajustada a un patrón de turbidez McFarland 0.5. La PDD se realizó sobre un agar de Mueller-Hinton enriquecido con dextrosa y adicionado con azul de metileno, sobre el cual, previa siembra masiva del hongo, se colocaba un disco de 25 microgramos de fluconazol, para incubar luego a 35° C por 24 horas. La lectura se efectuó electrónicamente en un analizador de imágenes, interpretando y almacenando los datos en el sistema BIOMIC (Giles Scientific, 1999, Santa Barbara, CA).

Los diámetros alrededor del disco fueron medidos e interpretados de acuerdo con los puntos de corte establecidos, tomándose como sensibles aquellos con diámetro menor o igual a 19 mm (CIM, <16 microgr/mL) y resistentes si éste era menor o igual a 14 mm (CIM > 32 microgr/mL) (41). Los

resultados de la prueba fueron expresados en términos de CIMs una vez hecha la conversión correspondiente. Además, se calculó el IET (concentración sérica/CIM) para cada uno de los aislamientos (34).

Almacenamiento y procesamiento de los datos

La información clínica y de laboratorio se almacenó en bases de datos electrónicas, mediante digitación por duplicado a fin de evitar errores en el ingreso de la información. Para ello se utilizó un formato compatible con el paquete de programas estadísticos STATA. El procesamiento de los datos se realizó desarrollando un análisis univariado de las variables de interés y específicamente anotando la descripción de las diferentes especies de *Candida* aisladas de los pacientes incluidos en el estudio. Luego se procedió al análisis bivariado en el que, de acuerdo con los objetivos del estudio, se compararon los valores promedios de CIM y de IET para las diferentes especies de *Candida*. Finalmente se realizó un análisis de Regresión Lineal Múltiple, para examinar de que manera las variables clínicas incluidas en el modelo afectaban las diferencias encontradas entre los valores promedios del CIM y del IET de *C. albicans* y de las demás especies de *Candida*.

Resultados

Perfil Clínico y epidemiológico de los pacientes

Se documentaron 38 episodios de candidiasis en 35 pacientes, contando con sus respectivos aislamientos. La edad promedio fue de 41.6 años (De 24 años, rangos: 0.27-81); 18 eran del género masculino y 17 del femenino; la mayoría (86.8%) estaban hospitalizados en UCIs de Adultos. Cinco de los aislamientos se obtuvieron de pacientes pediátricos. El promedio de estancia en UCI fue de 11.8 días. Solo un 13% de los enfermos recibieron atención inicial en una UCI diferente a aquella de donde se hizo el aislamiento; por lo que la mayoría de las candidiasis correspondieron a infecciones nosocomiales originadas en las mismas instituciones en donde se registró el evento. De los 38 episodios de candidiasis, 12 correspondieron a candidemias, 13 a candidurias, 10 a infecciones de las vías respiratorias consideradas clínicamente significativas y tres a formas invasoras en órganos diferentes a pulmón.

Como antecedentes, 24 pacientes (63%) habían sido sometidos a procedimientos quirúrgicos, principalmente cirugía abdominal (14/38), mientras que la prevalencia de otros factores potencialmente predisponentes a candidiasis, como trauma y diabetes, no superó en conjunto el 25% de los casos. Los pacientes incluidos en el estudio no recibieron tratamiento antimicótico previo a la obtención de los aislamientos.

De los pacientes incluidos en el estudio, 29 (76%) recibieron Ventilación Asistida (VA) durante su estancia en UCI, por un tiempo de VA promedio 8,3 días (DE: +/- 20.1, Rangos 0-125); el mismo número de pacientes tuvo Catéter Venoso Central (CVC) (Tiempo de instalación promedio del CVC: 15.6 días (DE: +/- 8.5 Rangos: 0-88). En la mayoría de ellos (24/29 pacientes), el CVC estaba ya instalado en el momento del aislamiento de la levadura, 15 pacientes (39%) tuvieron Nutrición Parenteral Total (NPT) durante su hospitalización, con un tiempo promedio de administración de 3.4 días (DE: +/- 7.6, Rangos 0-44). En 30 (79%) pacientes se registró la presencia de Sonda Vesical Permanente -SVP (Tiempo promedio de instalación 7.4 días, DE: +/- 9.0 Rangos 0-48) y en cuatro pacientes (10.5%) se usó Sonda Vesical Intermitente (SVI). Solo dos pacientes habían tenido traqueostomía, uno de ellos con 108 días de su estancia en UCI.

33 de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico con cefalosporinas hasta por dos semanas; 16 de ellos con cefalosporinas de tercera generación. Otro tanto, había recibido antibióticos betalactámicos diferentes a cefalosporinas (Carbapenems, Aminoglucósidos, Quinolonas y Clindamicina); en una proporción menor (23.6% y 15.7% respectivamente), la antibioticoterapia había estado asociada con vancomicina y metronidazol.

Características de los aislamientos

Se aislaron 38 cepas de *Candida* (Tabla No. 1), la mayoría (55.3%) correspondientes a especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. En este grupo predominó *C. tropicalis* (44.7%), proporción de infección similar a la producida por *C. albicans*. Otras especies aisladas en menor proporción fueron *C. glabrata* y *C. parapsilopsis*. No se detectaron infecciones por otras especies de *Candida*, incluida *C. krusei*, especie que es considerada naturalmente resistente a FLU (43).

TABLA 1

Especies de *Candida* aisladas de los episodios de Candidiasis (excluida mucosa y piel) en pacientes de UCIs de la ciudad de Bucaramanga, año 2001.

Especies	Número	Prevalencia (%)
<i>C. albicans</i>	17	44.74
<i>C. no-albicans</i>	21	55.26
<i>C. tropicalis</i>	17	44.74
<i>C. glabrata</i>	3	7.89
<i>C. parapsilosis</i>	1	2.63
<i>C. krusei</i>	0	0.00

Las pruebas de susceptibilidad (Tabla No. 2) evidenciaron unas CIMs más altas en las especies no *albicans* ($p=0.004$). Igualmente, al compararse las CIM de *C. tropicalis* y *C. albicans* se observó que la primera tuvo una CIM promedio significativamente superior (3,26 microgr/mL; IC95%: 1,86-4,66) frente a la detectada para *C. albicans* (0,94; IC 95%: 0,63-1,25).

Ninguna de las cepas aisladas exhibió un patrón de resistencia al FLU (CIM mayor a 32 microgramos/mL). Tampoco se observaron diferencias entre la CIM de las cepas de *Candida* causantes de fungemia (promedio CIM :2,33; IC95%: 1.10- 3.56) y las detectadas en cepas causantes de infecciones menos invasoras (promedio CIM:2,35; IC95%: .88- 3.83; valor de $p=0.9816$). El IET para las cepas de *C. albicans* fue 13.98 en promedio (IC 95%: 10.88-17.08), cifra significativamente mayor que la observada para los aislamientos de especies no *albicans*, las que tuvieron un IET de 5.64 (IC 95%: 3.75-7.52, $p<0.0001$) (Tabla No. 3).

El análisis multivariado reveló que las diferencias observadas entre las CIM de FLU de *C. albicans* y especies no *albicans* fueron independientes de las variables clínicas (Valor promedio de la CIM de *C. albicans* estuvo 1.24 microgramos/mL por debajo de la CIM de las especies no *albicans*; $p=0.001$) (Tabla No. 4).

Discusión

Los resultados aquí presentados indican que en los pacientes hospitalizados en las UCIs de instituciones de Bucaramanga que sufrieron candidiasis (excluidas mucosas y piel) durante el año 2001, se presentó una alta prevalencia (55.3%) de especies diferentes a *C. albicans*. La principal especie no *albicans* aislada fue *C. tropicalis* (44.7%

TABLA N° 2

Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) del FLU en *Candida albicans* y en las otras especies de *Candida*.

Especie	CIM Promedio microgr/mL	Intervalo de confianza 95%
<i>C. no-albicans</i> (n): 21	3.47	1.95 5.00
<i>C. albicans</i> (n): 17	0.94	0.63 1.25
Diferencia *	2.53	0.87 4.21

* $P=0.004$

del total), una especie asociada con infección nosocomial sin factores de riesgo diferentes de aquellos para *C. albicans* (44). Otras especies no *albicans* tales como *C. parapsilosis* y *C. glabrata* también han sido reportadas como patógenos frecuentes en medios hospitalarios de países suramericanos, incluyendo a Colombia (33). Estos hallazgos realzan la necesidad de contar con el apoyo diagnóstico del laboratorio para aislar e identificar oportunamente el género y la especie de las levaduras que producen infecciones invasoras en nuestros pacientes.

En los resultados se destaca la falta de resistencia al FLU entre las cepas estudiadas, siendo notoria, sin embargo, la marcada diferencia entre las CIM de los aislamientos de *C. albicans* y las de otras especies de *Candida*, representadas en un 81% por *C. tropicalis*; se anota también la ausencia de aislamientos de *C. krusei*. Las diferencias observadas se extienden al IET, una medida que intenta estimar el efecto del antimicótico a nivel tisular, considerando la biodisponibilidad del fármaco. Con el cálculo del IET se evidencia una significativa diferencia entre las especies de *Candida*: los aislamientos de *C. albicans*, con índices de eficacia que oscilan entre 10.88 y 17.08, superan considerablemente el valor de 8 que es aquel con el que se obtiene un máximo efecto *in vitro* en la inhibición del crecimiento (45). Este valor no es alcanzado por las especies de no *albicans*, cuyo índice se sitúa entre 3.75 y 7.52. En este caso, el IET aporta un nuevo elemento útil en la caracterización del comportamiento *in vitro* de las especies de *Candida* frente a los antimicóticos, resaltando la sobresaliente sensibilidad microbiana al FLU de las cepas de *C. albicans*.

Los aislamientos de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* han mostrado una alta sensibilidad a los triazoles

TABLA N° 3

Prueba estadística para evaluar el Índice de Eficacia Terapéutico (IET): Concentración sérica / CIM.

Especie		IET Promedio	Intervalo de confianza 95%	
<i>C. no-albicans</i>	(n): 21	5.63	3.75	7.52
<i>C. albicans</i>	(n): 17	13.98	10.88	17.08
Diferencia *		-8.346	-11.697	-4.994

* $p < 0.0001$

(más del 95% son sensibles al fluconazol), similar a la encontrada en las cepas de *C. albicans* (46,47). En estos estudios, utilizando el método de macrodilución de la NCCLS, no se identificó diferencias menores entre las CIM de estas especies (46,47). El método del Disco, empleado en el presente trabajo, determina la CIM como una variable continua, lo que permitió discriminar pequeños cambios en la sensibilidad de cada aislamiento.

Las diferencias observadas entre *C. albicans* y *C. no albicans*, se sostienen en presencia de variables clínicas altamente prevalentes en las UCIs (ver análisis multivariado, (Tabla No. 4). Los anteriores resultados sugieren que en nuestro medio, aún entre cepas susceptibles, los aislamientos de *C. albicans* son los más sensibles al FLU. El manejo de algunas infecciones por otras especies de *Candida* menos sensibles, podría requerir un incremento de la dosis para alcanzar concentraciones tisulares óptimas, hipótesis que debe corroborarse con ensayos clínicos.

La similitud entre la CIM de los agentes causales de los episodios de candidemia y los de otras formas de candidiasis, sugieren que la presentación clínica o ubicación anatómica de la infección no están determinadas por la sensibilidad al FLU de la cepa infecciosa. Sin embargo, esta última observación requiere ser comprobada en un estudio con mayor número de pacientes y diseñado para tal fin.

Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* permiten determinar la actividad de los agentes antifúngicos en una situación estática, propia del laboratorio (48). Así, aunque frente a un fármaco determinado la obtención de una CIM baja para un hongo no predice necesariamente el éxito de la terapia. Sin embargo, la resistencia *in vitro* si permite identificar, dentro de una población de microorganismos potencialmente susceptibles, aquellos con una

TABLA N° 4

Análisis de Regresión Lineal Múltiple de la asociación entre *C. albicans* y una CIM baja al FLU frente a la presencia de otros factores clínicos.

	Dif CIM	P> t	Interval Conf. 95%	
<i>C. albic</i> *1	-1.242562	0.001	-1.923963	-.5611613

Dif CIM = Diferencia entre el CIM de la *C. albicans* y las otras especies de *Candida*.

* La asociación detectada entre *C. albicans* y una CIM baja fue independiente de la institución de salud, del tipo de UCI, la edad y el género del paciente, la procedencia, los días en UCI, el sitio anatómico del aislamiento (sangre, orina u otros), el antecedente de trauma, cirugía y diabetes; la presencia y permanencia de Catéter Venoso Central, la nutrición parenteral, la sonda vesical; y los antibióticos empleados.

menor probabilidad de responder a un régimen antimicótico específico (49). En la práctica, normalmente, la terapia antimicrobiana ha sido ya instaurada antes de disponer de los resultados de laboratorio; posteriormente, el reporte de la sensibilidad, influye el tratamiento de aquellos pacientes que no habían respondido al manejo instaurado originalmente (50). De este modo y en muchas ocasiones, la determinación de la sensibilidad *in vitro* sería un indicador de que tal terapia era inapropiada de acuerdo con el informe de resistencia al fármaco en cuestión. En el caso de los hongos, las pruebas de sensibilidad a los antimicóticos no hacen parte de los procedimientos usuales de laboratorio por lo que contar con información preliminar acerca del tipo de agente y de los patrones locales de sensibilidad a antifúngicos, aumentan la probabilidad de acertar *a priori* en la prescripción del paciente, hecho particularmente útil en el paciente crítico. En las infecciones profundas por *Candida*, el papel de la sensibilidad *in vitro* en la predicción de la respuesta clínica no ha sido definido (51-53); sin embargo, la presencia de especies no *albicans*, se ha asociado con una respuesta desfavorable (54).

En conclusión, nuestro estudio sugiere una alta prevalencia de especies de *Candida no albicans* en los pacientes infectados, hospitalizados en las UCIs del medio. Igualmente señala que la resistencia microbiana al FLU en esta población es rara. Los aislamientos de *C. albicans* tienen una mayor sensibilidad *in vitro* al FLU cuando se comparan con las otras especies; el FLU alcanza su máxima efectividad en la inhibición del

crecimiento de *C. albicans*, de acuerdo con lo sugerido por el IET. Esta diferencia no parece relacionarse con los factores comúnmente asociados con el manejo de los pacientes críticos.

Los resultados de este estudio plantean un respaldo microbiológico para el uso del FLU en el paciente críticamente enfermo con candidiasis profunda; sin embargo, se requiere llevar a cabo estudios multicéntricos en Colombia que incluyan un número mayor de UCIs de diferentes ciudades y un número suficiente de episodios candidiásicos con sus respectivos aislamientos que aporten información clínica y microbiológica que permitan confirmar o modificar la base de las presentes conclusiones.

Agradecimientos

En la ejecución de este estudio se contó con la colaboración de profesionales de la salud, vinculados a las instituciones donde se llevó a cabo, quienes contribuyeron con la búsqueda de los casos y el manejo inicial de los aislamientos. Destacamos la colaboración de: Adriana Pinto, Martha Jácome, Libeth Criado y Claudia Bárcenas.

Abstract

Objective: To determine the antifungal susceptibility patterns to Fluconazole in *Candida* species isolated from Intensive Care Unit (ICUs) patients. **Design:** Cross-Sectional study. **Setting:** Reference care medical centers in Bucaramanga, Colombia. **Period:** January to December, 2001. **Methods:** For each patient, basic demographics details, clinical history and pertinent features were recorded. Susceptibility testing was performed using the Fluconazole Disk Diffusion Test measurement (BIOMIC). **Results:** Overall, 38 strains were isolated from 35 patients: 13 from candiduria, 12 with candidemia and 13 from other infected anatomic sites. Concerning species, 17 (45 %) of the isolates were *Candida albicans*; other *Candida spp* were represented by *Candida tropicalis* with 17 isolates (45%), followed by 3 of *Candida glabrata* and 1 of *Candida parapsilosis*. *In vitro* resistance to fluconazole (MIC > 32 microg/mL) was not detected. Antifungal susceptibility was significantly higher in the *C. albicans* isolates than in the *non-albicans* group ($p=0.004$). This difference was independent of anatomic site of infection, antibiotic use, invasive procedures and other clinical variables.

Conclusions: In this study, *non-albicans* species (especially *C. tropicalis*) appeared as frequent pathogens causing infections in ICU patients. However, resistance to fluconazole was not observed among the different *Candida* species. *Candida albicans* isolates had lower MICs independently of frequent risk factors found in the critical patients. **Key words:** *Candida*, Fluconazole, Intensive Care Units, Drug resistance, microbial sensitivity tests.

Referencias

1. Verduyn FM, Meis JF, Voss A. Nosocomial fungal infections: Candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999 Jul; 34(3): 213-20.
2. Reddy RB, Nutankalva L, Mody V. Fungemia in Critically Ill Patients. IDSA 40th Annual Meeting; 2002 October 24-27; Chicago, US. Abstract 326.
3. Colombo AL. Epidemiology and treatment of hematogenous candidiasis: a Brazilian perspective. *Braz J Infect Dis* 2000 Jun; 4(3): 113-8.
4. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998 May; 31(1): 327-32.
5. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1998; 148: 2642-5.
6. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomao R, Branchini ML, Spector N. Risk Factor for Death in Patients with Candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 846-50.
7. Schaberg DR, Culver AH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3B):S72-4.
8. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Risk factor for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 977-85.
9. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial Candiduria: A Review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1602-7.
10. Kontoyannis DP, Reddy BT, Bodey GP, Luna M, Tarrand J, Lewis RE, et al. Pulmonary Candidiasis (PC) in Cancer patients (pts): an Autopsy Study. 41st ICAAC; 2001 September 22-25; Chicago, US. Abstract J-677.
11. Dean DA, Burchard KW. Fungal infection in surgical patients. *Am J Surg* 1996 Mar; 171(3):374-82.
12. Dean DA, Burchard KW. Surgical perspective on invasive *Candida* infections. *World J Surg* 1998 Feb; 22(2): 127-34.

13. **Meunier F.** Candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989 ;8:438-47.
14. **Bodey GP.** Hematogenous and major organ candidiasis. In: Bodey GP, ed. *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1992:279-329.
15. **Gallis HA, Drew RH, Pickard WW.** Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:308-29.
16. **Hernández G, Altermatt F, Bernucci F, Acuna D, Apablaza F, Valenzuela F, Lefio A, Pérez C, Buggedo G, Castillo L.** Use of amphotericin B in lipid emulsions: does it prevent its toxicity in critically ill patients? *Rev Med Chil* 2000 Oct; 128(10):1101-7.
17. **Kam LW, Lin JD.** Management of systemic *Candida* infections in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2002 Jan 1;59(1):33-41.
18. **Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al.** A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 331:1325-30.
19. **Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smail F, Fong I, et al.** Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 May;16(5):337-45.
20. **Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, Wagener MM, Yu VL.** Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med.* 1995 Dec 11-25;155(22):2429-35.
21. **Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes A, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, et al.** Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2002 December 19;347(25):2020-9.
22. **Gilbert B, Daskalakis C, Babinchak T.** Clinical Outcome Study of Non-*albicans Candida* Bloodstream Infections. IDSA 40th Annual Meeting; 2002 October 24-27; Chicago, US. Abstract 331.
23. **Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP.** National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:327-32.
24. **Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pincowski H, Vartivarian S.** The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
25. **Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR, et al.** The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;100: 617-23.
26. **Ghannoum MA, Rex JH, Galgiani JN.** Susceptibility testing of fungi: current status of correlation of in vitro data with clinical outcome. *J Clin Microbiol* 1996; 34:489-95.
27. **Pfaller MA.** Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 22(Suppl. 2):S89-S94.
28. **Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP.** 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.
29. **Price MF, LaRocco MT, Gentry LO.** Fluconazole susceptibilities of *Candida* species and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period. *Antimicrob. Agents Chemother* 1994;38:1422-4.
30. **Wingard JR.** Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115-25.
31. **Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R.** Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1847-9.
32. **Collin B, Clancy CJ, Nguyen MH.** Antifungal resistance in non-*albicans Candida* species. *Drug Resist Updat* 1999 Feb;2(1):9-14.
33. **De Bedout C, Ayabaca J, Vega R, Méndez M, Santiago AR, Pabón ML, Tabares AM, Restrepo A, Newell V.** Evaluación de la susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol por el método de difusión de disco. Experiencia en la región CELA (Colombia, Ecuador, Venezuela). *Biomédica* 2003; 23:31-7.
34. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Minutes US NCCLS antifungal susceptibility subcommittee meeting on interpretive breakpoints. January 2002; NCCLS, Villanova PA.
35. **Liebowitz LD, Ashbee HR, Evans EG, Chong Y, Mallatova N, Zaidi M, Gibbs D.** Global Antifungal Surveillance Group. A two year global evaluation of the susceptibility of *Candida* species to fluconazole by disk diffusion. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001 May-Jun;40(1-2):27-33.
36. **Meis J, Petrou M, Bille J, Ellis D, Gibbs D.** A global evaluation of the susceptibility of *Candida* species to fluconazole by disk diffusion. Global Antifungal Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000 Apr;36(4):215-23.
37. **Bille J, Glauser MP.** Evaluation of the susceptibility of pathogenic *Candida* species to fluconazole. Fluconazole Global Susceptibility Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 Dec;16(12):924-8.

38. **Troillet N, Durussel C, Bille J, Glauser MP, Chave JP.** Correlation between in vitro susceptibility of *Candida albicans* and fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993 Dec;12(12):911-5.
39. **Lee SC, Fung CP, Lee N, See LC, Huang JS, Tsai CJ, et al.** Fluconazole disk diffusion test with methylene blue- and glucose-enriched Mueller-Hinton agar for determining susceptibility of *Candida* species. *J Clin Microbiol* 2001 Apr;39(4):1615-7.
40. **Kronvall G, Karlsson I.** Fluconazole and voriconazole multidisk testing of *Candida* species for disk test calibration and MIC estimation. *J Clin Microbiol* 2001 Apr;39(4):1422-8.
41. **Kirkpatrick WR, Turner TM, Fothergill AW, McCarthy DI, Redding SW, Rinaldi MG, Patterson TF.** Fluconazole disk diffusion susceptibility testing of *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1998 Nov;36(11):3429-32.
42. **Barry AL, Brown SD.** Fluconazole disk diffusion procedure for determining susceptibility of *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 1996 Sep;34(9):2154-7.
43. **Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE.** Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662-78.
44. **McNeil M.** *Candida*. In: Mayhall CG, editor. *Hospital epidemiology and infection control*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. P. 521-34.
45. **Burgess DS, Hastings RW, Summers KK, Hardin TC, Rinaldi MG.** Pharmacodynamics of fluconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Candida albicans*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000 Jan;36(1):13-8.
46. **Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A, et al.** Bloodstream Infections Due to *Candida* Species: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Mar;44:747-51.
47. **Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA.** International Surveillance of Bloodstream 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 Jul;36(7):1886-9.
48. **Stratton CW, IV.** In vitro testing: correlations between bacterial susceptibility, body fluid levels and effectiveness of antibacterial therapy. In: V. Lorian, editor. *Antibiotics in laboratory medicine*. 3rd ed. Baltimore: The Williams and Wilkins Co; 1991. p. 849-79.
49. **Espinel-Ingroff A.** Clinical relevance of antifungal resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1997 Dec;11(4):929-44.
50. **Little T, Woodrich S, Boikov D, Zawawi A, Guzman J, Vázquez JA.** The 12 Year Evolution of Environmental *Candida* Colonization in a Medical Intensive Care Unit. *IDSA 40th Annual Meeting; 2002* October 24-27; Chicago, US. Abstract 327.
51. **Lee S, Fung C, Huang J, Tsai C, Chen H, et al.** Clinical Correlates Of Antifungal Macrodilution Susceptibility Test Results For Non-AIDS Patients With Severe *Candida* Infections With Fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Oct;44(10):2715-8.
52. **Rex JH, Pfaller MA, Barry AL, Nelson PW, Webb CD.** Antifungal Susceptibility Testing of Isolates from a Randomized, Multicenter Trial of Fluconazol Versus Amphotericin B as Treatment of Nonneutropenic Patients with Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Jan;39(1):40-4.
53. **Revankar S, Dempsey W, Tioutiounnik N, Gregg C.** Candidemia and Tolerance to Fluconazole: A Case-Control Study. *IDSA 40th Annual Meeting; 2002* Oct 24 to 27; Chicago, US. Abstract 351.
54. **Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano Donati K, Morace G, Fadda G, Cauda R.** Candidemia in HIV-infected subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999 Jul;18(7):478-83.