



Artículo original

Candidemia en el Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela 2000-2002

Luz M Mesa^{a,*}, Noris M Arcaya^b; Maritza R Pineda S^c, Haydee Beltrán-Luengo^c,
Belinda M Calvo^d

^aEscuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia

^bFacultad de Medicina, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda
Coro - Venezuela.

^cCentro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo

^dEscuela de Medicina, Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia
Maracaibo - Venezuela

Recibido 24 de octubre de 2005; aceptado 12 de diciembre de 2005

Resumen: El objetivo de este estudio fue realizar la caracterización fenotípica y conocer la distribución de las especies de *Candida* aisladas en 92 pacientes con candidemia (niños y adultos) internados en el Hospital Universitario de Maracaibo (Servicios UCI y No UCI), Edo. Zulia, Venezuela, de Marzo de 2000 a Septiembre de 2002. La identificación de las levaduras aisladas de los hemocultivos fue realizada mediante el uso de CHROMagar *Candida* y métodos tradicionales; en algunos casos se aplicó API 20C e ID32. Los resultados indican la presencia de *C. albicans* (33,7%) y *Candida non albicans* (66,3%): *Candida tropicalis* (30,4%), *Candida parapsilosis* (21,7%), *Candida guilliermondii* (5,4%), *Candida pelliculosa* (5,4%), *Candida famata* (2,2%) y *Candida glabrata* (1,1%). Entre los niños (n=70) internados en la UCI y servicios no UCI, predominaron aislamientos de *C. parapsilosis* y *C. albicans* respectivamente. Por otra parte, *Candida tropicalis* fue la levadura más frecuentemente aislada en adultos en los servicios evaluados. El predominio de *Candida non albicans* observado en este estudio, ha sido reportado en América Latina.

Palabras clave: candidemia, *Candida*, hemocultivos, América Latina

Candidemia at the University Hospital of Maracaibo, Zulia State, Venezuela 2000-2002

Abstract: The phenotypic characterization and the distribution of *Candida* spp. isolates coming from 92 patients with Candidemia (adults and children) that were hospitalized in the ICU and non ICU Services at The University Hospital of Maracaibo, Zulia State, Venezuela, from March 2000 to September 2002, was the aim of this study. Hemocultures isolated yeasts identification were done using CHROMagar *Candida* and traditional methods; in some cases were applied API 20C and ID32. The results showed the presence of *Candida albicans* (33,7%) and *Candida non albicans* (66,3%): *Candida tropicalis* (30,4%), *Candida parapsilosis* (21,7%), *Candida guilliermondii* (5,4%), *Candida pelliculosa* (5,4%), *Candida famata* (2,2%) and *Candida glabrata* (1,1%). The isolates from children (n=70) located in ICU and non ICU services showed predominance of *C. parapsilosis* and *C. albicans* respectively. On the other hand, *C. tropicalis* was the most frequent isolate in both adult services. The predominance of *Candida non albicans* observed in this study has been reported in Latin American countries.

Key Words: candidemia, *Candida*, hemocultures, Latin America

* Correspondencia:

E-mail: lmlamesac@cantv.net

Introducción

Candidemia es la presencia de levaduras pertenecientes al género *Candida* en el torrente sanguíneo. Se asocia a factores predisponentes, tales como: administración de antimicrobianos de amplio espectro, utilización de catéteres intravenosos, uso de nutrición parenteral, neutropenia, estancia en unidades de cuidados intensivos (UCI) e intervenciones quirúrgicas del aparato gastrointestinal [1].

Durante la década de 1980, la frecuencia de Candidiasis nosocomial se incrementó dramáticamente, debido a la presencia de los factores predisponentes señalados anteriormente (1). En los últimos años se ha producido un aumento en la prevalencia de las infecciones del torrente sanguíneo por especies de *Candida* distintas a *Candida albicans*, especialmente por *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *C. tropicalis* [2-4]. A este aumento ha contribuido el uso de sistemas comerciales de identificación de las levaduras.

C. albicans es una especie virulenta, debido a su habilidad para adherirse a las superficies del hospedero, producir enzimas hidrolíticas y secretar proteínas [5,6]. Otros factores de virulencia, como producción de hifas y habilidad para cambiar de fenotipo, juegan un importante papel en la patogénesis. *C. tropicalis* ha sido señalada como un agente oportunista, con considerable potencial biológico, cuando el hospedero está comprometido por neutropenia, supresión de la flora bacteriana, uso de antimicrobianos y alteración de la mucosa gastrointestinal [7]; se ha asociado a infección hematológica, con alta tasa de mortalidad [8]. *C. parapsilosis* es comúnmente recuperada de la piel en humanos, puede adherirse fuertemente a la superficie de catéteres intravasculares y es propensa a proliferar en soluciones de glucosa [9,10]; ha sido comúnmente aislada de las manos de trabajadores de la salud [11] y se ha asociado a endocarditis en pacientes con cirugía cardíaca y usuarios de drogas intravenosas [12]. *C. glabrata* surge como un importante patógeno hospitalario; se considera poco virulenta y la infección sistémica se ha asociado a pacientes seriamente debilitados [13,14]; la candidemia por *C. glabrata* está asociada a alta mortalidad [15].

La más alta prevalencia de candidemia debido a especies de *Candida* no *albicans*, ha sido reportada en América Latina, donde *C. albicans* ha sido responsable solamente del 40% de las infecciones. *C. parapsilosis* es la especie de *Candida* no *albicans* más comúnmente recuperada de hemocultivos en América Latina, Europa y Canadá [16,17], a diferencia de la situación en los Estados Unidos, donde *C. glabrata* es la especie más aislada de los hemocultivos en algunas casuísticas [15]. Se ha observado que en Suramérica la mayoría de las especies de *Candida* no *albicans*, representadas por *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, todavía son susceptibles a anfotericina B y fluconazol [18].

En nuestro medio no hay reportes de la frecuencia de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos, por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue realizar la caracterización fenotípica y conocer la distribución de los aislados de *Candida* por Servicios Médicos, en el Servicio Autónomo

Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM), durante el lapso Marzo 2000-Septiembre 2002.

Materiales y Métodos

Microorganismos

Fueron estudiadas 92 cepas de levaduras del género *Candida* aisladas de hemocultivos de pacientes (niños y adultos) con candidemia, internados en Servicios de UCI y no UCI del SAHUM, y procesados en el Centro de Referencia Bacteriológica de la misma Institución, desde Marzo de 2000 hasta Septiembre de 2002.

Identificación

La identificación de las levaduras se realizó en la Facultad de Medicina, Cátedra de Micología, de la Universidad del Zulia. Las levaduras aisladas se sembraron en el medio CHROMagar *Candida* (CHROMagar Company, Paris, France), el cual identifica a *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei* por la formación de colonias de color verde claro, azul y rosado respectivamente. A partir de las colonias desarrolladas en este medio se realizaron estudios morfológicos y fisiológicos de las colonias: pruebas de filamentización (técnica de Dalmau) en Crema de Arroz Tween 80 Agar, fermentación de azúcares por la técnica de Wickerham [glucosa, galactosa, lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa (2%), rafinosa (4%)] y asimilación de carbohidratos por la técnica auxanográfica en placa (glucosa, celobiosa, galactosa, maltosa, sacarosa, lactosa, sorbosa, eritritol, trehalosa, rafinosa, inositol, xilosa, melibiosa, melezitosa, rhamnosa, manitol), según metodología tradicional (19). También se aplicaron los sistemas de identificación de levaduras API 20C AUX e ID-32 (BioMérieux, Nürtinger, Germany), en catorce cepas que no fue posible identificar por el método convencional.

Los resultados obtenidos se tabularon según Servicios: pediátricos y adultos, UCI y No-UCI.

Resultados

De un total de 92 levaduras del género *Candida* aisladas de hemocultivos, 31 (33,7%) correspondieron a *C. albicans* y 70 (66,3%) a otras especies de *Candida*: *C. tropicalis* (28/30,4%), *C. parapsilosis* (20/21,7%), *C. guilliermondii* (5/5,4%), *C. pelliculosa* (5/5,4%), *C. famata* (2/2,2%) y *C. glabrata* (1/1,1%) (Figura 1).

La distribución de las especies de *Candida* en los servicios de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y no UCI de adultos y niños, del SAHUM, mostró una mayor procedencia de cepas (n=70) de los servicios pediátricos. *C. albicans* fue la especie más frecuente (31 aislamientos) en todos los servicios estudiados, con predominio en pediatría (28 aislados), principalmente en el servicio no-UCI (23 aislamientos). De las *Candida* no *albicans*, *C. tropicalis* fue la especie más aislada (28 aislados), seguida por *C. parapsilosis* (20 aislados); ambas especies fueron más

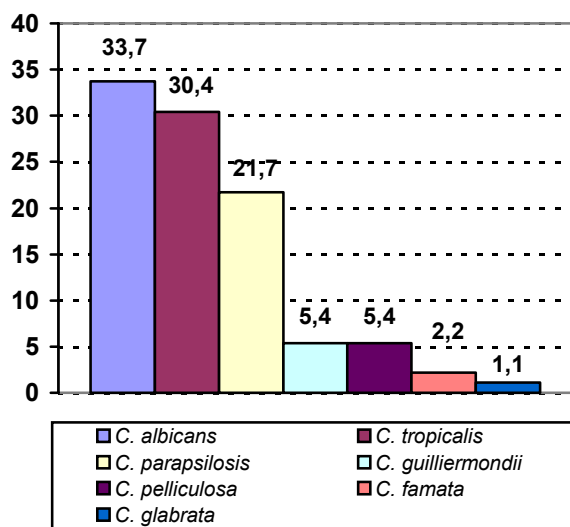


Figura 1. Porcentaje de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos en el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela. 2000-2002.

frecuentes en los servicios pediátricos no-UCI. *C. tropicalis* fue la especie predominante en los servicios de adultos UCI y no-UCI (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las especies de *Candida* aisladas de hemocultivos en los servicios UCI y no UCI, adultos y pediátricos, en el Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela. 2000-2002.

Especies de <i>Candi-</i>	Adultos		Niños		Total
	UCI	No UCI	UCI	No UCI	
<i>C. albicans</i>	2	1	5	23	31
<i>C. tropicalis</i>	8	4	3	13	28
<i>C. parapsilosis</i>	2	2	6	10	20
<i>C. guilliermondii</i>	-	1	-	4	5
<i>C. pelliculosa</i>	-	-	4	1	5
<i>C. famata</i>	1	-	-	1	2
<i>C. glabrata</i>	-	1	-	-	1
Total	13	9	18	52	92

Del total de especies identificadas (92 cepas), 14 (23,8%) fueron identificadas mediante API 20 e ID32: 5 *C. pelliculosa*, 2 *C. tropicalis*, 2 *C. guilliermondii*, 1 *C. famata* y 4 *C. parapsilosis*.

Discusión

Se ha reportado que las especies de *Candida* representan el cuarto patógeno más frecuentemente aislado de hemocultivos en los Estados Unidos [13]. Aproximadamente el 95% de las fungemias son producidas por *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* [4]. En un gran número de hospitales se han identificado grupos y brotes de Candidemia, principalmente en áreas de alto riesgo,

tales como unidades de cuidado intensivo quirúrgico y neonatal [20,21].

En el presente estudio, *C. albicans* representó el 33,7% de todas las levaduras analizadas, observándose una alta incidencia de *Candida no albicans* (66,3%), como se ha citado previamente [18,22]. El porcentaje de *C. albicans* en esta casuística fue menor, comparado con el reportado por otros investigadores [23-25]. Cabe resaltar que la mayoría de los aislamientos de *C. albicans* de este estudio procedieron de pacientes hospitalizados en servicios pediátricos no UCI.

C. tropicalis (30,4%) fue la segunda especie más aislada después de *C. albicans*; resultados similares fueron reportados por Godoy y col. [18]. Estos resultados concuerdan con otros estudios, donde la emergencia de *C. tropicalis* ha sido señalada como causante de infección invasiva [26,27]. *C. parapsilosis* (21,7%) siguió en frecuencia; esta levadura ha sido reportada como la especie de *Candida no albicans* más aislada en América Latina, Canadá y Europa [28]. En esta casuística, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, después de *C. albicans*, fueron las especies más frecuentes en servicios pediátricos no UCI. La elevada incidencia de *C. albicans* y *C. parapsilosis* en niños ha sido reportada previamente [14,29]. La mayor frecuencia de aislamientos procedentes de servicios no UCI pudiera deberse al hecho de que en los servicios UCI se realiza un mejor control de los factores de riesgo; sin embargo, se deben realizar investigaciones sobre este aspecto para conocer mejor la realidad de las infecciones nosocomiales en esta Institución.

Otras especies descritas como raras o infrecuentes, fueron encontradas en menor proporción: *C. guilliermondii* (5,4%), *C. pelliculosa* (5,4%) y *C. famata* (2,2%). Una frecuencia similar de *C. guilliermondii* ha sido reportada en Brasil [30]. Hasta ahora poco se conoce de la epidemiología de estas especies, sin embargo todas han sido asociadas con fungemia, según lo reportado por varios investigadores [31, 32].

C. glabrata, se aisló en un 1,1%; el bajo porcentaje de aislamiento de esta especie contrasta con otros reportes donde se le señala como una importante causa de infección del torrente sanguíneo [23,25]. La asociación de *C. glabrata* como causa de candidemia en pacientes adultos, ya señalada por otros autores [14], podría explicar la baja frecuencia de esta especie en este estudio, donde la mayoría de los aislados eran de origen pediátrico. La epidemiología de *C. glabrata* ha sido poco analizada, no obstante, esta especie se ha asociado con un período prolongado de hospitalización y previa terapia antibacteriana [33].

En relación a la distribución de las especies de los servicios analizados UCI y no UCI, adultos y pediátricos, se observó que en los adultos predominó *C. tropicalis* y en los servicios pediátricos *C. albicans*. Estos resultados coinciden con las diferencias en la frecuencia de estas especies en grupos pediátricos y adultos reportada en un estudio multicéntrico, donde se señaló a *C. albicans* y *C. parapsilosis* como las especies de *Candida* más frecuentes en grupos pediátricos y en los adultos *C. glabrata*, *C. pa-*

rapsiosis y *C. tropicalis* [28]. La frecuencia de aislamiento de *C. tropicalis* y *C. parapsiosis* en el presente estudio podría deberse a la falta de programas de vigilancia epidemiológica para enfermedades micóticas nosocomiales y el uso incorrecto de antimicrobianos en los hospitales locales.

Es de hacer notar que 23% de los aislados no pudieron ser identificados por la metodología tradicional. Se ha reportado que los tratamientos prolongados de quimioterapia citotóxica, radioterapia y corticosteroides hacen a las levaduras susceptibles de sufrir cambios morfológicos, bioquímicos y fisiológicos, que pueden alterar el proceso de identificación [34]. La procedencia de las muestras estudiadas, hemocultivos de pacientes con candidemia, pudiera explicar este hecho.

Conclusión

Los resultados obtenidos demuestran una alta incidencia de *Candida no albicans* como causa de fungemias en nuestro medio, con una elevada proporción en la población pediátrica, principalmente en servicios no UCI.

Agradecimiento

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de La Universidad del Zulia (CONDES) por el soporte financiero de la investigación.

Referencias

- [1] Sota M, Ezpeleta C, Cisterna R y los participantes en el Estudio Multicéntrico Sepsis Data del Grupo para el Estudio de la Infección Nosocomial de la SEIMC. Descripción de 165 episodios de fungemia de un estudio multicéntrico. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 30-5.
- [2] Gold JWM. Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic disease. Am J Med 1984; 76: 458-63.
- [3] Pfaller MA. Nosocomial fungal infections epidemiology of candidiasis. J Hosp Infect 1995; 30(suppl): 329-38.
- [4] Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: Trends in species distribution and antifungal susceptibility. J Clin Microbiol 2002; 40: 3551-75.
- [5] Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases. Curr Top Med Mycol 1996; 7: 55-69.
- [6] Odds FC. *Candida* infections: an overview. Crit Rev Microbiol 1987; 15: 1-5.
- [7] Wingard JR, Dick J, Merz W, Sandford G, Saral R, Burns W. Pathogenicity of *Candida tropicalis* and *Candida albicans* after gastrointestinal inoculation in mice. Infect Immun 1980; 29: 808-13.
- [8] Komshian SV, Uwaydah A, Sobel J, Crane L. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics and evaluation of factors influence outcome. Rev Infect Dis 1989; 11: 379-90.
- [9] Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pincowski H, Varvitarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis 1997; 24: 1122-8.
- [10] Levin AS, Costa S, Mussi N, Basso M, Sinto S, Machado C, et al. *Candida parapsiosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 243-9.
- [11] Hedderwick SA, Lyors M J, Liu M, Vazquez J.A, Kauffman CA. Epidemiology of yeast colonization in the intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 663-70.
- [12] Odds FC, Van Nuffel L. *Candida* and Candidiasis: a review and bibliography. 2nd ed. Bailliere Tindall, London, United Kingdom. 1998.
- [13] Diekema DJ, Mecer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA. Epidemiology of Candidemia: 3-Year result from the emerging infections and the epidemiology of Iowa Organisms Study. J Clin Microbiol 2002; 40: 1298-302.
- [14] Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Mecer SA, Hollis RJ and the SENTRY Participants Group. Trends in antifungal susceptibility of *Candida spp.* isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J Clin Microbiol 2002; 40: 852-6.
- [15] Pfaller MA, Messer S, Gee S, Joly S, Pujol C, Sullivan DJ, et al. Trends in species distribution and susceptibility to fluconazol among bloodstream isolates of *Candida* species in the United States. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 33: 217-22.
- [16] Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Fluit AC, Verhoef J, Sader HS, et al. for the SENTRY Participant Group Europe. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 35: 19-25.
- [17] Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA, for the SENTRY Participant Group. 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; 36: 1886-9.
- [18] Godoy P, Tiraboshi IN, Severo CL, Bustamante B, Calvo B, De Almeida LP, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida spp.* bloodstream isolates from Latin American hospitals. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; 98: 401-4.
- [19] Kurtzman C & Fell V. The yeasts, a taxonomic study. 4th Ed. Elsevier Science. B.V. Amsterdam; 1998.
- [20] Isenberg HD, Tucci V, Centurs F. Single source outbreak of *Candida tropicalis* complicating coronary bypass surgery. J Clin Microbiol 1989; 26: 2426-8.
- [21] Reagan DR, Pfaller MA, Hollis R J, Wenzel RP. Evidence of nosocomial spread of *C. albicans* causing bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 21: 191-4.
- [22] Cuenca Estrella M, Rodero L, García-Efron G, Rodríguez Tudela J. Antifungal susceptibilities of *Candida spp.* isolated from blood in Spain and Argentina, 1966-1999. J Antimicrob Chemother 2002; 49:981-7.
- [23] Pfaller MA, Jones N, Doern V, Sader S, Messer A, Houston A, et al. and the SENTRY Participant Group. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY. Antimicrobial Surveillance Program in the North America and Latin

- America, 1997-1998. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 747-51.
- [24] Martin D, Persat F, Piens MA, Picot S. *Candida* species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:329-33.
- [25] Swinne D, Watelle M, Suetens C, Mertens K, Fonteyne PA, Nolard N. A one-year survey of candidemia in Belgium in 2002. Epidemiol Infect 2004; 132: 1175-80.
- [26] Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis 1995; 20: 115-25.
- [27] Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. Rev Infect Dis 1985; 7: 646-55.
- [28] Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. and the SENTRY Participant Group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and *in vitro* susceptibility to fluconazol, ravuconazol, and voriconazol of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. J Clin Microbiol 2001; 39: 3254-9.
- [29] San Miguel LG, Cobo J, Otheo E, Sanchez-Sousa A, Abreira V, Moreno S. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: emergence of *Candida parapsilosis*. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 548-52.
- [30] Colombo AL, Nucci M, Salomao R, Branchin IML, Ritchmann R, Derossi A, et al. High rate of non-*albicans* candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. Diagn Microbiol Infect 1999; 34: 281-6.
- [31] Panizo M, Reviákina M, Dolande V, Maldonado B. Aislamiento de levaduras en muestras clínicas. Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (1996-2001). Rev Soc Ven Microbiol 2002; 22: 57-63.
- [32] Nguyen MH, Peacock JE, Morris J, 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 100: 617-23.
- [33] Vazquez JA, Dembry LM, Sánchez V, Vazquez MA, Sobel JD, Zeryos MJ. Nosocomial *Candida glabrata* colonization: an epidemiologic study. J Clin Microbiol 1998; 36: 421-6.
- [34] Panizo M, Reviákina V, Bellorín E. Dificultades en la identificación de levaduras aisladas de pacientes oncológicos. Bol Soc Ven Microbiol 2000; 20: 104-7.