

Aspectos microbiológicos y clínicos de las infecciones por hongos

385

USO DE ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS. PRÁCTICA ACTUAL EN LAS UCIS ESPAÑOLAS

M. Marin¹, A. Ubeda¹, A. Carolina Caballero², N. Carrasco³, P. Garro⁴, M.J. Broch⁵, P. Olachea⁶, L. Álvarez⁷, C. León¹. y Grupo del Proyecto Cava

Servicios de Medicina Intensiva, ¹Hospital Universitario de Valme. Sevilla, ²Hospital Virgen de la Concha. Zamora, ³Hospital de la Princesa. Madrid, ⁴Hospital General. Granollers. Barcelona, ⁵Hospital de Sagunto. Sagunto, ⁶Hospital de Galdakao. Galdakao, ⁷Hospital Juan Canalejo. Coruña.

Objetivo: Analizar las características del uso del tratamiento antifúngico (TA) de la colonización/infección candidiasis en los pacientes adultos críticos no neutropénicos ingresados en UCI, en nuestro medio.

Método: Se realizó un estudio observacional, prospectivo multicéntrico (36 UCIs de España, Argentina y Francia) en pacientes ingresados ≥ 7 días entre Abril-2006 y Junio-2007. Se registraron datos demográficos, enfermedad de base, APACHE II, SOFA, comorbilidades y factores de riesgo. Semanalmente se registró la presencia y grado de sepsis, el nivel de gravedad y de fallo orgánico, el Candida Score, el índice de colonización y screening de Candida spp en distintas muestras orgánicas. Los pacientes fueron clasificados en no colonizados/infectados (NCI) (n = 215), colonización candidiasis (CC) (n = 834) o infectados (CI) (n = 58). Se registraron los tratamientos antifúngicos utilizados: día inicio, tipo, dosis, tiempo de uso y evolución. Se realizó seguimiento de los pacientes hasta alta o óbitos.

Resultados: Un total de 224 pacientes (20,3%) recibieron tratamiento antifúngico: 49 en el grupo de CI, 170 en el de CC y 5 pacientes en el grupo de NCI. El tiempo medio (per-

centil 25-75) transcurrido entre el ingreso en UCI y el inicio del TA fue de 17,3 (11,1-24,7) días. La mortalidad cruda en la UCI fue del 27,5% (242/878) en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento antifúngico, en comparación con el 41,9% (94/224) que fueron tratados con antifúngicos sistémicos

Antifúngicos	NCI (n = 215)	CC (n = 834)	CI (n = 58)
Pacientes tratados	5 (2,3 %)	170 (20%)	49 (84,4 %)
Fluconazol	4	121	33
Caspofungina	-	18	7
AFB liposomal	1	10	5
Voriconazol	-	16	3
AFB CL	-	2	1
AFBD	-	3	-
TA de rescate	-	23	16

Conclusión: El fluconazol fue el antifúngico más usado tanto en pacientes con CI como en los colonizados, seguido por la caspofungina. El tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente en la UCI hasta la indicación del tratamiento antifúngico fue de dos semanas. La mortalidad intraUCI fue mayor en los pacientes tratados que en los no tratados con antifúngicos.

386

CARACTERÍSTICAS DE LAS MENINGITIS POR CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS EN PACIENTES VIH POSITIVOS Y NEGATIVOS

X. García, R. Sanz, A. Monzó, D. Rus, G. Lostaunau, V. Abril y E. Ortega

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Consorci Hospital General Universitari València.

Introducción: *Cryptococcus neoformans* es un hongo levaduriforme, capsulado, considerado como patógeno oportunista. La meningitis por *C. neoformans* es una entidad poco frecuente en nuestro medio, que aparece normalmente en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular (VIH, hemopatías..)

Objetivos: Evaluar las características epidemiológicas y el perfil clínico-evolutivo de las meningitis por *C. neoformans* diagnosticadas en nuestro hospital, así como las posibles diferencias en función de la presencia o no de infección por VIH.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de criptococosis meníngeas ingresados en nuestro hospital en el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2007. El diagnóstico microbiológico se realizó mediante la determinación del antígeno de *C. neoformans* (Cryo-LA test, Fumouze Diagnostics) y cultivo en LCR.

Resultados: Recogimos un total de 5 casos, 4 (80%) varones y 1 (20%) mujer. La edad media fue de 41 años (30-66). Dos casos (40%) eran de nacionalidad española y los tres restantes naturales de China, Bolivia y Argentina. Tres de los pacientes presentaban infección por VIH (uno diagnosticado al ingreso y los otros dos en estadio B2 y A3. En los pacientes VIH positivos la media de CD4+ fue 61 (49-73).

Dos enfermos (40%) no estaban infectados por VIH. Uno de ellos tenía un síndrome mieloproliferativo indeterminado y en el otro paciente no se encontró ningún factor predisponente.

La clínica predominante fue cefalea de más de 2 semanas de evolución, 4 (80%). Dos (40%) presentaron náuseas, vómitos y febrícula, uno (20%) inestabilidad a la marcha y 1 (20%) asoció alteraciones del lenguaje y desorientación. La TAC cerebral realizada en el 100% de los pacientes no presentó hallazgos patológicos, en cambio la IRM cerebral, mostró captación meníngea de contraste, localizando criptococomas en 1 (20%) de los pacientes. El LCR fue

patológico en todos los casos, encontrando un líquido claro con predominio linfocitario (media 75,31), hiperproteí-norraquia (media 150,22) e hipoglucorraquia (media 23,06). Los niveles de glucosa en LCR en los pacientes VIH negativo fueron inferiores (6,95), respecto a los pacientes VIH positivo (30,55), $p = 0,091$. La detección del Ag criptocócico en LCR fue positiva en todos los casos. El tratamiento inicial fue Anfotericina Deoxicolato y 5-Fluocitosina IV en 4 pacientes, debiendo retirarlo por efectos adversos en 2 casos. Tras la esterilización de los cultivos en LCR, se pasó a tratamiento con Fluconazol. 4 de los pacientes requirieron punciones lumbares evacuadoras durante su ingreso.

Conclusiones: La clínica más habitual suele ser cefalea subaguda. La rentabilidad diagnóstica de la TAC cerebral es muy escasa. La correlación de la positividad del Ag criptocócico y el aislamiento en cultivo fue del 100%. En los pacientes no infectados por VIH encontramos mayor hipoglucorraquia que en los VIH negativos. En todos los pacientes con infección por VIH, la cifra de CD4+ al diagnóstico fue menor de 100. El tratamiento de elección resulta con frecuencia mal tolerado.

387

CANDIDEMIA EN PACIENTES INGRESADOS EN UN HOSPITAL DE NIVEL TRES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-MICROBIOLÓGICAS

A. Vanegas¹, P. Merino¹, A. Arribi¹, N. Vidart², M. Jiménez² y J. Picazo¹

¹Servicio de Microbiología Clínica, ²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Objetivo: Conocer las características clínicas y microbiológicas de los pacientes con Candidemia ingresados en el hospital durante el año 2007.

Material y métodos: Es un estudio de serie de casos observacional y prospectivo realizado durante el año 2007. Se estudiaron los aislamientos de *Candida* sp. en hemocultivos (identificación y sensibilidad antifúngica) y se recogieron las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes.

Resultados: Se aislaron 70 *Candida* sp. en hemocultivos durante el año 2007. El total de pacientes con candidemia fue de 62 de los que el 53% fueron hombres y el 46% mujeres. El 62% de las candidemias se diagnosticaron en pacientes que se encontraban en UCI y el 37% restante eran pacientes que se encontraban en los Servicios de Medicina Interna, Cirugía y Traumatología. Los hallazgos asociados con candidemia encontrados fueron: portador de catéter central (82%), nutrición parenteral (59%), malnutrición (52%), tratamiento con corticosteroides (27%) y cirugía abdominal (14%). En el 84% de los pacientes se estaba empleando antibioterapia de amplio espectro. El 40% de los pacientes con candidemia fallecieron.

Las especies de *Candida* sp. más frecuentemente aisladas fueron *C. albicans* (45%), *C. parapsilosis* (35%), *C. glabrata* (9%) y *C. tropicalis* (9%). Sin embargo, si analizamos los pacientes ingresados en planta la especie más frecuente fue *C. parapsilosis* (47%). El 19% de *C. parapsilosis* fueron resistentes a caspofungina y el 50% de *C. glabrata* fueron resistentes a azoles.

Conclusión: La candidemia en los servicios de Medicina Intensiva es una entidad reconocida y se aplican escalas que valoran el riesgo de desarrollar candidemia, sin embargo, esto no siempre sucede en otros Servicios hospitalarios. Las candidemias en pacientes no ingresados en UVI es del 37% en nuestro centro, lo cual nos lleva a pensar que se deberían emplear escalas de riesgo en estos pacientes. La especie de *Candida* más resistente ha sido *C. glabrata* y no hemos encontrado ninguna resistencia a voriconazol ni a anfotericina en nuestro centro.

388

UTILIDAD DE LA DETECCIÓN DEL ANTICUERPO ANTI-ENOLASA Y LA CUANTIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA PROCALCITONINA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA CANDIDIASIS INVASIVA

C. Castro¹, E. Martín-Mazuelos¹, C. Martín¹, M.A. Álvarez-Fernández², A. Rezusta³, M.S. Cuétara⁴, C. Labayru⁵, I. Ramírez de Ocariz⁶ y B. Buendía⁷

¹U.G.C. de Microbiología Clínica, ¹H.U. Valme, Sevilla, ²H.C. de Asturias, Oviedo, ³H. De Miguel Servet, Zaragoza, ⁴H. Severo Ochoa, Leganés, Madrid, ⁵H.G. de Yague, Burgos, ⁶H.V. de La Concha, Zamora, ⁷H. de la Princesa, Madrid.

Objetivo: Estudiar la utilidad de la detección del anticuerpo anti-enolasa (anti-E) y los niveles plasmáticos de procalcitonina (PCT), para realizar el diagnóstico precoz de la candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos.

Pacientes y métodos: Estudiamos 139 pacientes que presentaban factores predisponentes para desarrollar una infección fúngica invasiva (IFI), todos incluidos en un estudio multicéntrico prospectivo observacional (CAVA Project). A cada paciente se le tomó una muestra de suero semanal, junto a otras muestras, según criterio clínico. Los pacientes fueron clasificados según criterios clínicos y microbiológicos en los siguientes grupos: pacientes con candidiasis invasiva probada (I) (20 pacientes), colonizados por *Candida* spp. (C) (44 pacientes) y un grupo no colonizado/infectado (NoC/I) (75 pacientes). Las técnicas diagnósticas realizadas al suero semanal (210 sueros) fueron las siguientes: determinación del anticuerpo anti-enolasa de *C. albicans* (Enolasa ELISA IgG Kit, Lab. Vircell®) y la determinación del nivel plasmático de proteína procalcitonina mediante el analizador Kryptor (Atom, Lab. Brahms®), siguiendo, en cada uno de los casos, las indicaciones del fabricante.

Resultados: Del total de 210 sueros estudiados obtuvimos un resultado positivo de anticuerpo anti-enolasa en 84 sueros (40%) y PCT superior a 0,5 UI/ml en 86 sueros (40,9%).

	Nº de pacientes con ambas determinaciones POSITIVAS	Anticipación de la ENOLASA	Anticipación de la PCT	Ambas técnicas simultáneas
CI (n=20)	9 (45%) 24 sueros	1 pte	4 ptes	4 ptes
C (n=44)	7 (16%) 7 sueros	3 ptes	2 ptes	2 ptes
No C/I (n=75)	11 (14%) 12 sueros			11 ptes

Todos los pacientes con candidiasis invasiva presentaron más de 1 suero positivo/paciente y, por el contrario, encontramos 1 único suero positivo/paciente en los grupos colonizados y no infectado/colonizados.

Conclusiones: 1. La detección de anticuerpos E y los niveles de PCT son técnicas que han mostrado buenos resultados en el grupo de pacientes con CI probada. 2. La presencia de un suero aislado con alguna técnica positiva no presenta relevancia para realizar un diagnóstico fiable. 3. La determinación de los niveles de PCT ha de ser valorado junto a otros marcadores de infección fúngica ya que es un marcador que aumenta en cualquier proceso infeccioso.

389

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LA ASPERGILOSIS INVASORA CON AFECTACIÓN EXTRAPULMONAR

C. García-Vidal¹, J. Ayats², C. Gudiol¹, M. Santin¹ y J. Carratalà¹
Servicios de Enfermedades Infecciosas¹ y Microbiología², IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona.

En los últimos años la incidencia de aspergilosis invasora ha aumentado progresivamente. La forma de presentación clí-

nica más común es la pulmonar. El objetivo del estudio fue analizar las características clínicas y la evolución de la aspergilosis invasora con afectación extrapulmonar.

Análisis retrospectivo de todos los casos de aspergilosis invasora con afectación extrapulmonar en pacientes adultos documentadas por cultivo +/- histología entre enero de 1995 y diciembre de 2007.

Se documentaron un total de 10 aspergilosis con afectación extrapulmonar. Las especies aisladas fueron: *Aspergillus fumigatus* (4 casos), *Aspergillus flavus* (3), *Aspergillus* spp (2) y *Aspergillus niger* (1). Cinco pacientes (50%) eran varones, la mediana de edad fue de 54 años (límites: 23-69 años). Las condiciones predisponentes fueron: SIDA (2 pacientes), valvulopatía (2), linfoma no Hodgkin (1), neurocirugía previa (1) y diabetes mellitus (1). Las formas clínicas de la infección fueron: sinusitis invasora (4 casos), endocarditis protésica posquirúrgica precoz (2), fungemia (1), meningitis posquirúrgica (1), abscesos cerebrales múltiples (1) y espondilitis lumbar con absceso epidural (1). Las sinusitis fueron principalmente esfenoidales (3), con extensión a la base del cráneo en un caso y ocurrieron en pacientes sin inmunodepresión grave. Las endocarditis (aórtica 1, mitral 1) cursaron en ambos casos con metástasis sépticas (vasculares periféricas, cutánea, retiniana, cerebral y osteoarticular). En tres casos existía afectación pulmonar concomitante. Se realizó tratamiento con uno o más antifúngicos: anfotericina B (8 casos), itraconazol (4), voriconazol (3), caspofungina (2), posaconazol (1). Se realizó además una resección quirúrgica agresiva en los 4 casos de sinusitis y drenaje de los abscesos en 2 casos (espondilitis, abscesos cerebrales). En los dos pacientes con endocarditis se procedió a intercambio valvular con recidiva en ambos casos. Sólo los pacientes con sinusitis invasora sobrevivieron, mientras que los 6 pacientes restantes fallecieron después de 48 días de mediana tras el diagnóstico (límites: 4-106 días).

Conclusiones: La aspergilosis invasora con afectación extrapulmonar es poco frecuente. La forma de presentación más común y de menor mortalidad es la sinusitis. Las otras aspergilosis con afectación extrapulmonar se asociaron a inmunosupresión grave o cirugía previa siendo en estos casos la mortalidad muy elevada.

390

SENSIBILIDAD A FLUCONAZOL DE CEPAS DE *CANDIDA ALBICANS* AISLADAS DE BRONCOASPIRADOS: RELACIÓN CON LA CAPACIDAD DE SWITCHING Y CON LA CONFIGURACIÓN DEL LOCUS MTL

B. Sacristán, J. Correa, M.A. Galán, R. Sánchez-Silos, J. Blanco* y M.T. Blanco

Microbiología, Hospital Universitario Infanta Cristina. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura

Introducción/objetivo: La resistencia a fluconazol de *Candida albicans* es un hecho que preocupa en la actualidad y algunos estudios la relacionan con una configuración homocigota del locus MTL y con la capacidad de cambios morfológicos. El objetivo de este trabajo ha sido valorar la sensibilidad a fluconazol en 17 cepas de *C. albicans* aisladas de broncoaspirados de pacientes críticos, estudiando comparativamente en todas las cepas la capacidad de switching y la configuración homocigota/heterocigota del locus MTL.

Métodos: Se estudiaron 17 cepas de *C. albicans* aisladas de aspirados bronquiales de pacientes de la UCI del Hospital Infanta Cristina. Se valoró la sensibilidad a fluconazol mediante microdilución por el sistema semiautomático Sensititre YeastOne. La capacidad de switching se realizó según la técnica descrita por Anderson y cols. (1987) utilizando el medio de Lee suplementado. La configuración del locus MTL (homocigota o heterocigota) se llevó a cabo mediante PCR convencional utilizando cebadores específicos para MTL₁, MTL₂ y MTL₃, según el método descrito por Legrand y cols (2004).

Resultados y discusión: Nuestros resultados muestran que 13 cepas (76,5%) de *C. albicans* no productoras de swit-

ching eran heterocigotas (MTL₁/MTL₂) y muy sensibles a fluconazol con CMI < 0,25 µg/mL. Las cuatro cepas restantes (29,4%) producían cambios morfológicos en sus colonias con una frecuencia de 10⁻⁴, presentando en el medio de Lee los siguientes cambios fenotípicos: Cepa 489: anillo; cepa 508: estrecha; cepa 509: invaginación; cepa 511: filamentos; dos de ellas (508 y 511) eran homocigotas en el locus MTL (MTL₁); las cuatro presentaron sensibilidad disminuida frente a fluconazol con las siguientes concentraciones: cepa 489 CMI > 256 µg/mL (resistente), cepa 511 CMI de 4 µg/mL y las cepas 508 y 509 CMI de 2 µg/mL.

Conclusiones: La presencia de cepas de *C. albicans* resistentes a fluconazol es baja en nuestro medio. Se detecta sensibilidad disminuida al mismo en las cepas con capacidad de switching.

391

DISTRIBUCIÓN DE ESPECIES DE *CANDIDA* EN MUESTRAS CLÍNICAS

P. Ordoñez, A. Agulla, M. Rodríguez y D. Domínguez

Servicio de Microbiología, C.H. A. Marcide. Área Sanitaria de Ferrol (A Coruña).

Introducción: La identificación de *Candida* a nivel de especie es importante para un tratamiento correcto. En los últimos años se han descrito variaciones en la epidemiología de las candidiasis y la aparición cada vez más frecuente de especies no-albicans en la práctica clínica.

Objetivos: Conocer la distribución de especies aisladas en diferentes muestras clínicas recibidas en nuestro laboratorio.

Material y Métodos: Desde el 01/05/2006 al 31/12/2007 se revisaron los resultados de identificación de especies de *Candida* en nuestro laboratorio que atiende a un hospital comarcal de 400 camas y un área de salud de 200.000 habitantes. La identificación de especie se realizó mediante test de filamentación, Api C-Aux (bioMérieux) y placa cromogénica.

Resultados y conclusiones: Se estudiaron un total de 1637 cepas: 858 de origen genital, 254 del tracto respiratorio, 171 de mucosa oral, 92 de heridas, 108 de tracto urinario, 142 dérmicas, 77 óticas, 9 de catéter, 8 de sangre y 15 de otros orígenes. La especie más frecuente fue *C. albicans* (65%), seguida por *C. parasilopsis* (14%), *C. glabrata* (9%), *C. guilliermondii* (4%), *C. krusei* (2%), *C. tropicalis* (2%) y *C. famata* (2%). En relación al origen de la muestra *C. albicans* también fue la especie más prevalente en todas las muestras excepto en las óticas, donde fue más frecuente *C. parasilopsis*.

392

EFICACIA Y SEGURIDAD DE AMBISOME® (ANFOTERICINA B LIPOSÓMICA) EN COMBINACIÓN CON VORICONAZOL EN PACIENTES CON INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS. UN ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO (ESTUDIO RAVES)

E. Askari¹, P. García², I. Jarque³, S. Nicolás⁴, C. Blanco⁵, M. Caballero⁶, J. Cáceres⁷, E. García⁸, V. Gómez⁹ y M. Canales¹⁰

¹Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

²Servicio de Hematología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

³Servicio de Hematología, Hospital La Fe, Valencia. ⁴Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Rafael Méndez, Murcia.

⁵Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca.

⁶Servicio de Hematología, Hospital Insular de Las Palmas, Las Palmas.

⁷Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Insular de Las Palmas, Las Palmas.

⁸Servicio de Enfermedades Infecciosas, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

⁹Servicio de Hematología, Hospital de la Princesa, Madrid.

¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Objetivos: Estudiar la eficacia y la seguridad de la combinación de Ambisome® y voriconazol en pacientes con infecciones fúngicas invasivas (IFI).

Métodos: Recogida de datos retrospectiva y multicéntrica de pacientes tratados con una combinación de AmBisome® y voriconazol. Se incluyeron datos de pacientes que recibieron la combinación durante al menos seis días en el período de octubre de 2003 a noviembre de 2006. Las infecciones se clasificaron como probadas, probables y posibles, según los criterios de la EORTC. El criterio de valoración principal fue la supervivencia al mes de la interrupción del tratamiento combinado.

Resultados: Se incluyeron 13 pacientes [8 oncohematológicos (5 neutropénicos) y 5 de cuidados intensivos]. Cuatro pacientes hematológicos presentaron una IFI probada (*Aspergillus flavus*, *Fusarium spp*, *Scedosporium spp* y *Candida spp*+ hongo no identificado), dos tenían IFI probable (*Fusarium oxysporum* y *Scedosporium spp*) y dos IFI posible (en un caso se diagnosticó toxoplasmosis cerebral en la autopsia). Cuatro pacientes de cuidados intensivos presentaron una infección probada (candidemia) y un paciente tuvo una IFI probable (*Aspergillus flavus* y *Aspergillus fumigatus*). Las dosis de AmBisome® oscilaron desde 2 hasta 5,5 mg/kg/día con una duración de tratamiento mínima de seis días y un máximo de 50 días. Dos pacientes murieron en el plazo de un mes tras la interrupción del fármaco del estudio: un paciente a las 48 horas y otro a los 30 días. Ninguna de las dos muertes se relacionó con la infección fúngica (un caso de toxoplasmosis cerebral y otro de peritonitis). Tras la interrupción de la combinación del estudio, se observó respuesta completa en nueve pacientes y respuesta parcial en tres pacientes (el paciente con toxoplasmosis cerebral permaneció estable). Seis pacientes experimentaron alteraciones de la función hepática y uno de ellos interrumpió el tratamiento con voriconazol por hepatotoxicidad. No se observaron aumentos clínicamente relevantes en los niveles de creatinina sérica.

Conclusión: Aunque se trata de una serie corta, los resultados de la eficacia no sugieren antagonismo clínico de la combinación de AmBisome® y voriconazol. Los resultados de seguridad indican que esta combinación puede administrarse sin incremento del riesgo toxicidad a pacientes con IFI graves.