



Original

Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001–2007)

Alejandra Zuluaga Rodríguez^{a,*}, Catalina de Bedout Gómez^a, Carlos Andrés Agudelo Restrepo^{a,b}, Hans Hurtado Parra^a, Myrtha Arango Arteaga^{a,c}, Ángela Restrepo Moreno^a y Ángel González Marín^{a,d}

^a Grupo de Micología Médica y Experimental, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia

^b Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^d Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de octubre de 2009

Aceptado el 14 de abril de 2010

On-line el 5 de mayo de 2010

Palabras clave:

Antifúngicos
Fluconazol
Voriconazol
Candida spp.
Prueba de disco
Sensibilidad
Resistencia

RESUMEN

Antecedentes: Diferentes especies de *Candida* causan candidiasis diseminada, y esta afecta especialmente a pacientes inmunodeprimidos y a los que se encuentran hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

Objetivo: Determinar la frecuencia y sensibilidad al fluconazol y al voriconazol de aislamientos de *Candida* spp. provenientes de pacientes en UCI y remitidos a la Corporación para Investigaciones Biológicas para estudios de sensibilidad entre el 2001–2007.

Métodos: Se utilizó la técnica de difusión en agar siguiendo las especificaciones del Clinical and Laboratory Standard Institute (M44A). La prueba de Chi² y la prueba de Kruskal Wallis se utilizaron para comparar los cambios en la frecuencia de aislamientos de *Candida* spp. y la sensibilidad a los azoles según el año de aislamiento.

Resultados: Del total de 337 aislamientos, 147 (43,6%) correspondieron a *Candida albicans*, seguidos por *Candida tropicalis* con 79 aislamientos (23,4%), *Candida parapsilosis* con 47 aislamientos (13,9%), *Candida glabrata* con 32 aislamientos (9,5%), *Candida guilliermondii* con 12 aislamientos (3,6%) y *Candida krusei* con 11 aislamientos (3,3%). El 2,7% restante correspondió a otras especies (*Candida famata*, *Candida lusitaniae*, *Candida lipolytica*, *Candida pelliculosa* y *Candida* spp.). De estos aislamientos, el 78,3% fue sensible, el 11,9% sensible dependiente de la dosis y el 9,8% resistente al fluconazol. Para el voriconazol, el 94% sensible, el 2,4% sensible dependiente de la dosis y el 3,6% fue resistente.

Conclusiones: Estos datos señalan un cambio en la frecuencia de especies aisladas así como la presencia de nuevos patrones de sensibilidad, lo que hace necesario la tipificación y la realización de pruebas de sensibilidad a los antifúngicos para conocer las características de los aislamientos circulantes y, de esta manera, predecir un tratamiento exitoso.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Susceptibility to fluconazole and voriconazole of *Candida* species isolated from intensive care units patients in Medellín, Colombia (2001–2007)

A B S T R A C T

Keywords:

Antifungals
Fluconazole
Voriconazole
Candida spp.
Disk test
Susceptibility
Resistance

Background: Disseminated candidiasis is caused by different *Candida* species and mainly affects immunocompromised patients and those hospitalized in intensive care units (ICU).

Objective: Our aim was to determine the frequency and susceptibility of *Candida* spp. isolates to fluconazole and voriconazole, obtained from patients hospitalized in ICU in the city of Medellín during the years 2001–2007.

Methods: The agar diffusion technique based on the protocols recommended by the CLSI from the United States (M44A) was used. The Chi² test and the Kruskal Wallis statistical methods were used to compare changes in the frequency of *Candida* spp. isolates and their susceptibility to azoles by year of isolation.

Results: A total of 337 isolates were analyzed, 147 (43.6%) of which corresponded to *Candida albicans*, followed by 79 (23.4%) *Candida tropicalis*, 47 (13.9%) *Candida parapsilosis*, 32 (9.5%) *Candida glabrata*, 12

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: azuluaga@cib.org.co (A. Zuluaga Rodríguez).

(3.6%) *Candida guilliermondii* and 11 (3.3%) *Candida krusei*. The remaining isolates (2.7%) were distributed among other species (*Candida famata*, *Candida lusitanae*, *Candida lipolytica*, *Candida pelliculosa* and *Candida* spp.) Most of these isolates (78.3%) were susceptible; 11.9% were dose-dependent susceptible (DDS) and 9.8% resistant to fluconazole. For voriconazole, we observed that 94.1% of the isolates were susceptible, 2.4% DDS and 3.6% resistant.

Conclusions: These data indicate a notable change in the species frequency, as well as a new susceptibility patterns that requires the precise identification of the causative organism and susceptibility testing in order to determine the characteristics of the isolates circulating in ICUs and then to treat them appropriately.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Las infecciones causadas por levaduras del género *Candida* han aumentado en los últimos años y se han convertido en un grave problema de salud que afecta de preferencia a los individuos inmunodeprimidos y a los pacientes internados en las unidades de cuidado intensivo (UCI). Estos últimos están predispuestos a tener infecciones por *Candida* spp. debido a alteraciones intrínsecas del sistema inmunitario secundarias a desnutrición, translocación bacteriana, neutropenia y traumas mayores, además de factores extrínsecos como procedimientos invasores (líneas centrales, ventilación mecánica, cateterismo vesical), hospitalización prolongada y uso de nutrición parenteral, esteroides y antibióticos de amplio espectro^{8,9}.

Con el paso del tiempo se han observado importantes cambios en las especies de *Candida* spp. causantes de infección, y aunque *Candida albicans* sigue siendo la especie más prevalente, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii* y *Candida krusei* han adquirido mayor importancia, dependiendo del país, del tipo de paciente y de la edad. Este aumento no es sólo atribuible a todos los factores ya mencionados, sino también al uso de nuevos sistemas para la identificación de las levaduras que poseen mayor especificidad y sensibilidad¹⁸.

Aunque paralelamente al incremento en las infecciones por *Candida* spp. se han introducido nuevos agentes antifúngicos con un espectro antimicótico más amplio y mayor potencia antifúngica⁴, la alta proporción de fracasos terapéuticos, la aparición frecuente de efectos adversos y la emergencia de especies fúngicas intrínsecas o secundariamente resistentes son problemas crecientes que no han logrado resolverse hasta ahora^{7,21}.

Ante la emergencia de resistencia a los agentes antimicóticos en algunos aislamientos de especies de *Candida*, se han introducido nuevos compuestos, como el voriconazol, que ofrecen otras alternativas terapéuticas con mejor perfil de sensibilidad¹⁷.

A pesar de la relevancia de las infecciones invasoras por *Candida* spp. en los individuos hospitalizados en las UCI, existe poca información sobre los perfiles de sensibilidad y las especies aisladas en nuestro medio. El presente estudio utilizó los datos del programa de vigilancia antifúngica ARTEMIS para describir el comportamiento local de las infecciones invasoras por *Candida* spp. en pacientes hospitalizados en UCI con el objeto de conocer la frecuencia de los aislamientos de *Candida* spp., el perfil de sensibilidad al fluconazol y al voriconazol así como también su comportamiento a lo largo del tiempo.

Materiales y métodos

En este trabajo se incluyeron solo los aislamientos de *Candida* spp. provenientes de zonas estériles, de pacientes hospitalizados en las UCI de la ciudad de Medellín, Colombia, entre los años 2001–2007.

Aislamientos

Se estudiaron un total de 337 aislamientos de *Candida* spp., enviados al Laboratorio de la Unidad de Micología Médica y

Experimental de la Corporación para Investigaciones Biológicas entre los años 2001–2007, provenientes de pacientes tanto pediátricos como adultos, que se encontraban internados en las UCI de varios centros hospitalarios de la ciudad de Medellín, Colombia. Las muestras remitidas se sembraron en agar glucosado de Sabouraud sin antibióticos para confirmar la viabilidad y pureza de los aislamientos y determinar, como se indica a continuación, el género y la especie así como realizar las pruebas de sensibilidad *in vitro* a fluconazol y voriconazol.

Identificación de las levaduras

Se confirmó el género y la especie de estos aislamientos con las técnicas de producción de tubo germinal, tamizaje en medio CHROMagar *Candida*[®] (CHOMagar Microbiology, París, Francia), y pruebas de asimilación con la prueba API 20C AUX (Biomérieux, Marcy, L'Étoile, Francia).

Sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos

Para la determinación de la sensibilidad a fluconazol y voriconazol se utilizó el método de difusión en disco M44-A¹⁴ descrito por el Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI [antes NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory standards]). Este método utiliza discos de 25 µg de fluconazol y de 1 µg de voriconazol (Becton Dickinson, Spark, EE.UU.), agar Mueller Hinton (BBL, Cockeysville, EE.UU.) suplementado con glucosa al 2% y con 0,5 µg/ml de azul de metileno. Se preparó una suspensión de las levaduras, y se ajustó su concentración a una turbidez de 0,5 en la escala de McFarland con agua destilada estéril.

Las placas con el agar Mueller Hinton suplementado se inocularon con un escobillón humedecido con esta suspensión, de acuerdo con las recomendaciones para este método, y con incubación a 35 °C durante 18–24 h. La lectura se efectuó en un lector de cajas de Petri provisto de un analizador digital de imagen BIOMIC (Giles Scientific, EE.UU.), que mide los milímetros de inhibición y los convierte a concentración mínima inhibitoria (CMI) por medio de una curva de regresión¹⁴.

Los aislamientos se clasificaron según los valores de la CMI como sensibles (S), sensibles dependiente de la dosis (SDD) o resistentes (R) al antifúngico estudiado, que se correlacionó con los criterios recomendados en el método de referencia M44-A del CLSI para el fluconazol y para el voriconazol¹⁷, como se muestra en la tabla 1.

El control de calidad se realizó semanalmente utilizando una cepa control de la American Type Culture Collection (ATCC) (*C. albicans* 90028), que presenta un rango de inhibición de 28–39 mm para fluconazol y de 31–42 mm para voriconazol. Los resultados de la zona de inhibición, la sensibilidad, el valor de la CMI y el control de calidad se almacenaron electrónicamente.

Tabla 1
Interpretación de las concentraciones mínimas inhibitorias a los antifúngicos por la técnica de difusión en agar

Antimicótico	CMI, µg/ml		
	Punto de corte CMI en µg/ml (zona de inhibición en mm)		
	Sensible	SDD	Resistente
Fluconazol	≤ 8 (≥ 19)	16-32 (15-18)	> 64 (≤ 14)
Voriconazol	≤ 1 (≥ 17)	2 (14-16)	≥ 4 (≤ 13)

Tomado de NCCLS M44-A (8).
CMI: concentración mínima inhibitoria; SDD: sensible dependiente de la dosis.

Análisis estadístico

Todos los resultados se almacenaron en una base de datos creada en Microsoft Excel® (Microsoft, Redmond, WA) para este propósito, y se analizaron utilizando el programa SPSS® versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Los datos cualitativos se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes. La prueba de Chi² de tendencias se utilizó para comparar los cambios en la frecuencias de aislamientos de *Candida* spp. y la sensibilidad a los azoles según el año de aislamiento. Los cambios en la CMI según los años de evaluación se compararon empleando la prueba de Kruskal Wallis. Todos los datos se consideraron estadísticamente significativos con valores de p < 0,05.

Resultados

Del total de muestras analizadas (n=337), 195 (57,9%) correspondieron a hemocultivos, 111 (32,9%) a líquidos peritoneales, 10 (3%) a biopsias de órganos profundos, 10 (3%) a abscesos cerrados, 9 (2,7%) a líquidos pleurales y 2 (0,6%) a líquidos cefalorraquídeos.

De los aislamientos obtenidos, 147 (43,6%) correspondieron a *C. albicans*, seguidos por *C. tropicalis* con 79 aislamientos (23,4%) y *C. parapsilosis* con 47 aislamientos (13,9%). Las otras especies se encontraron en menor proporción: 32 aislamientos (9,5%) de *C. glabrata*, 12 aislamientos (3,6%) de *C. guilliermondii*, 11 aislamientos (3,3%) de *C. krusei* y 9 aislamientos (2,7%) de *Candida* spp., distribuidos en especies diferentes (*Candida famata*, *Candida lusitaniae*, *Candida lipolytica*, *Candida pelliculosa* y *Candida* spp.).

En los hemocultivos, *C. albicans* se aisló en 82 casos (41,8%), seguida por *C. tropicalis* en 44 casos (22,9%) y en tercer lugar por *C. parapsilosis* con 39 aislamientos (19,9%). En las muestras de cavidad peritoneal predominó *C. albicans* en 53 casos (47,7%) seguida de *C. tropicalis* en 26 casos (23,4%) y *C. glabrata* en 19 casos (17,1%). En la figura 1 se presentan las especies aisladas según el tipo de muestra.

El estudio de sensibilidad al fluconazol mostró que de todas las especies de *Candida* estudiadas, el 78,3% de los aislamientos fue S, el 12,2% fue SDD y el 9,5% fue R. Para el voriconazol, el 94% de los aislamientos fue S, el 2,4% fue SDD, mientras que el 3,6% presentó resistencia al antimicótico.

El 95,2% de los aislamientos de *C. albicans* fue S al fluconazol, seguidos por el 86% de *C. tropicalis*, el 65,6% de *C. glabrata* y el 59,6% de *C. parapsilosis*. Con el voriconazol, la totalidad de los aislamientos de *C. albicans* fueron S al antimicótico, seguidos por *C. tropicalis* (96,2%), *C. parapsilosis* (93,6%) y *C. glabrata* (84,4%); *C. krusei* es una especie de *Candida* intrínsecamente R al fluconazol, que presentó disminución de la sensibilidad al voriconazol en el 54,6% de los aislamientos (el 36,4% fue SDD y el 18,2% fue R). En las tablas 2 y 3 se describen las sensibilidades al fluconazol y al voriconazol según los aislamientos de *Candida* spp.

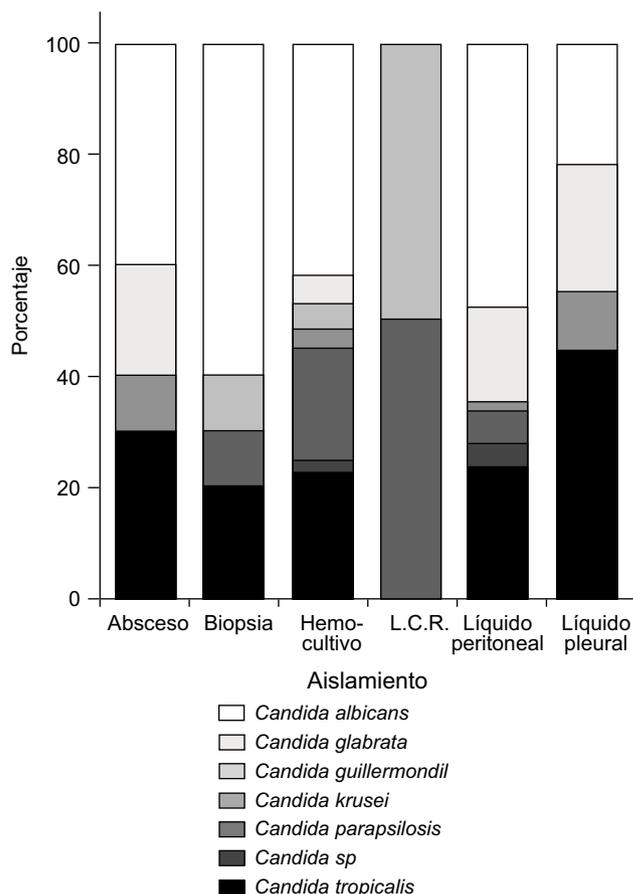


Figura 1. Proporción de las especies de *Candida* aisladas según el tipo de muestra.

Tabla 2
Distribución de la sensibilidad de los aislamientos de *Candida* spp. al fluconazol

Aislamiento	Sensible	SDD	Resistente	Total
<i>Candida albicans</i>	140 (95,2%)	7 (4,8%)	0	147
<i>Candida tropicalis</i>	68 (86%)	11 (14%)	0	79
<i>Candida glabrata</i>	21 (65,6%)	5 (15,6%)	6 (18,8%)	32
<i>Candida parapsilosis</i>	28 (59,6%)	12 (25,5%)	7 (14,9)	47
<i>Candida guilliermondii</i>	2 (16,7%)	4 (33,3%)	6 (50%)	12
<i>Candida krusei</i>	0	0	11 (100%)	11
<i>Candida famata</i>	1 (50%)	0	1 (50%)	2
<i>Candida lusitaniae</i>	0	1 (100%)	0	1
<i>Candida lipolytica</i>	1 (50%)	0	1 (50%)	2
<i>Candida pelliculosa</i>	1 (100%)	0	0	1
<i>Candida</i> spp.	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	3
Total	264 (78,3%)	41 (12,2%)	32 (9,5%)	337 (100%)

SDD: sensible dependiente de la dosis.

Al comparar la frecuencia de aislamientos de *Candida* spp. según el año de evaluación, *C. albicans* fue la especie predominante en todos los años del estudio, excepto en el año 2001 y en el año 2004, cuando *C. tropicalis* fue la especie aislada con más frecuencia; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de los aislamientos de *Candida* spp. entre los años de estudio (p=0,10). En la tabla 4 se describen los aislamientos de *Candida* spp. distribuidos según el año de estudio.

Al comparar los perfiles de sensibilidad al fluconazol durante los diferentes años del estudio (tabla 5), se encontró que una proporción del 15,7% de los aislamientos de *Candida* spp. había

sido R al fluconazol en el año 2006, y éste fue el año en el que se detectaron más aislamientos R (4 aislamientos de *C. krusei* y de *C. parapsilosis*, 3 aislamientos de *C. glabrata* y 2 aislamientos de *C. guilliermondii*), seguido por el año 2003, cuando el 14,3% de los aislamientos fue R (2 aislamientos de *C. krusei* y un aislamiento de *C. parapsilosis* y de *C. lipolytica*). En el año 2004 se presentó la más alta proporción de aislamientos SDD; el 18,8% de todos los aislamientos obtenidos en este año presentó esta característica. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las CMI para fluconazol entre los diferentes años estudiados ($p=0,43$).

La mayor proporción de aislamientos R al voriconazol se observó en el año 2003, cuando el 10,7% (3 de los 28 aislamientos) fue R, y presentó una resistencia cruzada con fluconazol (2 aislamientos de *C. krusei* y uno de *C. lipolytica*). En el año anterior se presentó la mayor proporción de aislamientos SDD (7,4%); sin embargo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las CMI para voriconazol ($p=0,22$) entre los diferentes años (tabla 5).

Discusión

El aumento de las infecciones causadas por *Candida* en los pacientes hospitalizados en las UCI, con una mortalidad atribuible del 49%¹⁰, el incremento de los aislamientos de especies diferentes a *C. albicans*, frecuentemente menos S a los antimicóticos¹⁶, las variaciones regionales de las especies de *Candida* y la resistencia a los antimicóticos² han creado la necesidad de identificar la especie de todos los aislamientos clínicos de *Candida*^{16,18} y conocer los perfiles de sensibilidad a los diferentes antimicóticos², mediante un sistema de vigilancia epidemiológica que permita el seguimiento riguroso de los aislamientos procedentes del medio hospitalario, con el objeto de lograr intervenciones terapéuticas más rápidas y eficaces, que, a su vez, permitan

un control oportuno de las infecciones producidas por las diferentes especies de este género.

La disponibilidad de un método rápido, sencillo, económico y preciso, como lo es el método de difusión de disco con lectura computarizada¹⁴, y la red colaborativa del programa ARTEMIS, a la que pertenecen 137 instituciones de 40 países, han permitido crear un sistema de vigilancia epidemiológica que suministra información oportuna y fiable sobre la resistencia a antifúngicos y la frecuencia de las especies de *Candida* en las instituciones de salud.

En el presente estudio se seleccionaron los aislamientos provenientes de sitios normalmente estériles de pacientes hospitalizados en las UCI de la ciudad de Medellín, Colombia, y se buscó limitar la población de estudio a especies de *Candida* implicadas en enfermedad invasora.

Aunque la especie más frecuentemente aislada fue *C. albicans* (se encontró en el 43,6% de las diferentes muestras clínicas estudiadas), la suma de las otras especies del género fue superior al 50%, lo que confirma el aumento de estos patógenos emergentes, como se ha observado en otros países^{5,6,12,16}.

Al analizar la frecuencia de los aislamientos de las diferentes especies de *Candida* en el tiempo, se observó que *C. albicans* continuaba siendo la especie más comúnmente recuperada de la mayoría de las muestras clínicas, incluidos los hemocultivos (41,8%). No obstante, algunas de las demás especies de *Candida*, no *albicans* como *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* representaron conjuntamente el 37,3% de todos los aislamientos, lo que demostró una incidencia alta semejante a la reportada para Latinoamérica; esto las confirma como patógenos emergentes en la región¹⁹. *C. glabrata* ocupó el cuarto lugar, con el 9,1% de aislamientos de las muestras clínicas; las especies menos frecuentes fueron *C. guilliermondii* (3,6%) y *C. krusei* (3,3%). La distribución de las especies en el país confirma las variaciones geográficas observadas por Pfaller et al, quienes señalaron cómo las especies más frecuentemente aisladas en Latinoamérica eran *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, mientras que para Estados Unidos y Europa fueron *C. glabrata* y *C. parapsilosis*¹⁸. *C. tropicalis* es la principal causa

Tabla 3
Distribución de la sensibilidad de los aislamientos de *Candida* spp. al voriconazol

Aislamiento	Sensible	SDD	Resistente	Total
<i>Candida albicans</i>	147 (100%)	0	0	147
<i>Candida tropicalis</i>	76 (96,2%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)	79
<i>Candida parapsilosis</i>	44 (93,6%)	1 (2,1%)	2 (4,3%)	47
<i>Candida glabrata</i>	27 (84,4%)	0	5 (15,6%)	32
<i>Candida krusei</i>	5 (45,4%)	4 (36,4%)	2 (18,2%)	11
<i>Candida guilliermondii</i>	11 (91,7%)	1 (8,3%)	0	12
<i>Candida famata</i>	2 (100%)	0	0	2
<i>Candida lusitanae</i>	1 (100%)	0	0	1
<i>Candida lipolytica</i>	0	0	2 (100%)	2
<i>Candida pelliculosa</i>	1 (100%)	0	0	1
<i>Candida</i> spp.	3 (100%)	0	0	3
Total	317 (94%)	8 (2,4%)	12 (3,6%)	337 (100%)

SDD: sensible dependiente de la dosis.

Tabla 5
Distribución de la sensibilidad al fluconazol y voriconazol según el año de estudio

Año	Fluconazol n (%)			Voriconazol n (%)		
	Sensible	SDD	Resistente	Sensible	SDD	Resistente
2001	26 (92,9)	2 (7,1)	0 (0)	26 (92,9)	1 (3,6)	1 (3,6)
2002	22 (81,5)	4 (14,8)	1 (3,7)	25 (92,6)	2 (7,4)	0 (0)
2003	22 (78,6)	2 (7,1)	4 (14,3)	24 (85,7)	1 (3,6)	3 (10,7)
2004	24 (75,0)	6 (18,8)	2 (6,2)	29 (90,6)	1 (3,1)	2 (6,2)
2005	40 (81,6)	6 (12,2)	3 (6,1)	47 (95,9)	1 (2,0)	1 (2,0)
2006	60 (72,3)	10 (12,0)	13 (15,7)	79 (95,2)	0 (0)	4 (4,8)
2007	70 (77,8)	11 (12,2)	9 (10)	87 (96,7)	2 (2,2)	1 (1,1)
Total	264 (78,3)	41 (12,2)	32 (9,5)	317 (94,1)	8 (2,4)	12 (3,6)

SDD: sensible dependiente de la dosis.

Tabla 4
Distribución de las especies de *Candida*, según el año de estudio (n.º)

	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	Otras especies ^a
2001	9	12	3	1	0	1	2
2002	10	7	3	4	1	0	2
2003	14	5	4	0	2	1	2
2004	11	12	7	2	0	0	0
2005	17	11	12	7	1	0	1
2006	42	16	8	8	4	4	1
2007	44	16	10	10	3	6	1

^a Otras especies: *Candida famata*, *Candida lusitanae*, *Candida lipolytica*, *Candida pelliculosa* y *Candida* spp.

de infección invasora, especialmente fungemia, en pacientes neutropénicos o con neoplasias hematológicas¹. Es importante anotar que a pesar del frecuente uso profiláctico de azoles en este tipo de pacientes, las cepas de *C. tropicalis* continúan conservando una alta sensibilidad al fluconazol, como se evidencia en esta serie.

A diferencia de los hallazgos reportados en Europa y Estados Unidos^{3,18}, las variaciones en la distribución de las especies de *Candida* en función del tiempo no pudieron demostrarse en nuestro estudio. Aunque estas variaciones están estrechamente ligadas al uso profiláctico de fluconazol³, estrategia preventiva no implementada aún en las UCI de la zona, la semejanza de la proporción de especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* encontrada en este estudio (56,4%) frente a las proporciones encontradas en Europa (60%) y Estados Unidos (53%) indica un cambio en la distribución de las especies de *Candida* ocurrido en años anteriores al período de estudio.

Las pruebas de sensibilidad antifúngica al fluconazol revelaron que durante el período del estudio el 78,3% de los aislamientos de *Candida* spp. fue S, el 12,2% fue SDD y el 9,5% fue R.

La alta frecuencia de aislamientos de las 2 especies de *Candida* más S al fluconazol, *C. albicans* y *C. tropicalis* (el 95,2 y el 86%, respectivamente), indica que este compuesto podría ser una alternativa de tratamiento si las circunstancias del paciente lo permiten.

Para *C. parapsilosis* se observó una sensibilidad disminuida al fluconazol (59,6%) con respecto a lo observado a nivel global, lo que indica un aumento de la resistencia de esta especie en nuestra región, posiblemente relacionada con exposición previa al azol. Además, es conocido que *C. parapsilosis* es comensal habitual de la piel y que se aísla con mayor frecuencia en pacientes pediátricos¹⁹, dato importante para nuestro estudio, debido a que los aislamientos provenían tanto de niños como de adultos. Influyen también los factores de virulencia de esta especie, los que se han relacionado tanto con la nutrición parenteral como con el uso prolongado de catéteres (mecanismo de transmisión exógena), hallazgo que podría estar relacionado con el aumento paulatino de esta especie en los últimos tiempos.

Por otro lado, las cifras más altas de resistencia a fluconazol se observaron en *C. guilliermondii* y *C. krusei*, con el 50 y el 100%, respectivamente.

El 94% de los aislamientos de *Candida* spp. fue S al voriconazol, el 2,4% fue SDD y el 3,6% fue R, y mostró CMI menores al voriconazol que al fluconazol, un comportamiento previamente descrito en otros estudios^{13,22}. Aunque el voriconazol se considera el tratamiento de elección para infecciones causadas por *C. krusei*¹⁵, estudios realizados en Latinoamérica han descrito que aislamientos de esta especie presentan variaciones notables en su sensibilidad en comparación con las de Norteamérica^{11,18,20}, situación que se ha visto reflejada en esta serie, donde se encontró que el 45,4% de los aislamientos de *C. krusei* es S a voriconazol y el 18,2% es R (tabla 3). Si bien *C. krusei* se considera un patógeno infrecuente, se hace necesario realizar estudios adicionales en la región que determinen las variaciones en la resistencia de *C. krusei* a los azoles.

En conclusión, los datos obtenidos en este estudio demuestran una buena actividad de ambos antimicóticos, fluconazol y voriconazol, frente a las especies del género *Candida* más frecuentemente aisladas; sin embargo, el riesgo de infección por especies R y la constante amenaza de un nuevo cambio en la distribución de las especies de *Candida* hacen necesaria la identificación de la especie aislada y el conocimiento de

la sensibilidad a los antifúngicos para garantizar ofrecer el tratamiento más acertado y su más oportuna administración a pacientes críticamente enfermos.

Bibliografía

1. 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.
2. Alexander BA, Pfaller M. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clin Infect Dis.* 2006;43:515-27.
3. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis.* 2006;6:21.
4. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents-pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs.* 2004;64:1997-2020.
5. Colombo A, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, Damatta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brasil: A nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2816-23.
6. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Rao KL, Zameer MM, Shivaprakash MR, Singhi S, et al. Recent experience with fungaemia: Change in species distribution and azole resistance. *Scand J Infect Dis.* 2009;41:275-84.
7. Diomedes A. Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas. *Rev Chil Infect.* 2004;21:89-101.
8. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:685-702.
9. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care setting. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1455-60.
10. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1172-7.
11. Lee JK, Peters D, Obias AA, Noskin GA, Peterson LR. Activity of voriconazole against *Candida albicans* and *Candida krusei* isolated since 1984. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16:205-9.
12. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al., AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009;37:1612-8.
13. Mujica MT, Finquelievich JL, Jewtuchowicz CA, Iovannitti CA. Prevalencia de *Candida albicans* y *Candida no albicans* en diferentes muestras clínicas. Período 1999-2001. *Rev Arg Microbiol.* 2004;36:107-12.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeast. Approved guideline M44-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa 19087-1998. 2004;24:1-23.
15. Pappas P, Kauffman C, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
16. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: Current epidemiological trends. *Clin Infect Dis.* 2006;43:53-14.
17. Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, Espinel-Ingroff A, Johnson EM, Andes D, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: Analysis and proposal for interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2006;44:819-26.
18. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:133-63.
19. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ng KP, Colombo A, et al., and The Global Antifungal Surveillance Group. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: A global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol.* 2008;46:842-9.
20. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dibiasova S, et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: Geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2008;46:515-21.
21. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: Molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:73-85.
22. St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, Bourgault AM, Libman M, Lemieux C, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: Results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol.* 2001;39:949-53.