

***Candida* en el Departamento de Neonatología de la Maternidad “Concepción Palacios”. enero-junio de 2006**

Garmendia Yolanda ¹, Vergara Vivian ¹, Rodríguez Yun ¹, Benítez Edelmira ¹, Morales María ¹, López Rayza ¹, Torres Luís ²

RESUMEN

En los últimos años la candidemia se ha incrementado en los centros hospitalarios, siendo las áreas de cuidados intensivos donde se observa con mayor frecuencia, ya que los pacientes presentan condiciones que favorecen la instauración de infecciones fúngicas. El objetivo de este estudio fue identificar y conocer la sensibilidad de las especies de *Candida* predominantes en el Departamento de Neonatología de la Maternidad “Concepción Palacios”. De 349 hemocultivos positivos recibidos del 01 de enero al 30 de junio del 2006; 74 (21.3%) desarrollaron *Candida no albicans*, con predominio de *Candida pelliculosa*, una levadura emergente involucrada como agente causal de fungemias, que presentó un patrón de sensibilidad variable.

Palabras clave: Candidemia neonatal, *Candida pelliculosa*, *Candida no albicans*, sensibilidad.

***Candida* in the Department of Neonatology of the Maternity “Concepción Palacios”. january - june, 2006**

SUMMARY

In the last years the candidemia has increased in the hospital centers, being the areas of intensive care where it appears with major frequency, due to those patients present the conditions for the establishment of fungal infections. The goal of this study was to identify and to know the sensibility of *Candida* predominant species in the Department of Neonatology of the Maternity “Concepción Palacios”. Of 349 hemocultivos positivos received from january 01 to june 30, 2006; 74 (21.3 %) desarrollaron *Candida not albicans*, with predominance *Candida pelliculosa* an emergent yeast involved as causal agent of fungemias, that there presented a pattern of changeable sensibility.

Key words: Candidemia neonatal, *Candida pelliculosa*, *Candida no albicans*, sensibility.

1. Maternidad Concepción Palacios.

2. Escuela de Bioanálisis Universidad Central de Venezuela. Caracas - Venezuela.

Introducción

La mayoría de las infecciones fúngicas intrahospitalarias son causadas por levaduras del género *Candida*. Dichas infecciones se han incrementado en los últimos años, llegando a estimarse en un 5% los pacientes hospitalizados que la padecen (1). Dentro de las mismas, las afecciones urinarias son las más frecuentes y la candidemia, la más importante, siendo el área hospitalaria donde tiene mayor presencia, las unidades de cuidados intensivos (2,3).

Los factores de riesgo son iguales en todos los pacientes hospitalizados, debido a la alteración de sus defensas, ya sean celulares, fisiológicas o en su flora habitual, por lo cual se hace difícil indicar cuál es el grupo con mayor riesgo a presentar infección por *Candida* ya que lo más frecuente es que se presente la combinación de varios factores predisponentes (1,2). El uso de nuevos antimicrobianos que causan alteración de las mucosas, catéteres intravasculares, que rompen las barreras de piel y procedimientos quirúrgicos más agresivos, influyen en el aumento de las infecciones fúngicas (4). Los neonatos, debido a su inmadurez inmunológica, además de la prematuridad, el bajo peso al nacer, la colocación de catéteres intravasculares, ventilación mecánica, nutrición parenteral, neutropenia y antibiótico terapia, son vulnerables a la candidemia, que en este grupo etario se hace presente a partir del décimo día (5,6).

El mecanismo de transmisión puede ser endógeno por la flora colonizante o exógeno a través de la piel, se ha demostrado que la colonización es mayor en prematuros que en recién nacidos a término (1,3). La vía de transmisión ocurre frecuentemente a través de las manos del personal de salud o por infusión parenteral. La presencia de levaduras en los trabajadores hospitalarios varía del 20% al 80% y a pesar de considerarse transitoria es importante en la transmisión exógena (4).

Candida es un hongo que habita en el 50% de la población sana formando parte de su microbiota de piel, tubo digestivo, vías respiratorias superiores y tracto genital (7). Este género posee más de cien especies y todas pueden causar el mismo tipo de enfermedad, desde una candidosis superficial hasta una enfermedad invasiva, aunque no todas presentan la misma patogenicidad ni sensibilidad (1).

Durante varias décadas la especie predominante fue *Candida albicans*, pero hace algunos años aparecieron nuevas especies, las cuales se encuentran distribuidas en la naturaleza, como comensales en muchos mamíferos, aves y en la microbiota de nuestro organismo. Este tipo de levadura es causa importante de sepsis nosocomial especialmente en pacientes inmunosuprimidos.

Para ofrecer un diagnóstico es importante establecer si la levadura está causando la infección o es un colonizante. La recuperación de levaduras provenientes de sitios estériles es indicativo de infección, los hemocultivos positivos indican candidemia que puede ser debida a la colonización de un catéter, candidiasis profunda o candidiasis invasiva. Por el contrario, un hemocultivo negativo no descarta infección. Los cultivos de catéteres son importantes para determinar si ésta es la puerta de entrada de la levadura.

En la Maternidad “Concepción Palacios” de Caracas-Venezuela se reciben pacientes no solo del área metropolitana sino de todas las poblaciones vecinas, muchas de ellas, adolescentes que no siguen un control durante su embarazo, por lo que a la hora del parto el médico desconoce cualquier anomalía que se haya presentado durante ese lapso. A veces no se cumple el tiempo de gestación y el solo hecho de ser prematuro, es una condición que padece el recién nacido, además de otras variables como malformaciones o enfermedades subyacentes.

Estos pacientes prematuros, de bajo peso, de poca talla, inmaduros inmunológicamente, son muy susceptibles de padecer cualquier tipo de infección, entre ellas las ocasionadas por levaduras del género *Candida*, motivo por el cual quisimos conocer la frecuencia y sensibilidad, para contribuir con futuros estudios epidemiológicos, para establecer los mecanismos de transmisión involucrados y la manera como se puede erradicarla, o por lo menos disminuir su presencia.

Materiales y métodos

Se obtuvieron 349 hemocultivos positivos de neonatos prematuros hospitalizados en el Servicio Neonatal de la Maternidad Concepción Palacios durante los meses de enero a julio del año 2006. Dichos hemocultivos fueron tomados siguiendo las normas de asepsia recomendadas y procesados por el sistema automatizado Bact Alert. Las muestras positivas fueron sembradas en Agar Sangre, Agar GC y Agar Levine. Un total de 74 hemocultivos fueron positivos para levaduras y se repicaron en Agar Sabouraud.

A las colonias obtenidas en la placa de Agar Sabouraud después de una incubación de 24 horas, se les realizó la prueba de formación de tubo germinal. Las que resultaron positivas a dicha prueba se reportaron como *Candida albicans*. Las negativas fueron identificadas por el equipo semiautomatizado Mini API de BioMérieux, utilizando galerías ID 32 C. Con la finalidad de distribuir mejor los recursos disponibles, *Candida albicans* se excluyó de las pruebas de sensibilidad. Al resto de las cepas se les realizó pruebas de sensibilidad con el mismo equipo empleando las galerías ATB fungus 2, las cuales evalúan cuatro antifúngicos: Fluconazol, Itraconazol, 5-Flucitocina y Anfotericina B. Ambos procedimientos se realizaron siguiendo las normas del fabricante.

Como Control de Calidad se utilizaron las cepas L- 412000-156 de *Candida krusei* y L – 412000157 de *Candida parapsilosis*, donadas por la Micoteca del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, las cuales se sometieron al mismo procedimiento realizado a las cepas en estudio.

Resultados

Se obtuvieron 349 hemocultivos positivos, de los cuales 74 desarrollaron levaduras del género *Candida*. De éstas, 18 (24.32 %) no pudieron ser identificadas y fueron reportadas como *Candida especie*. El resto, 32 (43.2%) *Candida pelliculosa*; 6 (8.1 %) *Candida tropicalis*; 5 (6.75 %) *Candida albicans*; 5 (6.75%) *Candida parapsilosis*; 4 (5.40 %) *Candida famata*, 2 (2.70 %) *Candida guilliermondii*; 1 (1.35 %) *Candida glabrata* y 1 (1.35 %) *Candida lusitanae* (Gráfico 1).

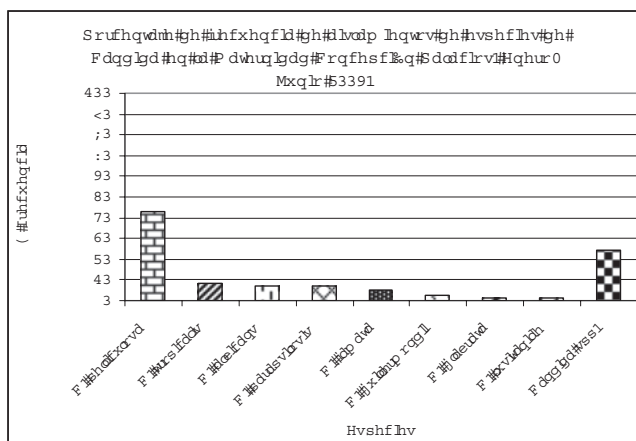


Gráfico 1. Frecuencia de las especies de *Candida* no *albicans* halladas en la Maternidad “Concepción Palacios” en el primer semestre del año 2006.

La especie más frecuente en el Servicio de Neonatal de la Maternidad Concepción Palacios durante el primer semestre del año 2006 fue *Candida pelliculosa* (Figura 1). *Candida albicans*, no resultó ser la especie predominante en este centro, lo cual constituye un alerta a la aparición de especies no *albicans* como agentes causales de candidemia en los neonatos de la Maternidad Concepción Palacios.

Adicionalmente se realizó una distribución de los aislamientos obtenidos de acuerdo a los meses (Tabla 1) y se observó que solo en el mes de junio no hubo ningún caso de *Candida pelliculosa*. *Candida albicans* no resultó predominante en este estudio. En los otros meses el número de casos varía, siendo marzo el más sobresaliente con un total de 14 casos. Según estos datos la distribución de las diferentes especies no es constante en el tiempo.

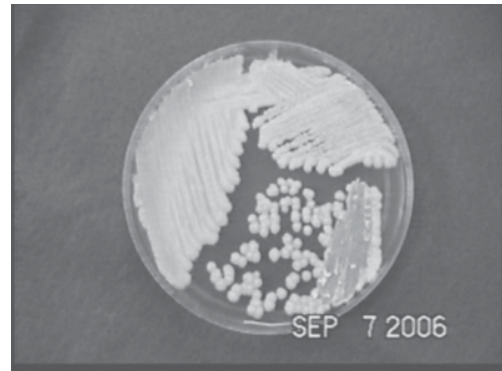


Figura 1. Colonias de *Candida pelliculosa* en Agar de Sabouraud.

Tabla 1. Distribución de las especies de *Candida* aisladas en hemocultivos, según la frecuencia en el tiempo en la Maternidad Concepción Palacios en el primer semestre del año 2006.

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
<i>C. pelliculosa</i>	5	4	14	7	2	0
<i>C. tropicalis</i>	1	1	0	2	1	1
<i>C. albicans</i>	3	0	2	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	2	0	1	0	1	1
<i>C. famata</i>	3	0	1	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	1	0	0	1	0	0
<i>C. glabrata</i>	0	0	0	1	0	0
<i>C. lusitanae</i>	0	0	0	0	0	1
<i>Candida spp.</i>	2	7	4	5	0	0
Total	17	12	22	16	4	3

En cuanto a las pruebas de sensibilidad (Tabla 2), se observó que tres de las siete especies encontradas resultaron sensibles a los cuatro antifúngicos probados: *Candida guilliermondii*, *Candida glabrata* y *Candida lusitanae*. Cuatro cepas de *Candida tropicalis*, resistentes a Fluconazol e Itraconazol. Todas las cepas de *Candida famata* resistentes al Fluconazol. *Candida pelliculosa* tiene 59.3% de sensibilidad frente a la 5 Flucitosina, 78.1% frente al Fluconazol y un 25% para Itraconazol.

A pesar de no estar establecidos valores de MIC para anfotericina B, los datos obtenidos fueron menores o iguales a 0.05 mcg/l, a excepción de dos aislamientos de *Candida famata* que resultaron mayores de 16 mcg/l.

Tabla 2. Sensibilidad de *Candida no albicans* aisladas en el Departamento de Neonatología de la Maternidad “Concepción Palacios” en el primer semestre del año 2006.

	Flucitocina	Fluconazol	Itraconazol
<i>Candida pelliculosa</i>	59.3 %	78.1 %	25 %
<i>Candida tropicalis</i>	100 %	33.3 %	33.3 %
<i>Candida parapsilosis</i>	100 %	100 %	20 %
<i>Candida famata</i>	50 %	0%	50 %
<i>Candida guilliermondii</i>	100 %	100%	100%
<i>Candida glabrata</i>	100 %	100 %	100 %
<i>Candida lusitanae</i>	100 %	100 %	100 %

Discusión

Candida albicans ha sido desplazada por otras especies en los últimos años, y la prevalencia es diferente en cada región, por ejemplo: en Estados Unidos y Canadá la especie no-albicans predominante en candidemias es *Candida glabrata*, debido quizás al uso de fármacos azólicos (8). En las unidades neonatales de USA, se ha estimado un aumento en la incidencia 10 veces mayor en los últimos 5 años (9). En Chile la *Candida parapsilosis* se asocia a contaminación de instrumental médico y materiales como catéteres (10). Estudios recientes realizados en Brasil y Argentina muestran que *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida glabrata* comienzan a ser aisladas con bastante frecuencia en la población pediátrica (11,12).

Se ha considerado que la aparición e incremento de estas levaduras emergentes puede relacionarse con la alteración de las defensas del huésped, el uso de procedimientos agresivos en el diagnóstico y tratamiento y con la resistencia propia de estos agentes a los antifúngicos (13). Entre estas nuevas levaduras patógenas tenemos a *Candida pelliculosa* (clase Ascomycetes, Familia Endomycetaceae), la cual se encuentra como flora habitual de frutas, suelo, animales y flora transitoria de garganta, tracto digestivo y piel del ser humano. Es considerada hoy día como invasora, pudiendo causar infecciones en boca, aparato respiratorio, tracto urinario, neumonía, meningitis, endocarditis, ventriculitis y fungemias (14).

Más específicamente sobre *Candida pelliculosa* existen un gran variedad de artículos publicados desde Taiwán y Malasia hasta Brasil y Atlanta. Córdova 2002, Gómez y González 2001 han realizado identificaciones usando la reacción en cadena de la polimerasa (15-19).

En nuestro país el primer reporte sobre *Hansenula anómala* (telemorfo de *Candida pelliculosa*) fue realizado por Natera I. y colaboradores en el Centro Médico de Caracas en el año 1997, como patógeno nosocomial aislada de muestras de sangre (20).

En el Hospital Universitario de Maracaibo, en un trabajo de investigación sobre candidemia, de 92 cepas de levaduras aisladas de hemocultivos, el 5.4 % fue identificada como *Candida pelliculosa* (21).

Por otro lado, el aumento de resistencia es un fenómeno que aparece debido a que el tratamiento con antimicóticos es realizado por periodos prolongados. Por tal motivo el diagnóstico específico del agente y la determinación de su patrón de sensibilidad *in vitro* tiene consecuencias prácticas en la elección rápida y certera de la conducta adecuada (22).

Las especies involucradas varían según el país, el centro hospitalario, dentro del mismo centro, incluso según el año estudiado, por lo que debemos ampliar nuestros conocimientos epidemiológicos y conocer todos los factores de riesgo para ejercer una buena profilaxis (6).

Actualmente las levaduras son causa importante de infecciones nosocomiales que originan altas tasas de morbilidad y mortalidad sobre todo en enfermos inmunodeprimidos y neonatos. Los factores de riesgo son numerosos ligados a los avances en medicina y la transmisión es a través de las manos del personal de salud, canal del parto o aparatos intravasculares.

Conclusiones

En nuestro centro es la primera vez que se realiza un estudio de frecuencia de las diferentes especies de *Candida*, y gracias a los nuevos métodos de identificación, se pudo establecer que en el primer semestre del año 2006, la especie no albicans, más frecuente en casos de candidemia neonatal fue *Candida pelliculosa*. Estos resultados concuerdan con otros estudios donde *Candida pelliculosa* ha sido aislada como causante de infección invasiva.

Candida albicans fue la tercera especie más frecuente en el mismo periodo. Estos resultados ponen en evidencia que existe un cambio en cuanto a las especies de *Candida* implicadas en fungemias en neonatos. Esto confirma lo planteado por algunos autores en cuanto a un cambio en la dinámica de las especies de *Candida* implicadas en candidemia neonatal.

La resistencia de las especies no albicans a anfotericina B y 5-flucitosina es escasa en la Maternidad “Concepción Palacios”, *Candida pelliculosa* no presenta una sensibilidad predecible. Estos resultados sugieren que las infecciones sistémicas por *Candida pelliculosa* no pueden ser tratadas empíricamente sin conocer su patrón de sensibilidad.

Algunas levaduras patógenas emergentes presentan resistencia intrínseca a los antifúngicos, por este motivo la identificación y el estudio de la sensibilidad *in vitro* deben servir para elegir el tratamiento y evitar un fracaso terapéutico.

Considerando que las manos cumplen un papel importante como vehículo de transmisión exógena de levaduras, y que se reportan un gran número de infecciones fúngicas nosocomiales, es indispensable el control estricto en el lavado de manos de todo el personal sanitario.

Agradecimientos

Lic. Romea Mizrahi por su ayuda en la identificación, Dr. Carlos Cabrera por su asesoramiento, Lic. Maribel Dolande por su guía y sugerencias, Lic. Daniel Santos asistente de redacción. Gabriel Santos y Lic. Mariangela Salazar en el diseño.

Referencias

- Cantón E, Viudes Á, Pemán J. Infección Sistémica nosocomial por levaduras. Rev Iberoam Micol. 2001;18:51-55.
- Febré N, Silva V, Medeiros EA, Wey SB, Colombo AL, Fischman O. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary traces of intensive care unit patients, undergoing urinary catheterization. J Clin Microbiol. 1999; 37:1584-6.
- Barrios A, Martin J, Jannone R, et al. Prospective study of nosocomial infection in a medical UCI. A proposal for the generalized use of the National Nosocomial Infections surveillance system rates. Rev Clin Esp. 1998; 198: 284-8.
- Silva V, Zepeda G, Rybak Maria E, Febré N. Portación de levaduras en manos de estudiantes de medicina. Rev Iberoam Micol. 2003;20:41-45
- Saiman L, Ludington E, Pfaller M. Risk Factors for Candidemia in neonatal intensive care unit patients. Pediatric Infect. Dis J 2000;19:319-324.
- Viudes A. Fungemias por genero *Candida* Sensibilidad in vitro y correlación in vivo. Tesis doctoral. Facultad de Medicina y Odontología, UMV de Valencia. Valencia 2000, España.
- Hernández J, García P. Aislamientos de Teleomorfos de muestras clínicas. Rev Iberoam Micol. 1998; 15: 235-242.
- St-Germaine G, Laverdière M, Pelletier R, 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; 39:949-953.
- Kossof EH, Buescher ES, Karlowicz G. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. Pediatric Infect Dis J. 1998; 17: 504 - 8.
- Pfaller MA, Jones RN, Doren GV, et al. Bloodstream infections due to *Candida species*: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-7998. Antimicrobial Agents Chemotherapy 2000; 44: 747-751.
- Rodero L, Davel G, Córdoba S, Soria M, Cantero C, Hohenfeller F, Multicenter study on nosocomial candidiasis in the Republic Argentina. Rev Microbiol. 1990; 31: 114-9.
- Sanchez V, Vasquez JA, Barth-Jones D, Denbry L; Sobel JD, Zervos MJ. Nosocomial Acquisition of *Candida parapsilopsis*: an epidemiologic study. Am J Med 1993; 94:577-582
- García P, Domínguez I, Marín P, García R, Aoufi S, Mira J. Sensibilidad a antifúngicos de levaduras patógenas emergentes. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001; 19: 249-256.
- Klein AS, Tortora GT, Malowitz R, Greene WH. *Hansenula anomala*: a new fungal pathogen. Arch Intern Med 1988;148: 1.210-1.213.
- Paula CR, Krebs VI, Auler ME, Nosocomial infection in new born by *Pichia anomala* in a Brazilian intensive care unit. Med Mycol, 2006; 44(5): 479– 84.
- Arago P, Oshiro I, Manrique E. *Picha anomala* outbreak in a nursery: exogenous source? Pediatr Infect Dis J. 2001; 20(9): 843-8.
- Wong A, Ibrahim H, Van Rostenberghe H, *Hansenula anomala* infection in a neonate. J Pediatr Child Health. 1997; 33(1): 18-25.
- Hanzen J, Krcmery V. Polifungal candidaemia due to *Candida rugosa* and *Candida pelliculosa* in a haemodialyzed neonate. Scand J Infect Dis. 2002; 34(7): 555.
- Ma JS, Chen PY, Chen Ch, Chi CS. Neonatal fungemia caused by *Hansenula anomala*: a case report. J Microbiol Immunol Infect. 2000; 33(4): 267 -70.
- Natera I, López A. Murillo J, Guzmán M, Isturiz R, Cordido M, Rubino L Fungemias por *Hansenula anomala*, Hospital Privado Centro Médico de Caracas Boletín Venezolano de Infectología. www.infomediconline.com
- Mesa L, Arcaya N, Pineda M, Beltran H, Calvo B. Candidemia en el Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela 2000-2002. Rev Soc Venez Microbiol. 2005; 2 (25): 109-113.
- Alvarado D, Diaz M, Silva V. Identification and Antifungal susceptibility of *Candida spp* isolated from in invasive mycoses. Influence of growth inhibition percentage to determine minimal inhibitory concentration. Rev Med Chile, 2002: Vol. 130, 416-423.