

CONTROL DE CALIDAD DE MICOLOGÍA (M-2/02)

En el presente control se envió a los participantes un tubo con medio Sabouraud que contenía el hongo objeto de este control y que fue identificado por el laboratorio de referencia como *Cunninghamella bertholletiae*. Se acompañaba de una historia clínica que correspondía a un paciente de 44 años de edad con una leucemia linfoblástica aguda, que había ingresado por un síndrome febril con respuesta inicial a la cefepima. En el contexto de un episodio de neutropenia, el paciente desarrolló un cuadro infeccioso con afectación pulmonar y neurológica, y con un deterioro progresivo que, a pesar del tratamiento antibiótico de amplio espectro, del tratamiento con anfotericina B y de los cuidados intensivos, condujo, en última instancia, al fallecimiento. Las muestras cursadas en vida no concluyeron el diagnóstico etiológico, pero sí las obtenidas en la necropsia, en donde se confirmó la sospecha de infección fúngica diseminada y en las que se aisló el hongo motivo del control. Se solicitó a los participantes que realizaran las pruebas necesarias para su identificación, así como la formulación de los comentarios que considerasen oportunos.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN

El cultivo problema fue enviado a 226 laboratorios de los cuales 191 remitieron hoja de respuesta, lo que supone un porcentaje de participación del 84,5%. Se aceptaron como válidas para el análisis de los resultados las respuestas con identificación mínima de género (género *Cunninghamella* y *Cunninghamella bertholletiae*). Como se puede observar en la tabla 1, de los 191 centros que enviaron hoja de respuesta, 130 (68,1%) realizaron una adecuada identificación; el 44,0% informando *C. bertholletiae* y el 24,1% género *Cunninghamella*. Otras identificaciones frecuentes fueron la de género *Mucor* (11,5%), denominado por algunos participantes como *Mucor* spp. y la de mucoral en sentido genérico (6,8%), ambas consideradas como de un nivel subóptimo por parte del Programa de Control de Calidad. También es subóptima la identificación de otros géneros y especies de zigomicetos, como *Absidia*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*. Sorprenden las identificaciones de *Aspergillus* (cuatro ocasiones) y la de *Histoplasma capsulatum* (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de la identificación micológica.

Identificación	Número	%
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	84	44,0
Género <i>Cunninghamella</i>	46	24,1
Género <i>Mucor</i> (<i>Mucor</i> spp.)	22	11,5
Mucoral (genérico)	13	6,8
Género <i>Rhizopus</i>	5	2,7
Género <i>Absidia</i>	5	2,7
Género <i>Aspergillus</i>	4	2,1
Zigomiceto	3	1,6
Género <i>Syncephalastrum</i>	2	1,0
<i>Absidia corymbifera</i>	1	0,5
<i>Apophysomyces elegans</i>	1	0,5
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1	0,5
<i>Rhizomucor pusillus</i>	1	0,5
Género <i>Rhizomucor</i>	1	0,5
<i>Rhizopus oryzae</i>	1	0,5
<i>Syncephalastrum racemosum</i>	1	0,5
Total	191	100,0

En los métodos utilizados para realizar la identificación del hongo se observa que el examen microscópico con azul de lactofenol es el más utilizado, informándose por el 45,0% de los participantes. Le siguen en frecuencia el estudio macroscópico y microscópico de forma general (24,1%) y el examen microscópico de forma aislada (22,5%). Otros métodos utilizados por los participantes con relativa frecuencia son el microcultivo/laminocultivo (4,2%) y la utilización de diferentes medios de cultivo especiales para el crecimiento de hongos (2,5%). En 9 de las ocasiones los participantes no informan del método empleado (4,7%). El resto de los métodos utilizados se exponen en la tabla 2.

Tabla 2. Métodos utilizados en la identificación micológica.

Método	Número	%
Cultivo en medio Sabouraud	2	1,0
Cultivo en medio Sabouraud con/sin actidiona	1	0,5
Cultivo en medios Sabouraud, SC y SAC	2	1,0
Estudio microscópico con azul de lactofenol	77	45,0
Estudio macroscópico y microscópico	46	24,1
Examen en fresco	3	1,6
Microcultivo (laminocultivo)	8	4,2
Microscopía	43	22,5
No informa	9	4,7
Total	191	100,0

COMENTARIOS DE LOS PARTICIPANTES

En el presente control, se analizaron 104 hojas de respuesta de participantes que efectuaban algún tipo de comentario, a veces varios, por lo que el número total de comentarios fue de 189. Como siempre, algunos fueron muy extensos, lo que obligó a sintetizarlos por parte del Programa de Control de Calidad SEIMC tratando de no desvirtuar la idea que pretendían transmitir. Para la mejor lectura se han dividido en dos tablas, la tabla 3, que se refiere a los comentarios clínico-terapéuticos y microbiológicos en general y la tabla 4, que recoge los comentarios que se refieren a métodos diagnósticos divididos en temperaturas de crecimiento y medios de cultivo.

Tabla 3. Comentarios clínico-terapéuticos y microbiológicos realizados por los participantes.

Comentario	Número	% ^a
Tratamiento anfotericina liposomal altas dosis	14	13,5
Tratamiento voriconazol asociado o no a caspofungina	1	1,0
Resección/desbridamiento quirúrgico de la patología pulmonar	5	4,8
Hongo mucoral invasivo oportunista	12	11,5
Agente causal de mucormicosis/zigomicosis en inmunodeprimidos	11	10,6
Afectación pulmonar con invasión vascular, trombosis y diseminación	7	6,7
Factores de riesgo: neutropenia, antibioterapia de amplio espectro	4	3,8
La clínica ayuda al diagnóstico de especie	3	2,9
El diagnóstico suele ser <i>postmortem</i>	3	2,9
Alta tasa de mortalidad	1	1,0
Mal pronóstico	1	1,0
Crecimiento algodonoso rápido y termotolerante; hifas hialinas no septadas	7	6,7
Zigomiceto (se envía al laboratorio de referencia para identificación)	6	5,8
Diagnóstico histológico de las lesiones ayuda a la identificación	2	2,9
Esporangióforos que terminan en vesículas solitarias	4	3,8
<i>C. bertholletiae</i> : única especie considerada patógeno humano	2	1,9
Total comentarios	83	79,8

^aSobre las 104 hojas con comentarios.

El comentario más frecuente realizado por los participantes se refiere al tratamiento (13,5% de los participantes que comentan), recomendando todos ellos anfotericina B a altas dosis, además de tomar medidas correctivas del estado clínico del paciente. Tan sólo en una ocasión un participante refiere una pauta diferente de tratamiento: voriconazol asociado o no a caspofungina, si bien hay que hacer notar que el voriconazol hubiera resultado ineficaz, pues no incluye a los zigomicetos dentro de su espectro antifúngico. El tratamiento quirúrgico de las lesiones pulmonares se recomienda por el 4,8%. Otros comentarios se refieren a que se considera a esta especie como un patógeno oportunista que ocasiona infecciones invasoras en los inmunodeprimidos; en esta ocasión la paciente presentaba como factores de riesgo, además de su enfermedad de base, la neutropenia y el haber recibido antibioterapia de amplio espectro. *Cunninghamella bertholletiae* invade afectando vasos sanguíneos pulmonares, produciendo fenómenos trombóticos y diseminándose a partir de ahí, dando lugar a focos micóticos metastásicos. Otros comentarios se refieren al mal pronóstico y la alta tasa de mortalidad, especificando algunos que el diagnóstico de la micosis suele ser *postmortem*, como sucedió en el caso que nos ocupaba. Por último, algunos comentarios se refieren a las características del hongo: crecimiento algodonoso rápido y termotolerante, con presencia de hifas hialinas no septadas y presentando esporangióforos que terminan en vesículas solitarias. El 5,8% refiere que, para completar la identificación, remitiría la cepa a su laboratorio de referencia.

Tabla 4. Comentarios sobre métodos diagnósticos microbiológicos.

Comentario	Número	% ^a
Crecimiento a diferentes temperaturas sin especificar	4	3,8
Crecimiento a 45°C	8	7,7
Crecimiento a 30°C y 37°C	7	6,7
Crecimiento a 42°C	6	5,8
Crecimiento a 37°C y 45°C	1	1,0
Crecimiento a 35°C	1	1,0
Crecimiento a 25°C y 30°C	1	1,0
Realización de microcultivo / laminocultivo	16	15,4
Ausencia de crecimiento en medio SAC	5	4,8
Utilización de medio agar patata y Corn meal	2	1,9
Inhibición del crecimiento con cicloheximida	3	2,9
Siembra en medio Sabouraud-dextrosa	9	8,6
Siembra en medio Sabouraud	21	20,2
Siembra en medios SC y SAC	9	8,6
Siembra en SDA/PDA	6	5,8
Siembra en agar Czapek	2	1,9
Siembra en medio agar-sangre	2	1,9
Examen microscópico con KOH	1	1,0
Total comentarios	106	101,9

^aSobre las 104 hojas con comentarios

Los comentarios de la tabla 4 se refieren a algunas características en cultivo del hongo. Son bastantes los participantes que refieren haberlo realizado a diferentes temperaturas. Las más frecuentemente informadas son las de 45°C, 30°C, y 37°C y 42°C. Por otro lado, los participantes, informan de otros métodos auxiliares de identificación que realizaron de forma complementaria al método principal, como puede ser la siembra en medio Sabouraud, la realización de microcultivo y la utilización de medios selectivos con cicloheximida que inhiben el crecimiento de *C. bertholletiae*. Los otros métodos que comentan los participantes se exponen en la tabla 4.

UTILIZACIÓN DE LABORATORIO EXTERNO

Por lo que respecta a la necesidad de utilizar un laboratorio externo para la identificación micológica, obtenemos los siguientes datos: 173 (90,6%) laboratorios dicen no utilizarlo, 13 (6,8%) no lo informan y 5 (2,6%) afirman haberlo utilizado, lo que representa un grado más que aceptable en cuanto a la capacidad de los laboratorios de Microbiología participantes para la identificación en el área de Micología.