

## CONTROL DE CALIDAD DE MICOLOGÍA (M-1/08)

En el presente control se envió a los participantes una levadura, que fue identificada por el laboratorio de referencia como *Candida tropicalis*. La historia clínica acompañante correspondía a un paciente varón de 48 años de edad, con leucemia mieloblástica aguda y sometido a quimioterapia, que acudió a urgencias de su hospital por presentar fiebre de 38,5°C. La exploración física resultó anodina y el análisis de sangre mostró una importante neutropenia. Después de realizar la extracción de los hemocultivos, al paciente se le instauró tratamiento empírico con vancomicina y ceftazidima. A pesar de ello, el paciente no evolucionó bien. A las 48 horas de incubación se observaron levaduras en el gram del hemocultivo, procediéndose a su identificación y estudio de sensibilidad. Al tratamiento que llevaba el paciente se le añadió anfotericina B.

Se solicitó a los laboratorios participantes la **identificación** del hongo/s implicado/s en este cuadro clínico y la realización, si procedía, del estudio de sensibilidad, así como que formularan los **comentarios** que consideraran oportunos.

### ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN MICOLÓGICA

La cepa problema fue enviada a 245 laboratorios participantes, de los que 215 remitieron hoja de respuesta; uno de los centros no realizó identificación de la cepa por lo que, en realidad, se recibieron 214 hojas de respuesta con resultados valorables, lo que supone un porcentaje de participación real del 87,3%, en la línea de otros controles de micología.

Como se observa en la tabla 1, la mayoría de los participantes identificaron correctamente la especie (92,9%). En cinco ocasiones, la cepa remitida fue identificada como *Candida albicans* (2,3%) y en tres casos como *Candida parapsilosis* (1,4%) Tan sólo uno de los centros (0,5%) se limitó a aportar una aproximación genérica. El resto de identificaciones se detallan en la tabla 1. El Programa de Control de Calidad sólo consideró válida la identificación de especie *C. tropicalis*, informada por el laboratorio de referencia, mediante una batería bioquímica comercial (API ID 32C, bioMérieux).

**Tabla 1. Resultados de la identificación micológica.**

Identificación	Número	%
<i>Candida tropicalis</i>	199	92,9
<i>Candida albicans</i>	5	2,3
<i>Candida parapsilosis</i>	3	1,4
<i>Candida famata</i>	2	0,9
<i>Candida krusei</i>	1	0,5
<i>Candida guilliermondii</i>	1	0,5
<i>Candida lusitanae</i>	1	0,5
Género <i>Candida</i>	1	0,5
<i>Trichosporon cutaneum</i>	1	0,5
Total	214	100,0

Por lo que respecta a los métodos empleados en la identificación, las pruebas bioquímicas, principalmente mediante sistemas comerciales (API, Vitek, Microscan, etc.) fueron la técnica mayoritariamente utilizada por los participantes (160 participantes, el 74,7%), de los que 152 (71,0%) lo hicieron de forma exclusiva. El resto de los centros combinaron dichas pruebas con métodos manuales (cultivo, filamentación, etc.), o con la secuenciación. De los 52 laboratorios (24,3%) que usaron métodos manuales, como el cultivo en medios cromógenos y la prueba de filamentación, 14 centros (6,5%), informaron exclusivamente el cultivo y dos (0,9%) el cultivo y la prueba de filamentación. Todos estos datos quedan reflejados en la tabla 2.

**Tabla 2. Métodos utilizados en la identificación.**

Métodos	Número	%
Pruebas bioquímicas	152	71,0
Pruebas bioquímicas + cultivo cromogénico	31	14,5
Cultivo en medios cromogénicos	14	6,5
Pruebas bioquímicas + filamentación	3	1,4
Cultivo cromogénico+ filamentación	2	0,9
Pruebas bioquímicas + Cultivo + filamentación	2	0,9
Pruebas bioquímicas + características morfológicas	1	0,5
Pruebas bioquímicas + secuenciación	1	0,5
Pruebas bioquímicas + microscopía óptica	1	0,5
Secuenciación	1	0,5
No informa del método empleado	6	2,8
Total	214	100,0

En la tabla 3 se especifican las marcas y sistemas comerciales empleados para la identificación. Como puede observarse, se analizan un total de 236 respuestas, ya que algunos centros utilizaron más de un sistema comercial. Las

galerías bioquímicas API (API no especificado, API 20C auxonograma y API ID 32C) fueron, en conjunto, el sistema mayoritariamente empleado (43,0%), consiguiendo un elevado porcentaje de acierto, sobre todo con el equipo API ID 32C, que identificó la cepa correctamente en el 95,0% de las ocasiones. Le siguen en frecuencia de uso, otros sistemas comerciales automatizados de bioMérieux (Vitek YBC, Vitek 2) con un 21,2%. También en este caso, el índice de aciertos fue elevado (96,0%). Otros métodos utilizados con menor frecuencia fueron, las placas de cultivo cromogénicas (*Candida* Id®, Chromagar® *Candida*, etc.), el sistema Auxacolor de BioRad, y el sistema Microscan de Dade-Behring.

**Tabla 3. Sistemas comerciales utilizados en la identificación.**

Método comercial	Número (%)
Galerías API (bioMérieux)	
API 20C auxonograma	50 (21,2)
API Id 32C	43 (18,2)
API no especificado	8 (3,4)
Vitek (bioMérieux)	
Vitek YBC (bioMérieux)	49 (20,8)
Vitek 2 (bioMérieux)	1 (0,4)
Placas cromogénicas	31 (13,1)
Auxacolor (BioRad)	13 (5,5)
Microscan (Dade-Behring)	8 (3,4)
Rapid Yeast Plus (Remel)	5 (2,1)
Candifast (Oxoid)	2 (0,9)
Wider	1 (0,4)
Fungichrom	1 (0,4)
No informan	24 (10,2)
Total	236 (100,0)

## RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIFÚNGICOS

De los 214 centros que remitieron hoja de respuesta con resultados valorables, 137 (64,0%) realizaron estudio de sensibilidad. Como puede observarse en la tabla 4, la tendencia mayoritaria fue determinar la CMI mediante un método de microdilución en caldo, que se usó de forma exclusiva en el 65,0% de los casos. En segundo lugar se encuentra la técnica de determinación de la CMI mediante E-test®, que fue utilizada por 25 centros (17,6%), 17 de ellos la usaron como método único. El estudio de sensibilidad mediante el método de concentraciones críticas fue empleado por el 8,0% de los participantes.

**Tabla 4. Métodos empleados en el antifungigrama.**

Método	Número	%
CMI <sup>a</sup>	89	65,0
E-test®	17	12,4
Concentraciones críticas	11	8,0
Disco-placa	9	6,6
CMI <sup>a</sup> + E-test®	5	3,7
Disco-placa + E-test®	2	1,5
CMI + Disco-placa	2	1,5
No especificado	2	1,5
Total	137	100,0

<sup>a</sup>CMI por microdilución en caldo.

Respecto a las marcas empleadas, el sistema comercial más utilizado fue Sensititre® (46,8%), seguido de ATB-Fungus de bioMérieux (22,9%) y Vitek YBC (12,8%). En ocho ocasiones no se especificó la marca comercial empleada. Todos los datos quedan resumidos en la tabla 5.

**Tabla 5. Marcas empleadas en el antifungigrama.**

Marca	Número	%
Sensititre® (Izasa)	51	46,8
ATB-fungus (bioMérieux)	25	22,9
Vitek YBC	14	12,8
Fungitest® (Bio-Rad)	10	9,2
Candifast® (Oxoid)	1	0,9
No especifican	8	7,3
Total	109	100,0

El laboratorio de referencia empleó el método de dilución en caldo de Sensititre® para la determinación de la CMI, basándose para su interpretación en los criterios del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) para el género *Candida* recogidos en el documento M-27A2 y en datos referidos en la bibliografía y en la experiencia. Los resultados obtenidos por el centro que actuó como laboratorio de referencia se especifican en la tabla 6. La lista se incluye como término de comparación para los participantes, sin que suponga una recomendación de uso en el tratamiento de las infecciones por este hongo.

**Tabla 6. Sensibilidad de la cepa según el laboratorio de referencia.**

Antifúngico	CMI <sup>a</sup>	Interpretación
Anfotericina B	0,25	S
Fluconazol	1	S
Itraconazol	0,125	S
5-Fluorocitosina	<=0,03	S
Ketoconazol	0,06	S
Caspofungina	0,125	S
Voriconazol	0,125	S

<sup>a</sup>CMI expresada en µg/mL.

#### INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS CUALITATIVOS

En la tabla 7 se resumen los resultados de las pruebas cualitativas de sensibilidad a los antifúngicos remitidos por los participantes. En total, se recibieron resultados correspondientes a 14 antifúngicos diferentes, aunque en la tabla sólo se detallan aquellos que fueron estudiados por un número igual o superior a 25 centros, que en este caso coinciden con los aportados por el laboratorio de referencia.

**Tabla 7. Resultados cualitativos de sensibilidad a los antifúngicos.**

Antifúngico	Número	Interpretación <sup>a</sup>				
		Sensible	Intermedio	Resistente	SDD <sup>b</sup>	No interpreta
Fluconazol	138	115 (83,3)	2	17	1	3
Anfotericina B	130	115 (88,5)	3	3	?	9
Voriconazol	115	95 (82,6)	?	15	?	5
Itraconazol	99	46 (46,5)	12	18	19	4
5-fluorocitosina	96	91 (94,8)	1	1	?	3
Ketoconazol	55	48 (87,3)	1	2	?	4
Caspofungina	56	42 (75,0)	?	?	?	14

<sup>a</sup>Los números entre paréntesis indican porcentajes sobre el total de ensayos para cada antifúngico.

<sup>b</sup>SDD: Sensible Dependiente de la Dosis.

Como se observa en la tabla 7, la interpretación de los resultados obtenidos con los distintos antifúngicos, en comparación con los aportados por el laboratorio de referencia, muestra unos porcentajes de concordancia que oscilan entre el 46,5% y el 94,8%, encontrándose las mayores discrepancias con el itraconazol. Algunos laboratorios no interpretaron los resultados cuantitativos obtenidos, ya que no existen puntos de corte establecidos para algunos de los antifúngicos estudiados.

#### UTILIZACIÓN DE LABORATORIO EXTERNO

Por lo que respecta a la necesidad de utilizar un laboratorio externo para la identificación de la cepa o para el estudio de la sensibilidad obtenemos los siguiente datos: 184 (%) centros comentan no utilizarlo, 20 (%) afirman haberlo usado, doce de ellos parcialmente (%). Fueron diez los centros que no aportaron información acerca de este dato (%).