

CONTROL DE CALIDAD DE MICOLOGÍA (M-1/10)

En el presente control se envió a los participantes un producto liofilizado con una única levadura que fue identificada por el laboratorio de referencia como *Candida glabrata*. La historia clínica correspondía a un paciente de 67 años de edad, ingresado en la Unidad de Reanimación cardiaca tras una intervención quirúrgica por recambio valvular protésico. El paciente presentó una evolución favorable después de la intervención, pero de forma súbita al cuarto día sufrió un rápido empeoramiento, con fiebre de 39°C, a pesar de haber recibido adecuada cobertura antibiótica profiláctica. Se procedió a la retirada de un catéter intravascular, que junto a los hemocultivos, fueron remitidos al servicio de Microbiología para estudio bacteriológico y de hongos. A pesar de que se pautó nuevo tratamiento con antibióticos de amplio espectro y fluconazol, no se produjo mejoría clínica evidente. A las 48 h de incubación, creció, a partir de las muestras de hemocultivos y en la punta de catéter, el hongo levaduriforme que fue objeto de este control.

Se solicitó a los laboratorios participantes la **identificación** del hongo implicado en este cuadro clínico, así como que formularan los **comentarios** que consideraran oportunos.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN MICOLÓGICA

La cepa problema fue enviada a 225 laboratorios participantes, de los que 201 remitieron hoja de respuesta, todos ellos con resultados valorables. El porcentaje de participación fue del 89,3%, similar al del último control de Micología (89,5%).

Como se observa en la tabla 1, la gran mayoría de los participantes identificaron correctamente la especie (97,0%), mientras que dos laboratorios (1,0%) informaron *Candida krusei*. Un único centro informó solamente el género. El resto de identificaciones se detallan en la tabla 1. El Programa de Control de Calidad sólo consideró válida la identificación de especie *C. glabrata*, informada por el laboratorio de referencia, el cual realizó una batería bioquímica comercial (API 32C, bioMérieux), y posterior secuenciación.

Tabla 1. Resultados de la identificación micológica.

Identificación	Número	%
<i>Candida glabrata</i>	195	97,0
<i>Candida krusei</i>	2	1,0
<i>Candida albicans</i> var. <i>stellatoidea</i>	1	0,5
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0,5
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,5
Género <i>Candida</i>	1	0,5
Total	201	100,0

Por lo que respecta a los métodos empleados en la identificación, la galería de pruebas bioquímicas, principalmente comerciales (API, Vitek, etc.), fue la técnica mayoritariamente utilizada por los participantes (185 centros, 92,0%), de los que 166 (82,5%) lo hicieron de forma única. Todos estos datos quedan reflejados en la tabla 2.

Tabla 2. Métodos utilizados en la identificación.

Métodos	Número	%
Pruebas bioquímicas	166	82,5
Cultivo cromogénico + Pruebas bioquímicas	16	8,0
Cultivo cromogénico	8	4,0
Espectrometría de masas + Cultivo cromogénico	2	1,0
Cultivo cromogénico + Pruebas bioquímicas + Filamentación	1	0,5
Espectrometría de masas	1	0,5
Estudio macro-microscópico + Técnicas moleculares	1	0,5
Filamentación + Pruebas bioquímicas	1	0,5
Filamentación + Zimograma + Morfología	1	0,5
Pruebas bioquímicas + Secuenciación	1	0,5
No informa del método empleado	3	1,5
Total	201	100,0

La tabla 3 resume las marcas y sistemas comerciales empleados para la identificación bioquímica. Las galerías bioquímicas API® de bioMérieux fueron, en conjunto, el sistema mayoritariamente empleado (93 centros, el 50,3%), con un porcentaje de acierto del 100,0% de las ocasiones. Le siguió en frecuencia el sistema Vitek® de bioMérieux, usado por un 31,3% de los participantes, obteniéndose también un índice de aciertos elevado (98,3%). Otros sistemas menos utilizados fueron: la galería Auxacolor® de Bio-Rad (informada por el 6,0% de los participantes con el 100% de aciertos), el sistema Microscan® (usado por el 4,9% de los centros con un 88,9% de aciertos) y la galería Rapid Yeast Plus® de Remel (informada por el 3,8% de los laboratorios con el 100% de aciertos). Respecto al sistema Candifast® de Oxoid, solo es empleado por dos centros, por lo que no es posible obtener conclusiones sobre su eficiencia real para la identificación de esta cepa.

Tabla 3. Sistemas comerciales de pruebas bioquímicas.

Método comercial	Número (%)	Acierto (%)
Galerías API (bioMérieux)		
API 20 C AUX	50 (27,0)	50 (100,0)
API ID 32 C	36 (19,5)	36 (100,0)
API no especificado	7 (3,8)	7 (100,0)
Vitek (bioMérieux)	58 (31,3)	57 (98,3)
Auxacolor (BioRad)	11 (6,0)	11 (100,0)
Microscan (Siemens)	9 (4,9)	8 (88,9)
Rapid Yeast Plus (Remel)	7 (3,8)	7 (100,0)
Candifast (Oxoid)	2 (1,0)	1 (50,0)
No informan	5 (2,7)	5 (100,0)
Total	185 (100,0)	182 (98,4)

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIFÚNGICOS

De los 201 centros que remitieron respuesta, 145 (72,1%) realizaron estudio de sensibilidad. La tendencia mayoritaria fue determinar la CMI mediante microdilución en caldo, utilizada por el 60,7% de los participantes y, de forma exclusiva, por el 55,2% de los mismos. El método de concentraciones críticas fue empleado por el 15,2% de los participantes. La determinación de la CMI mediante E-test® fue utilizada por 26 centros (17,9%), 17 de ellos como método único (tabla 4).

Tabla 4. Métodos empleados en el antifungigrama.

Método	Número	%
CMI ^a	80	55,2
Concentraciones críticas	22	15,2
E-test®	17	11,7
Disco-placa	11	7,6
CMI ^a + E-test®	7	4,8
Disco-placa + E-test®	2	1,4
CMI + Disco-placa	1	0,7
No especificado	5	3,4
Total	145	100,0

^aCMI por microdilución en caldo.

Respecto a las marcas empleadas, el sistema comercial más utilizado fue el Sensititre® (53,0%), seguido del Vitek® YBC (20,8%) y ATB-Fungus® (12,2%), ambos de bioMérieux. En 7 ocasiones no se especificó la marca comercial empleada (tabla 5).

Tabla 5. Marcas empleadas en el antifungigrama.

Marca	Número	%
Sensititre® (Izasa)	61	53,0
Vitek® YBC (bioMérieux)	24	20,8
ATB-Fungus® (bioMérieux)	14	12,2
Fungitest® (Bio-Rad)	7	6,1
Candifast® (Oxoid)	1	0,9
Manual	1	0,9
No especifican	7	6,1
Total	115	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 ^a	Interpretación ^b
5-Fluorocitosina	≤0,06	S
Anfotericina B	0,5	S
Anidulafungina	0,03	S
Caspofungina	0,03	S
Fluconazol	16	SDD
Itraconazol	0,5	SDD
Micafungina	≤0,008	S
Posaconazol	1	S
Voriconazol	0,25	S

^aCMI expresada en µg/ml. ^bS: Sensible; SDD: Sensible Dependiente de la Dosis.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS CUALITATIVOS

La tabla 7 resume los resultados de las pruebas cualitativas de sensibilidad a los antifúngicos. En total, se recibieron resultados correspondientes a 14 antifúngicos diferentes, aunque sólo se detallan los que fueron referidos por 15 o más participantes 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 ^a			
		Sensible	SDD ^b / Intermedio	Resistente	No interpreta
Fluconazol	140	62 (44,3)	43 (30,7)	29 (20,7)	6 (4,3)
Anfotericina B	133	122 (91,7)	0	1 (0,8)	10 (7,5)
Voriconazol	121	100 (82,6)	5 (4,1)	10 (8,3)	6 (5,0)
5-fluorocitosina	97	95 (97,9)	0	0	2 (2,1)
Itraconazol	86	20 (23,3)	41 (47,6)	20 (23,3)	5 (5,8)
Anidulafungina	59	55 (93,2)	0	0	4 (6,8)
Caspofungina	59	55 (93,2)	0	0	4 (6,8)
Posaconazol	57	41 (71,9)	1 (1,8)	5 (8,8)	10 (17,5)
Micafungina	47	43 (91,5)	0	0	4 (8,5)
Ketoconazol	15	10 (66,7)	0	4 (26,6)	1 (6,7)

^aLos números entre paréntesis indican porcentajes sobre el total de ensayos para cada antifúngico.

^bSDD: 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 30,7% y el 97,9%. 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, se obtuvieron los siguiente datos: 187 (93,0%) centros comentan no utilizarlo, 3 (1,5%) afirman haberlo usado, y 8 lo utilizaron parcialmente (4,0%). Fueron 3 los centros que no aportaron este dato (1,5%).

COMENTARIOS

La mayoría de comentarios fueron acerca de recomendaciones terapéuticas, principalmente el tratamiento con anfotericina B o con una equinocandina, ya que la cepa de *C. glabrata* presentaba una CMI elevada al fluconazol.

Algunos centros señalaron que la cepa era resistente a los azoles, o bien que, a pesar de que la CMI al fluconazol se encontraba dentro del rango de sensibilidad, debería informarse el fluconazol, itraconazol (y voriconazol, según algunos más) como intermedios o resistentes.

Otros centros manifestaron que no realizan antibiograma para levaduras o que no existen puntos de corte para ciertos antifúngicos.

Por último, unos pocos participantes sugerían la posibilidad de realizar un recambio valvular en el paciente.