

Perfil microbiológico de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos de pacientes pediátricos. Años 2019 a 2023

Microbiological profile of candida species isolated from blood cultures of pediatric patients, 2019 to 2023

Gloria Celeste Samudio Domínguez¹, Natalia Berenice Ortega Gaona², Liz Alfonso², Gustavo Aguilar², Lorena Quintero²

¹Universidad María Auxiliadora. Asunción, Paraguay.

²Instituto de Previsión Social. Hospital Central. Asunción, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: La candidiasis invasiva es una infección nosocomial. Se presenta principalmente en pacientes con inmunosupresión o antecedentes de riesgo tales como cirugías, nutrición parenteral o esquemas amplios de antibióticos. La emergencia de resistencia a los antifúngicos de uso común ha generado gran preocupación a nivel global. **Objetivo:** Describir el perfil microbiológico de las especies de *Candida* aisladas de hemocultivos de población pediátrica. **Material y métodos:** estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de prevalencias. Se tomó hemocultivos de pacientes pediátricos en el periodo comprendido de los años 2019 al 2023 en un hospital de tercer nivel. Para la identificación y medición de sensibilidad se utilizó MS- MALDITOFF y placas de microdilución comercial. **Resultados:** se incluyeron 48 cepas de *Candida*, 30 % de los pacientes con cultivos positivos a la levadura correspondió a lactantes menores y recién nacidos. El aislamiento fue más frecuente en pacientes internados en salas de terapia intensiva y neonatología. Las especies más frecuentes fueron *C. parapsilosis* (37%), *C. albicans* (30%), *C. tropicalis* (21%), seguidas por otras especies de *C. non albicans* en menor proporción. La sensibilidad para el fluconazol fue de 94% para *C. parapsilosis*. El resto de las cepas no presentó resistencia a voriconazol ni fluconazol. **Conclusión:** Las especies de *Candida* más frecuentemente aisladas en

ABSTRACT

Introduction: Invasive candidiasis is a nosocomial infection. It occurs mainly in patients with immunosuppression or a history of risk factors such as surgery, parenteral nutrition or extensive antibiotic regimens. The emergence of resistance to commonly used antifungals has generated great concern globally. **Objective:** To describe the microbiological profile of *Candida* species isolated from blood cultures of the pediatric population. **Material and methods:** This was a retrospective, observational and descriptive prevalence study. Blood cultures were taken from pediatric patients during the 2019 to 2023 time period at a referral hospital. For identification and sensitivity measurement, MS-MALDITOFF® and commercial microdilution plates were used. **Results:** 48 *Candida* strains were included, 30% of patients with positive yeast cultures were infants and newborns. Isolation was more frequent in patients admitted to intensive care and neonatal wards. The most frequent species were *C. parapsilosis* (37%), *C. albicans* (30%), *C. tropicalis* (21%), followed by other non-*albicans Candida* species to a lesser extent. Sensitivity to fluconazole was 94% for *C. parapsilosis*. The rest of the strains did not present resistance to voriconazole or fluconazole. **Conclusion:** The *Candida* species most frequently isolated in blood cultures were *C. parapsilosis*, *C. albicans* and *C. tropicalis*, affecting mainly newborns and infants. Sensitivity to voriconazole remains at 100%, but

Correspondencia: Gloria C. Samudio D. **correo:** gsamudio.samudio@gmail.com

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiamiento: Autofinanciado

Editor responsable: Leticia Ramírez Pastore. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Clínica Pediátrica, Medicina Interna. San Lorenzo, Paraguay.

Recibido: 29/07/2024 **Aceptado:** 06/12/2024

Doi: <https://doi.org/10.31698/ped.51032024005>



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

hemocultivos fueron la *C. parapsilosis*, *C. albicans* y *C. tropicalis*, afectando principalmente a recién nacidos y lactantes menores. La sensibilidad a voriconazol se mantiene en 100%, pero han aparecido cepas dosis dependientes y resistentes al fluconazol. Se precisa definir punto de corte para anfotericina B.

Palabras clave: Cándida, hemocultivo, sensibilidad, resistencia.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones invasivas por las especies de *Cándida* son adquiridas en el ámbito hospitalario, causando alta morbilidad. Los pacientes aquejados por esta levadura tienen en común varios factores, tales como enfermedades de base que debilitan el sistema inmune, cirugías, nutrición parenteral, uso de esquemas de antibióticos amplios o dispositivos implantables, entre otros. Existen al menos 150 especies heterogéneas de *Cándida*, pero cinco de ellas se erigen como responsables de causar frecuentemente enfermedad en humanos; ellas son *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. Kruzei*. Cada una con epidemiología y patrones de sensibilidad diferentes⁽¹⁻⁴⁾.

Son más frecuentes en la unidad de cuidados intensivos y pacientes neutropénicos. La especie invasora aislada con más frecuencia es la *C. albicans*, aunque las especies no albicans ha experimentado un aumento de frecuencia en los últimos años⁽⁵⁾.

Una fuente importante de preocupación es la detección de resistencia a los antifúngicos, principalmente azoles. La aparición simultánea en diversos continentes de *Candida auris*, una levadura multiresistente, ha aumentado la alarma a nivel global^(6,7).

Al alto costo ocasionado por esta infección nosocomial, se debe hacer agregar la relación directa entre la mortalidad ocasionada por esta levadura y la falta de tratamiento temprano y/o la elección de una terapia inapropiada para tratar estas infecciones⁽⁸⁾.

dose-dependent strains resistant to fluconazole have appeared. A cut-off point for amphotericin B needs to be defined.

Keywords: *Candida*, blood culture, sensitivity, resistance.

Debido al incremento de sobrevida de pacientes con comorbilidades graves, uso de dispositivos médicos para prolongar la vida, nutrición parenteral, cirugías y uso de antibióticos de amplio espectro, no debe sorprender el incremento de infecciones ocasionadas por especies de *Cándida*. Por estos motivos es importante conocer los patrones de sensibilidad de estas levaduras a los diversos antifúngicos, a fin de instaurar tempranamente un tratamiento adecuado, disminuyendo de esta manera la morbilidad y costos hospitalarios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, de prevalencias. Fueron incluidos todos los hemocultivos con aislamiento de *Candida species* desde enero 2019 a diciembre de 2023 de niños internados en un hospital de tercer nivel.

Las especies fueron identificadas con el método MS-MALDITOF (Espectrometría de masas, Matrix-Assisted Laser Desorption/ Ionization Time-Of-Flight.); para las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos se utilizó placas de microdilución Sensi Quattro Candida EU Liofilmchem-Italia. Los antifúngicos testados fueron fluconazol, voriconazol y anfotericina B, a través de concentración inhibitoria mínima (CIM)⁽⁹⁾. Se tomaron datos de la edad y sala de internación en el momento de aislamiento. El protocolo fue aprobado por el posgrado de pediatría de la Institución. En todo momento se adhirió a las normativas de investigación de Helsinki. Para el análisis de datos se utilizó paquete estadístico de Microsoft Excel 97-2003.

RESULTADOS

Fueron incluidos 48 hemocultivos positivos para *Candida*. La población masculina fue de 56%. Del total, 15 (31%) fueron recién nacidos, 14 (29%)

lactantes menores, 9 (19%) prescolares, 1 (2%) lactante mayor, 6 (13%) escolares y 3 (6%) adolescentes.

Las distintas especies de la levadura y sus sensibilidades a los antifúngicos pueden observarse en la tabla 1.

Tabla 1. Tipos de *Candida* aislados de hemocultivos y sensibilidades a tres anti fúngicos. N=48

Especie	n	%	Fluconazol Sensibilidad	Voriconazol Sensibilidad	Anfotericina B *
<i>C. Lusitaniaeae</i>	2	4	10	100	< 0,5
<i>C. albicans</i>	14	30	93** (SDD)	100	0,25-0,5
<i>C. metapsilosis</i>	1	2	100	100	0,5
<i>C. parapsilosis</i>	18	37	94***	100	< 0,25-1
<i>C. tropicalis</i>	10	21	100	100	0,5-1
<i>Debaryomyces sp</i>	2	4	100	100	2
<i>Wickerhamomyces anomalus</i>	1	2	100	100	0,5
Total	48				

*La anfotericina B no tiene punto de corte clínico para ninguna levadura. Se informa como da.

**Corresponde a una cepa SDD (Sensibilidad dosis dependiente)

***Corresponde a una cepa resistente con CIM de 8

Por último, analizamos la especie de *Candida* más frecuente por rango etario, y en los resultados pueden

observarse que la *C albicans* predomina sobre todo en los pacientes más jóvenes. (Figura 1).

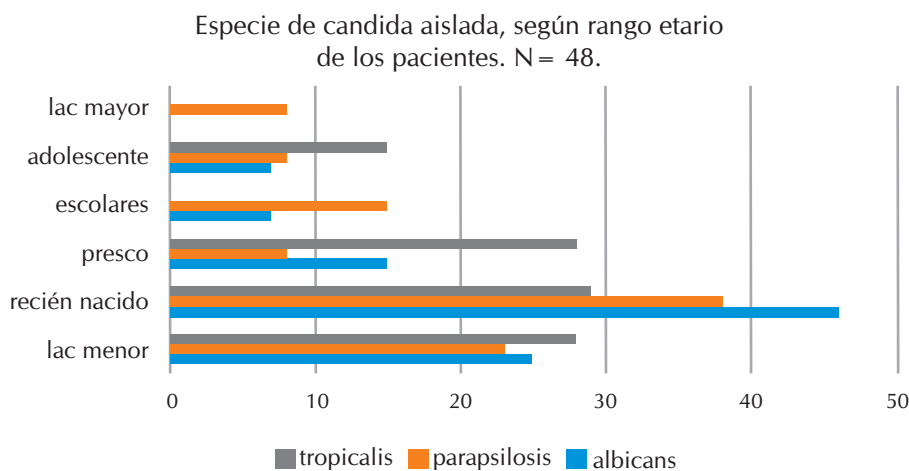


Figura 1. Aislamiento de especie de *Candida* según edad de los pacientes.

DISCUSIÓN

Las infecciones invasivas por las especies de *Candida* son adquiridas en el ámbito hospitalario. El retraso en el inicio del tratamiento se asocia con alta morbilidad. En general, se trata de pacientes inmunocomprometidos o pacientes con características que predisponen a invasión por hongos, tales como

cirugías, nutrición parenteral, uso de esquemas de antibióticos amplios o dispositivos implantables, entre otros. De las 150 especies de *Candida*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. Kruzei* son responsables de causar frecuentemente enfermedad en humanos⁽¹⁻⁴⁾.

El espectro de la enfermedad varía desde cuadros banales como afectación de piel y mucosas a infección invasiva, con candidemia y metástasis e implantación en diversos órganos. Aproximadamente la mitad de estas candidiasis invasivas están ocasionadas por especies diferentes a la *C. albicans*, y en conjunto, pueden ocasionar hasta 15% de las infecciones en las unidades de pacientes críticos⁽¹⁰⁾. En nuestra serie, dos tercios de los casos fueron *Candida* no *albicans*, y hasta un 40% de ellos se aisló estando el paciente en terapia intensiva. Sin embargo, no podemos establecer los antecedentes de riesgo de padecer esta infección, ya que esos factores no fueron investigados en este trabajo.

Existe una distribución de las especies de *Candida*, según tipo de paciente; así en los 80s, se reportó aproximadamente dos tercios de aislamiento de *C. albicans* en pacientes con cáncer⁽¹¹⁾. Nuestra muestra es muy pequeña para poder establecer la frecuencia en pacientes oncológicos, ya que no se realizó la trazabilidad de origen de los pacientes antes de su ingreso a cuidados críticos. Otros autores reportan que la frecuencia de aislamiento de *Candida albicans* ha disminuido a expensas de las otras especies, hallazgo con el que coincidimos. De especial preocupación es el aumento de la *C. glabrata* debido a su disminución de sensibilidad frente a los azoles⁽⁶⁾.

La disminución de aislamiento de *C. albicans* a expensas del aumento de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, es atribuido a características propias de los pacientes y uso previo de antibióticos. También se implica en este evento la presencia de transmisión horizontal de las diferentes especies de *Candida* en el ámbito hospitalario, sobre todo en áreas críticas. Por el momento, *C. glabrata* y *C. Kruzei* mantienen sus tendencias epidemiológicas estables⁽⁵⁾. En nuestra serie también puede observarse un claro predominio de especies de *Candida* no *albicans*, con una frecuencia de 70,8%, entre las que destacan la *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. No detectamos *C. Kruzei*.

La mortalidad por candidiasis invasiva en la población pediátrica es inversamente proporcional a la edad del paciente y los costos hospitalarios ocasionados por esta infección son elevados; además la mortalidad dentro de los 7 días del diagnóstico se

relaciona con terapia empírica inicial inadecuada o tardía y retiro tardío de dispositivos infectados⁽⁵⁾. Teniendo esto en cuenta, es importante conocer los patrones de sensibilidad de los hongos a diversos antifúngicos.

Actualmente, el método MS-MALDITOF se erige como un método confiable para identificación de la especie de levadura y medición de resistencias⁽¹²⁾.

Son cuatro los principales antifúngicos utilizados para tratar las infecciones por hongos: azoles, polienos, análogos de la pirimidina y equinocandinas.

Algunas levaduras pueden tener disminución de la sensibilidad a estas drogas, específicamente a los azoles, incidiendo a su vez sobre la resistencia a equinocandinas. Si bien la resistencia de la *Candida* a los agentes antifúngicos no parece muy elevada, debe tenerse en cuenta este aspecto cuando se decide la terapéutica más apropiada para los pacientes⁽¹³⁾.

La utilización de antimicóticos ha aumentado constantemente con el tiempo junto con el aumento del número de pacientes en riesgo de sufrir infecciones fúngicas invasivas (IFI). Existen datos que vinculan la exposición previa a los antifúngicos y la dosificación subóptima con la aparición de resistencia a los antifúngicos, particularmente para *Candida*. Se sabe que la mala elección del antifúngico adecuado o el retraso en su inicio, juegan un papel importante en la mala evolución de la infección o incluso en el deceso de los pacientes⁽¹⁴⁾.

Aparentemente las resistencias a los antifúngicos varían según área geográfica y especie de *Candida*. Hasta el 2001, se reportó en EE. UU. sensibilidad al fluconazol de 91 a 100%. Sin embargo, la resistencia de *C. glabrata* a ese azol se reporta actualmente en 23%. (15) Han aparecido, además, reportes de aumento de resistencia de *C. parapsilosis* y *C. glabrata* al fluconazol y equinocandinas^(7,16).

En nuestra serie, la sensibilidad al fluconazol fue de 94% para *C. parapsilosis*, además de un caso de sensibilidad dosis dependiente en *C. albicans*, mientras el resto de las cepas no presentó resistencias a ningún antifúngico estudiado.

Es importante señalar que la falta de medición de sensibilidad de las equinocandinas se debe a que no disponemos de esa droga en la sanidad pública de nuestro país.

La posible tolerancia a las drogas de parte de los diferentes tipos de levaduras causa preocupación, ya que muchos pacientes no responden al tratamiento instaurado a pesar de estar infectados por un hongo aparentemente sensible a los antifúngicos que recibe, fenómeno conocido como tolerancia⁽¹⁷⁾. Esta tolerancia no fue medida, ni se estudió el uso de doble antifúngico en los pacientes de esta serie.

Otra gran preocupación con respecto a las infecciones por levaduras de las diferentes especies de *Candida*, es la aparición en el año 2009 de la *C. auris*, una especie de *Candida* multirresistente, con relación genética cercana a la *Candida lusitanae* y *haemulonii*. Esta especie de *Candida* es de difícil tratamiento y alta mortalidad⁽¹⁸⁾; y afortunadamente no la hemos detectado en nuestra casuística.

No existe punto de corte para anfotericina B, antifúngico ampliamente utilizado en la práctica

clínica en los pacientes pediátricos, lo que impide hacer seguimiento de la sensibilidad a este fármaco. Al ser un estudio de perfil de sensibilidad de cepas de levaduras de *Candida*, no se estudió el cuadro clínico ni factores de riesgo para contraer infección. Tampoco se estudió el desenlace del paciente ni la terapia recibida.

CONCLUSIONES

Las especies de *Candida* más frecuentemente aisladas en hemocultivos fueron la *C. parapsilosis*, *C. albicans* y *C. tropicalis*, afectando principalmente a recién nacidos y lactantes menores.

La sensibilidad a voriconazol se mantiene en 100%, pero con fluconazol han aparecido cepas dosis dependiente y resistente. Se precisa definir punto de corte para anfotericina B.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción, recolección y análisis de datos, y revisión final del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1–e50. doi: 10.1093/cid/civ933.
2. Calderone RA. Introduction and historical perspectives. In: Calderone R, editor. *Candida and Candidiasis*. Washington, DC: ASM Press; 2002. p. 15–25.
3. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(2):288–305. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.
4. Giri S, Kindo AJ. A review of *Candida* species causing bloodstream infection. *Indian J Med Microbiol*. 2012;30(3):270–8. doi: 10.4103/0255-0857.99484.
5. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 6:5–10. doi: 10.1111/1469-0691.12539.
6. Turner SA, Butler G. The *Candida* pathogenic species complex. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(9):a019778. doi: 10.1101/cshperspect.a019778.
7. Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M, et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe*. 2023;4(6):e470–e480. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00067-8. Erratum in: *Lancet Microbe*. 2023;4(8):e576. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00188-X.
8. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 6:S5–S10. doi: 10.1111/1469-0691.12539.

9. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Procedimiento de Microbiología Clínica: Aplicaciones de la espectrometría de masas MALDI-TOF en Microbiología Clínica. Aplicaciones de la espectrometría de masas MALDI-TOF en Microbiología Clínica [Internet]. 2019 [citado 20 nov 2024]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento-microbiologia65.pdf>
10. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2017;6(suppl_1):S3–S11. doi: 10.1093/jpids/pix046.
11. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(2):288–305. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.
12. Relloso MS, Nievasa J, Fares-T S, Farquharson V, Mujicab MT, Romano V, et al. Evaluación de la espectrometría de masas: MALDI-TOF MS para la identificación rápida y confiable de levaduras. *Rev Arg Microbiol.* 2015;47(2):103–107. doi: 10.1016/j.ram.2015.02.004.
13. Delavy M, Dos Santos AR, Heiman CM, Coste AT. Investigating Antifungal Susceptibility in *Candida* Species With MALDI-TOF MS-Based Assays. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:19. doi: 10.3389/fcimb.2019.00019.
14. Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence.* 2017;8(6):658–672. doi: 10.1080/21505594.2016.1226721.
15. Pfaller MA, Diekema DJ, International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 1:11–23. doi: 10.1111/j.1470-9465.2004.t01-1-00844.x.
16. Shor E, Perlin DS. Coping with stress and the emergence of multidrug resistance in fungi. *PLoS Pathog.* 2015;11(3):e1004668. doi: 10.1371/journal.ppat.1004668.
17. Berman J, Krysan DJ. Drug resistance and tolerance in fungi. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Jun;18(6):319–331. doi: 10.1038/s41579-019-0322-2. Epub 2020 Feb 11. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(9):539. doi: 10.1038/s41579-020-0415-y.
18. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog.* 2020;16(10):e1008921. doi: 10.1371/journal.ppat.1008921.