

# UTILIDAD CLÍNICA DE LAS PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICÓTICA

Pilar Rivas\*, Ruth Quevedo Serrano\*\*

---

## ABSTRACT

---

The primary objective of virtually all antimicrobial susceptibility testing is to aid in the prediction of the effect of the antimicrobial agent of interest on the outcome of infection caused by a specific pathogen. This is true whether or not the *in vitro* susceptibility tests are being done for patient care, for drug development or drug discovery or in epidemiological studies. Regardless of the purpose of antimicrobial susceptibility testing, results obtained in a simple, well-defined, and highly artificial *in vitro* test system have intrinsic limitations in predicting the outcome of the complex biological processes; the clinical infections represent, and only modest correlation exists between *in vitro* test results and clinical outcome despite decades of experience with standardized testing methods.

**Key words:** *In vitro*, Drug Resistance, Clinical Laboratory Techniques, Antifungal Agents.

---

## RESUMEN

---

El objetivo primario de virtualmente todas las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* es ayudar a predecir el efecto del agente antimicrobiano de interés en el resultado terapéutico de la infección que es causada por un patógeno específico. Esto es válido para cualquiera de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* llevadas a cabo tanto para el cuidado de pacientes, como para el desarrollo o ensayo de nuevos fármacos o para el de estudios epidemiológicos. Los resultados obteni-

dos de una prueba *in vitro* es un simple, bien definido y altamente artificial sistema con limitaciones intrínsecas útil para predecir el resultado en un proceso biológico complejo representado por una infección clínica; sólo se ha logrado una correlación modesta entre el resultado de la prueba *in vitro* y el resultado clínico, a pesar de décadas de experiencia con la estandarización de estos métodos.

**Palabras clave:** *In vitro*, Resistencia a las Drogas, Técnicas de Laboratorio Clínico, Agentes Antimicóticos.

---

## INTRODUCCIÓN

---

Las pruebas de susceptibilidad antimicótica aparecieron con décadas de retraso en comparación con las pruebas antibacterianas, y una de las razones más importantes para el lento desarrollo fue la poca frecuencia de aparición de infecciones fúngicas antes de la década de los ochenta<sup>(1)</sup>, así como el número limitado de agentes terapéuticos disponibles, unido al pobre reconocimiento del potencial emergente de resistencia a estos agentes. En forma clara, todo esto ha cambiado; a partir de la década pasada, el incremento considerable de las infecciones fúngicas en pacientes hospitalizados y de consulta externa ha hecho que la industria farmacéutica responda a la necesidad de agentes terapéuticos con el desarrollo de varios agentes antifúngicos nuevos para su uso en tratamiento tanto de infecciones superficiales como sistémicas.<sup>(2,3)</sup>

---

\* Microbióloga, MSc Micología, Área Microbiología.

\*\* Coordinadora Grupo Laboratorio Clínico, Instituto Nacional de Cancerología

---

Recibido el 18 de enero de 2003 y aceptado para publicación el 16 de febrero de 2003.

Correspondencia: Pilar Rivas MSc. Laboratorio Clínico, Área de Microbiología, sección Micología Investigación INC, ESE. Calle 1 No. 9-85 2do piso, Bogotá. Correo electrónico: pilyrivas@hotmail.com

Finalmente, la aparición de resistencia a los agentes antifúngicos ha producido secuelas de importancia clínica y epidemiológica. Estos factores han creado la necesidad de establecer métodos de susceptibilidad antifúngica *in vitro* estandarizados, reproducibles y con relevancia clínica que, ayuden como guía terapéutica en la toma de decisión, permitan el estudio de nuevos medicamentos y proporcionen un medio para monitorizar el desarrollo de resistencia en estudios epidemiológicos.<sup>(4,5)</sup>

La estandarización puede jugar un papel importante en la necesidad de evaluar *in vitro* vs *in vivo* la eficiencia un medicamento. Como respuesta a esta necesidad el Comité Nacional de Estandarización del Laboratorio Clínico de los Estados Unidos (National Committee for Clinical Laboratory Standard, NCCLS) en 1982 se estableció un subcomité coordinador del trabajo de pruebas de susceptibilidad a antifúngicos. La meta del subcomité fue desarrollar un método eficaz de referencia para pruebas de susceptibilidad de levaduras *in vitro* y buscar que se correlacionara con la respuesta clínica. Como resultado, la NCCLS propuso el método de referencia (M27-A) para levaduras como *Candida spp.*, *Torulopsis glabrata* y *Cryptococcus neoformans*<sup>(6)</sup>, y a la vez ha comenzado la tarea de estandarización para los hongos filamentosos más comunes que causan infección invasiva, con el documento M38-P.<sup>(7)</sup>

---

## PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD IN VITRO PARA LEVADURAS

---

El método que describe este estándar está pensado para evaluar levaduras que causan infecciones invasivas. Estas levaduras abarcan todas las especies de *Candida* y *Cryptococcus neoformans* variedad *neoformans*. Esta metodología no se ha aplicado para evaluar la fase levaduriforme de los hongos dimórficos como *Blastomyces dermatitidis* o *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*. El documento M27-A es un "estándar de referencia", que se ha desarrollado a través de un proceso de consenso para facilitar un acuerdo sobre la forma de evaluar la sensibilidad de las levaduras a los antifúngicos (Tabla 1).<sup>(6)</sup> Estos métodos siguen los mismos principios que las pruebas para agentes antibacterianos y proveen resultados cuantitativos, en Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), que representa la medida de la actividad antimicrobiana *in vitro* del agente bajo estudio.<sup>(3,4)</sup>

Una de las debilidades que se aplica a todos los resultados CMI y su correlación con el resultado clínico es la carencia relativa de datos de resultados clínicos de aislamientos con CMI elevadas.<sup>(5,9)</sup> Los aislamientos potencialmente resistentes son encontrados con muy poca frecuencia en estados patológicos clínicos tempranos, y esta circunstancia limita la fortaleza de los puntos de corte propuestos. Una segunda limitación, única para los medicamentos antifúngicos, en la mayoría de los casos (Itraconazol) o en algunos de ellos (Fluconazol) es que sus datos se derivan de estudios de candidiasis en mucosas ya que hay muy pocos datos de candidiasis invasiva.<sup>(10,11)</sup> A pesar de estas limitaciones, el nivel general de correlación clínica logra datos similares a los vistos con agentes antibacterianos.

El objetivo esencial de las pruebas de susceptibilidad es facilitar la predicción del probable impacto de la administración del compuesto ensayado y el resultado de la enfermedad que es causada por un organismo o unos organismos similares. Idealmente, las pruebas de susceptibilidad *in vitro* deben proveer una medida real de la actividad relativa de uno o más agentes antimicrobianos antifúngicos, correlacionar la actividad *in vivo* y predecir la probable respuesta a la terapia, proveer un medio que monitoree el desarrollo de la resistencia en una población normalmente susceptible y predecir el potencial terapéutico de agentes nuevos en investigación.<sup>(1)</sup>

Para uso en el diagnóstico por el laboratorio clínico, el objetivo sería el aislamiento de una cepa específica de un paciente específico; en el campo de la investigación y el desarrollo de medicamentos, el objetivo podría ser la selección del más potente en investigación clínica, el tema podría ser la tendencia de resistencia de aislamientos o especies inicialmente resistentes o el establecimiento de patrones locales de resistencia.<sup>(5)</sup>

---

## DETERMINACIÓN DE LA CORRELACIÓN DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

---

La respuesta a la pregunta de si las pruebas de sensibilidad realizadas en el laboratorio predicen la evolución clínica del paciente es crucial para la microbiología y el estudio de las enfermedades infecciosas. Por ejemplo, la decisión de qué tipo de antimicrobiano, a

qué dosis y por qué vía debe recibirlo un paciente suele estar influida por este tipo de técnicas.<sup>(10)</sup> Asimismo, una parte muy importante del desarrollo de nuevos antimicrobianos se basa en estas pruebas, y es muy raro que un fármaco que no tenga actividad *in vitro* alcance el ensayo clínico.<sup>(12,13)</sup> Sin embargo, la realidad es muy distinta, y cuando se revisa la bibliografía se comprueba que la correlación dista mucho de ser ideal, y si el

análisis se hace con un sentido crítico pero constructivo, se puede encontrar que la correlación, aunque no es lo perfecta que debería ser, existe, y muchas veces, cuando está ausente, es porque se espera que una simple CMI dé la respuesta de la evolución de enfermedades y tratamientos complicados en los que la sensibilidad del microorganismo puede jugar un papel secundario.

**Tabla 1. Procedimiento de referencia para las pruebas de susceptibilidad antimicótica para levaduras de la NCCLS. Documento M27-A (4,6)**

PARÁMETROS	DESCRIPCIÓN
Metodología	Caldo de microdilución 0,2 ml del volumen final (100 mL de la dilución del inóculo y 100 ml de concentración de la droga 2X)
Preparación del inóculo	Cultivos de 24 h ( <i>Cándida spp.</i> ) y 48 h ( <i>Cryptococcus neoformans</i> ) en agar sabouraud dextrosa.
Suspensión del Stock del Inoculo	Ajustar espectrofotométricamente usando BaSO4. Turbidez estándar (%T 530 nm): 1-5 X10 <sup>6</sup> CFU/mL
Concentración del inóculo	0,5-2,5 x 10 <sup>3</sup> cell/mL
Medio de la prueba	RPMI 1640 conteniendo 0.165 M MOPS (pH 7,0) a 25°C
Temperatura de incubación	35°C
Determinación del punto final	Anfotericina B, no visible la turbidez Azoles y 5-fluorocytocina 50% de la reducción de la turbidez por comparación con el control de crecimiento >80% de inhibición
Fármacos y control de calidad (CC)	Dos aislamientos para CC y corresponden a los rangos CC establecidos para procedimientos específicos para Anfotericina B, Flucitocina, Ketoconazol, Itraconazol y Fluconazol

La publicación del documento M27-A incluye los puntos de corte para interpretación en el caso de *Candida spp* ensayadas contra Fluconazol, Itraconazol y Flucitocina. Estos datos para cada droga ensayada

tienen tanto fortalezas como debilidades en cuanto a la interpretación de sus puntos de corte, y se debe aplicar el criterio a las diferentes situaciones clínicas y verificar que provea información clínica útil (Tabla 2).<sup>(8)</sup>

**Tabla 2. Guías de Interpretación para las pruebas de susceptibilidad antimicótica de levaduras usadas por la NCCLS (Especies de Candida) (6)**

FÁRMACO	CMI	INTERPRETACIÓN
Fluconazol	≤ 8.0 16-32 ≥ 64	Susceptible Susceptible, dependiente de la dosis (SDD) resistente
Itraconazol	≤ 0.12 0.25-0.5 ≥ 1.0	susceptible susceptible dependiente de la dosis (SDD) resistente
Flucitocina	≤ 4.0 8-16 ≥ 32	susceptible intermedio resistente

Antes de determinar la validez o utilidad de las pruebas de susceptibilidad antifúngica y el significado dado a una CMI, se debe considerar qué información se le va a dar al médico que ordena la prueba. Ciertamente, lo que el médico desea es saber si el hongo patógeno es sensible o resistente al antifúngico dado para tratamiento. En otras palabras: *¿el antifúngico que se usaría en el tratamiento del paciente erradicaría la infección?* La predicción clínica de un resultado está llena de problemas y es un ejercicio extremadamente difícil. La CMI es una pequeña pieza de un gran cuadro y es aconsejable que se piense en los resultados de las pruebas de susceptibilidad antifúngica en términos de pruebas de resistencia y no de pruebas de susceptibilidad, de tal forma que si la terapia fuera requerida para la erradicación de la infección y si se aislara un organismo resistente al fármaco administrado, la infección no se erradicaría.<sup>(11)</sup>

Sin embargo, con frecuencia la terapia debe ser instaurada antes de que los resultados del laboratorio estén disponibles. Frecuentemente, la especie del patógeno no se conoce, y la mejor información disponible al inicio de una terapia antifúngica es acerca de si se trata de una levadura o de un moho. Al tiempo de la identificación estaría el resultado de la CMI, 2 ó 3 días más tarde, y el médico podría tomar la decisión concerniente a continuar la terapia con el agente indicado o cambiar a una droga diferente, basado en gran parte en la respuesta clínica del paciente durante los primeros días de la terapia empírica.<sup>(10,14)</sup>

## FACTORES QUE PUEDEN TENER INFLUENCIA EN LA CORRELACIÓN IN VITRO IN VIVO

Numerosos factores influyen en las interacciones que se producen entre los microorganismos y sus huéspedes. Algunos son intrínsecos al antimicrobiano, pero otros se derivan del patógeno y del huésped. Es evidente que las pruebas de sensibilidad no pueden tomar en consideración todos estos factores. Con estas técnicas se obtienen unos valores que, de alguna forma, conforman el diagnóstico que tiene el paciente y, por lo tanto, ayudan a su tratamiento. Lo realmente difícil es saber qué papel juegan en realidad.<sup>(15)</sup>

En la mayoría de los casos, las pruebas de sensibilidad se llevan a cabo de tal forma que no reproducen lo que ocurre en la realidad; se realizan en condiciones estandarizadas, utilizando una fase relativamente constante de crecimiento del microorganismo y en condiciones fijas de pH, temperatura, humedad y concentración de oxígeno.<sup>(4)</sup> En contraste, no hay nada estandarizado en el tratamiento de una infección. La exposición de un número relativamente pequeño de microorganismos ( $10^3$ - $10^6$  UFC/ml) a concentraciones constantes del antimicrobiano difiere considerablemente de la situación clínica, en la cual un gran número de microorganismos (a menudo  $10^9$  UFC/ml o más) están expuestos a concentraciones fluctuantes del fármaco.

## FACTORES RELACIONADOS CON EL ANTIMICROBIANO

Se debe asumir que, para establecer una correlación entre los resultados de las pruebas de sensibilidad y la eficacia de un tratamiento, la respuesta del microorganismo *in vivo* debe ser paralela a la obtenida *in vitro*. Sin embargo, antimicrobianos que tienen una actividad similar *in vitro* demuestran diferente eficacia clínica. Para controlar de forma efectiva la infección, el huésped tiene que mantener un equilibrio entre las respuestas inmunoprotectiva e inmunorregulatoria (Tabla 3).<sup>(7)</sup>

TABLA 3. Factores del huésped que pueden influir en el efecto terapéutico de los antimicrobianos (7)

### Generales e Inespecíficos

- Quimiotaxis, fagocitosis y eliminación del patógeno.
- Capacidad natural de las células para eliminar el patógeno.
- Respuesta inespecífica no antigénica (citoquinas).
- Inflamación.
- Otras enfermedades subyacentes.

### Generales y Específicos

- Activación del Complemento.
- Inmunidad celular.
- Inmunidad humoral.

### Localización de la infección

- Zona donde la respuesta inmune es efectiva.
- Formación de abscesos o secuestros.
- Presencia de cuerpos extraños.
- El pH de la zona de infección.
- Anaerobiosis.

Cualquier defecto en este proceso tan complejo, puede alterar la evolución de la infección, con independencia de la presencia de una concentración adecuada de un antimicrobiano activo *in vitro* contra el patógeno causante. Además, hay que tener en cuenta que el mismo antimicrobiano interactúa con las células del huésped y adicionalmente con la diana. Esta interacción puede disminuir las defensas y alterar la evolución clínica, especialmente de aquellos pacientes que ya tienen un sistema inmune alterado. La localización de la infección influye también en el desenlace del cuadro clínico. La eliminación del patógeno en abscesos, en zonas de secuestro o con cuerpos extraños es muy difícil. Se sabe que además de un correcto tratamiento antimicrobiano, la aproximación quirúrgica a estas situaciones es indispensable para alcanzar la curación del cuadro. Otros factores que influyen en forma directa en la actividad de los antimicrobianos son el pH y la existencia de una atmósfera anaerobia en los tejidos infectados. Asimismo, la penetración de algunos antimicrobianos en ciertas zonas del cuerpo es limitada. Otros factores que hay que tener en cuenta son las características de los propios patógenos (Tabla 4).<sup>(7)</sup> Además, la evolución de la infección puede ser decepcionante si no se han identificado todos los patógenos involucrados y, por lo tanto, no se han tratado de forma adecuada.

**Tabla 4. Características propias de los microorganismos que influyen en la evolución clínica de la infección<sup>(7)</sup>**

- Tamaño del Inóculo.
- Fase de crecimiento.
- Factores de Virulencia: toxinas, enzimas extracelulares, Productos metabólicos.
- Factores de adherencia.
- Resistencia a la acción del suero.

En conclusión, el tratamiento de la gran mayoría de las infecciones se basa en que los resultados de la sensibilidad *in vitro* pueden predecir la respuesta clínica; sin embargo, esta respuesta clínica está influida por una gran variedad de factores intrínsecos al antimicrobiano, al huésped y al patógeno. Debido a esta multiplicidad de factores, y a su compleja interacción *in vivo*, es evidente que deben existir discrepancias entre los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro* y la eficacia terapéutica de dichos compuestos.

---

## ESTRATEGIAS PARA CORRELACIONAR LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD *IN VITRO* CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE EN LAS INFECCIONES FÚNGICAS

---

Todas las estrategias van encaminadas a la obtención de puntos de corte de sensibilidad y resistencia que permitan la recomendación de un tratamiento correcto; de forma específica, hay que pensar que una CMI es un valor arbitrario, sujeto a numerosas influencias técnicas; por esta razón la creación de metodología estandarizada es muy importante.<sup>(4,8,10)</sup>

El tratamiento correcto de una infección causada por un microorganismo sensible no es sinónimo de una buena evolución clínica ya que, otros factores pueden influir en la evolución del paciente. Por el contrario, si la infección es causada por un microorganismo resistente, el fallo terapéutico es mucho más probable.

El problema que queda por resolver es cómo encontrar una relación entre una CMI dada y la evolución del paciente, y la metodología empleada debe estar estandarizada. Lo más importante es determinar una CMI por encima de la cual exista una posibilidad real de fallo terapéutico.

---

## RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LA PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD EN EL LABORATORIO CLÍNICO

---

Dado el reciente desarrollo del área de micología médica y de las pruebas de susceptibilidad antimicótica, se hace necesario implementar políticas apropiadas y relevantes para el uso de estas herramientas (Tabla 5).<sup>(9)</sup>

Tabla 5. Recomendaciones para el estudio de aislamientos fúngicos en el laboratorio clínico<sup>(9)</sup>

PROCEDIMIENTO	RECOMENDACIÓN
Rutina	Especies de <i>Candida</i> identificadas, sitios profundos. Identificación género-especie Especies de mohos identificadas, asociadas con infección documentada. Identificación a nivel de género. (La identificación a nivel de especie es deseable pero no necesaria) La prueba de susceptibilidad de rutina no está indicada para toda clase de aislamientos
Estudios epidemiológicos	Prueba de susceptibilidad para grupos de aislamiento periódico, obtenidos de pacientes hospitalizados, lo cual podría establecer la realización de un antibiograma para una institución. Especies relevantes: <i>Candida</i> ; fármacos relevantes: fluconazol y flucitosina.
VIH y Candidiasis orofaríngea	No requiere la prueba de rutina La prueba de susceptibilidad antifúngica puede ser útil en pacientes que no responden a la terapia azólica. Fármacos relevantes: Fluconazol e Itraconazol
Candidiasis invasiva	En aislamientos de sitios profundos, especialmente aislamientos de <i>no albicans</i> , pueden ser útiles como una forma de selección de pacientes. Su utilidad según requerimiento Fármacos relevantes: Fluconazol, Itraconazol (raro), Flucitosina (raro)
Criptococosis	Test poco óptimo, no es considerado como una guía de interpretación. La prueba no es recomendada en todos los aislamientos
Infección micelial	Test poco óptimo. No es considerado como una guía de interpretación. La prueba no es recomendada en todos los aislamientos

La identificación completa de los patógenos fúngicos invasivos es el primer paso y el aislamiento de una cepa pura es muy valioso de por sí. Y es de notar que el nivel de identificación de las especies siempre es necesario para tomar una decisión sobre la guía terapéutica. Por ejemplo, el conocimiento de las especies de *Candida* permite hacer en forma razonablemente confiable, la predicción de la prueba de susceptibilidad; en el caso de los mohos, su completa identificación es una herramienta que puede ser usada como guía de la terapia y para la predicción del tratamiento.<sup>(16)</sup>

A pesar de los recientes avances en esta área, las pruebas de susceptibilidad antimicótica no son recomendadas de rutina en todos los casos, y no todos los laboratorios clínicos pueden proveer este servicio, ante la dificultad de mantener personal experto en los métodos de referencia. Para muchos laboratorios, el uso más común de las pruebas de susceptibilidad es para estudios de aislamientos levaduriformes de relevancia clínica; además tiene cierto valor el uso de antibiogramas locales para especies de *Candida* vs. Fluconazol.<sup>(17)</sup>

El uso de estas pruebas para aislamiento de pacientes con VIH y Candidiasis orofaríngea refractaria puede

ser útil en ocasiones<sup>(7)</sup>; la relevancia de ésta se observa en aquellos sujetos sometidos a terapia con dosis moderadas y altas, en quienes el antifúngico azólico esté fallando (ej: fallas en el Fluconazol > 200 mg/dl). El reconocimiento de las fallas en el tratamiento de estos pacientes aún cuando se presente las CMI respectivas bajas, puede ayudar a reconocer problemas encubiertos de conformación farmacéutica, absorción del fármaco e interacciones fármaco-fármaco, por lo cual las pruebas de Fluconazol e Itraconazol serían muy útiles.<sup>(18,19)</sup>

La probabilidad de que las pruebas de susceptibilidad antifúngica predigan el resultado de una infección invasiva por *Candida* es muy limitada, pero la consideración de la CMI, en conjunto con el escenario clínico del paciente, puede ser de mucha utilidad.<sup>(20)</sup> La prueba en los aislamientos de especies de *Candida* contra el Fluconazol puede establecerse según los requerimientos específicos, y, en caso de la ausencia de una fórmula intravenosa de Itraconazol, la prueba de este fármaco podría establecer si se requiere la terapia en forma oral a largo plazo para infecciones localizadas. La prueba de Flucitosina podría ser útil en forma similar.<sup>(7)</sup> Es importante anotar que no se ha observado el desarrollo

de resistencia durante cursos de tratamientos por periodos cortos de varias semanas, en consecuencia, la prueba de más de un aislamiento usualmente no es útil.

La prueba para los aislamientos de *Cryptococcus neoformans* hasta el momento, no es recomendada de rutina, debido a la falta de una estandarización óptima para la prueba, su correspondiente interpretación y el necesario establecimiento de puntos de corte propios. De forma similar ocurre en el caso de los aislamientos de mohos.<sup>(21)</sup>

---

## EL PACIENTE ONCOLÓGICO Y LAS PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICÓTICA

---

En las últimas cuatro décadas, numerosos trabajos han documentado el incremento del porcentaje de infección fúngica en pacientes oncológicos y no oncológicos. De las infecciones micóticas que están presentes en el tratamiento del cáncer, las más comunes son debidas a las especies de levaduras tipo *Candida*.<sup>(22,23)</sup>

Una variedad de factores acompaña el incremento en la frecuencia de infecciones por *Candida*, entre ellos el mejoramiento del control del shock séptico y la reducción de la mortalidad bebida a bacteriemia por Gram-negativos han producido un aumento en infección fúngica. El uso de regímenes intensivos para el tratamiento del cáncer esta asociado con neutropenia profunda y daño de barreras mucosas. El porcentaje de trasplantes de médula ósea ha aumentado, y el uso de antibióticos de amplio espectro y regímenes antimicrobianos más profundos suprime la flora bacteriana endógena, además el empleo de catéteres venosos centrales como rutina en el cuidado de soporte durante la terapia del cáncer y la hiperalimentación parenteral han comenzado a ser un estándar, junto con los regímenes de quimioterapia intensiva.

La *Candida albicans* es la causa más común de infección sistémica en pacientes con enfermedad neoplásica; sin embargo, una proporción significativa de casos ha sido atribuida a otras especies de *Candida*. Esta proporción es altamente variable, de un 14% a 100%; alrededor de 46% del total de infecciones sistémicas son debidas a otras especies de *Candida*.<sup>(2,4)</sup> El porcentaje de aislamiento de levaduras y la forma de distribución de las diferentes especies *no-albicans* en el Instituto Nacional de Cancerología es muy similar al reportado en la bibliografía para el paciente oncológico.<sup>(24,25)</sup>

Es muy difícil interpretar y comparar los datos obtenidos in vitro sobre la sensibilidad y la resistencia a la Anfotericina B y a los azoles en el paciente oncológico, y no se puede establecer una conclusión definitiva sobre el desplazamiento de especies sensibles a especies menos sensibles o resistentes para nuestros pacientes o establecer puntos de comparación en la bibliografía con otros estudios, ya que éstos son escasos y no establecen porcentajes concretos.<sup>(26,27,28)</sup> En el Instituto Nacional de Cancerología se han estandarizado las pruebas de susceptibilidad antimicótica y estas son pruebas de uso continuo para estudios epidemiológicos y se han convertido en una herramienta muy útil para establecer la presencia cepas resistentes. Se han hecho estudios usando las pruebas de susceptibilidad antimicótica y la relación existente de los perfiles de susceptibilidad y resistencia en nuestra población específica y la asociación de los mismos con los factores de riesgo existentes en estos pacientes. Los estudios iniciales demuestran que el comportamiento de las cepas aisladas es diferente, en cuanto a su perfil de sensibilidad y resistencia, a los reportes específicos al respecto encontrados en la bibliografía, sin embargo, siendo estudios iniciales, se espera con el tiempo tener verdaderos protocolos tendientes a establecer una correlación de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* y la evolución clínica del paciente y determinar la verdadera utilidad clínica de las pruebas de susceptibilidad antimicótica en el paciente oncológico.

## REFERENCIAS

1. Berrouane YF, Herwaldt LA, Pfaller MA. Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in a university hospital. *Journal of Clinical Microbiology* 1999 Mar;32(2):531-537.
2. Espinel-Ingroff A. Antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Newsletter* 1996;18(21):161-168.
3. Espinel-Ingroff A. Clinical Relevance of antifungal resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1997.11:929-944.
4. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel IA, Ghannoum MA et al. Development of interpretative breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro- in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and Candida infections. *Clin Infect Dis* 1997;24:235-247.
5. Pfaller MA, Yu WL. Antifungal susceptibility testing. new technology and clinical applications. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(4):1227-61.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast. Approved standard M27A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pennsylvania. 1997.
7. III Curso Hispano Argentino de Micología Médica. "Determinación de la resistencia a los antifúngicos en el laboratorio". Memorias. Buenos Aires Argentina. 2000.
8. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A., Ghannoum MA et al. Antifungal Susceptibility Testing: Practical Aspects and Current Challenges *Clin Microbiol Rev* Oct 2001; 14:643 - 658.
9. Pfaller MA, Rex JH. Antifungal Susceptibility Testing: technical advances and potential clinical applications. *Clin Infect Dis* 1997;24:776-84
10. Rex JH, Pfaller MA. Has Antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis* 2002; 15;35(8):982-9.
11. Making antifungal susceptibility testing a clinically useful tool [editorial]. *Clin Infect Dis* 1997;24:248-9.
12. Wong-Beringer A, Hindler J, Brankovic L, Muehlbauer L and Steele-Moore L. Clinical applicability of antifungal susceptibility testing on non-Candida albicans species in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39(1): 25-31.
13. Lozano-Chiu M, Arikan S, Paetznick L, Anaissie EJ, Rex JH. Optimizing voriconazole susceptibility testing of Candida: Effects of incubation time, endpoint rule, species of Candida, and level of fluconazole susceptibility *J Clin Microbiol* 1999;37:2755 - 2759.
14. Pai MP, Pendland SL. Antifungal susceptibility testing in teaching hospitals. *Ann Pharmacother* 2003;37(2):192-6.
15. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:382-402.
16. Espinel-Ingroff A Workshop: Fungal identification and antifungal susceptibility testing. Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia, 1997 Jul: 21-25.
17. Ghannoum MA. Is Antifungal Susceptibility Testing useful in guiding fluconazole therapy? *Clin Infect Dis* 1996;22 (supple 2):S161-5.
18. Rodriguez-Tudela JL, Martinez J, Dronza F. Correlation of In-vitro susceptibility test results with clinical response: A study of azole therapy in AIDS patients. *J Antimicrobiol Chemother* 1995; 35(6): 793-804.
19. Rogers TR. Antifungal drug resistance: does it matter? *Int J Infect Dis* 2002; 6 Suppl 1: S47-53.
20. Groll AH, Walsh TJ. Antifungal chemotherapy: advances and perspectives. *Swiss Med Wkly* 2002;132(23-24):303-11.
21. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett M, Espinel IA, Ghannoum M et al. for the subcommittee

- on antifungal susceptibility testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Development of interpretive and analysis of in vitro-in vivo correlation Data for fluconazole, itraconazole, and Candida Infections. *Clin Infect Dis* 1997;24.
22. Wingard JR. Importance of Candida species other than *C. albicans* as pathogens in oncology Patients. *Clinical Infectious Diseases* 1995;20:115-25.
23. Wingard JR. Infections due to resistant Candida species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis* 1994;19 (suppl 1): 549-53.
24. Walsh TJ. Evolving risk factors for invasive fungal infections- all neutropenic patients are not the same. *Clin Infect Dis* 1994;18;793-8.
25. Goff DA, Koletar SL, Buesching WJ, Barnizan J, Fass RJ. Isolation of fluconazole-resistant *Candida albicans* from human immunodeficiency virus-negative patients never treated with azoles. *Clin Infect Dis* 1995;20;77-83.
26. Fan-Havard P, Capano D, Smith SM, Mangia A, Eng HK. Development of resistance in *Candida* isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chem* 1991;35(11);2302-2305.
27. Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA, Obias AA, Noskin GA, Englund K et al. Thirteen-year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(4):734-8.
28. Redding SW, Kirkpatrick WR, Savile S, Coco BJ, White W, Fothergill A et al. Multiple patterns of resistance to fluconazole in *Candida glabrata* isolates from a patient with oropharyngeal candidiasis receiving head and neck radiation. *J Clin Microbiol* 2003;41(2):619-22.