



INFORME BREVE

## Especies de levaduras aisladas en muestras de orina en un hospital regional de España



Victor Heras-Cañas<sup>a</sup>, Luis Ros<sup>b</sup>, Antonio Sorlózano<sup>b</sup>, Blanca Gutiérrez-Soto<sup>b</sup>, José María Navarro-Marí<sup>a</sup> y José Gutiérrez-Fernández<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada-IBS, Granada, España

<sup>b</sup> Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-IBS, Granada, España

Recibido el 10 de mayo de 2015; aceptado el 21 de julio de 2015

Disponible en Internet el 23 de octubre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Orina;  
Infección del tracto urinario;  
Levadura;  
*Candida* spp.

### KEYWORDS

Urine;  
Urinary tract infection;  
Yeast;  
*Candida* spp.

**Resumen** La detección de candiduria en pacientes hospitalizados o inmunodeprimidos tiene una gran relevancia clínica. El objetivo de nuestro trabajo fue describir la frecuencia de aislamiento de diferentes especies significativas de levaduras en las muestras de orina procesadas en nuestro hospital en el periodo 2010-2013 y analizar su sensibilidad a los antifúngicos de uso habitual. La identificación de especies se realizó por siembra en un medio cromogénico, prueba de filamentación y sistemas automatizados (ASM Vitek y MALDI Biotyper), mientras que la sensibilidad a los antifúngicos se determinó con el sistema ASM Vitek. De los 632 aislamientos de levaduras obtenidos, 371 fueron *Candida albicans* y 261 especies de *Candida* no *C. albicans*. Las especies con mayor número de aislados resistentes fueron *Candida glabrata* y *Candida krusei*. Basados en nuestros resultados, consideramos que la identificación de la especie y el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos deberían ser prácticas habituales por parte de los laboratorios cuando se aíslan especies diferentes a *C. albicans*.

© 2015 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Isolated yeast species in urine samples in a Spanish regional hospital

**Abstract** Candiduria detection in hospitalized or immunocompromised patients is of great clinical significance. The aim of our study was to describe the isolation frequency of significant species of yeasts in urine samples processed in our hospital during the period 2010- 2013, and to analyze their susceptibility to commonly used antifungal agents. Species identification was performed by seeding on a chromogenic medium, the filamentation test and automated systems (ASM Vitek and MALDI Biotyper), while susceptibility was determined using the ASM Vitek system. Of the 632 yeast isolates in urine, 371 were *Candida albicans* species and 261 non-*C. albicans* *Candida* spp. The species with the highest number of resistant isolates were *Candida glabrata*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josegf@go.ugr.es (J. Gutiérrez-Fernández).

and *Candida krusei*. Based on the results obtained, we believe that species identification and the susceptibility study should be current practice in the laboratories when species other than *C. albicans* are isolated.

© 2015 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La candiduria es un hallazgo frecuente entre pacientes inmunodeprimidos u hospitalizados, por lo que es especialmente importante en unidades de cuidados intensivos (UCI) y de neonatología, oncología y trasplantados. Habitualmente, la presencia de levaduras en la orina representa la colonización del tracto urinario, pero no su infección; sin embargo, la candiduria se asocia a una mayor mortalidad entre estos pacientes<sup>15</sup>, lo que determina la relevancia clínica de su detección. Diferentes factores de riesgo se asocian a la aparición de candiduria; algunos de los más destacados son los siguientes: diabetes mellitus, uso de antibióticos de amplio espectro, corticoterapia prolongada, empleo de fármacos inmunosupresores, largas estancias hospitalarias, neoplasias hematológicas, anomalías en el tracto urinario, sondajes urinarios o prematuridad, entre otros<sup>1,2,7</sup>.

La especie de *Candida* aislada con más frecuencia ha sido, clásicamente, *Candida albicans*; sin embargo, en diversos trabajos se ha documentado el aumento en la incidencia de otras especies de este género<sup>1,9</sup>. Algunas de estas especies son resistentes a los antifúngicos habitualmente usados<sup>14</sup>. El uso de antifúngicos, sobre todo de los azoles, ha contribuido a este hecho<sup>1</sup>.

El objetivo de este trabajo fue describir la frecuencia de aislamiento de diferentes especies de *Candida* en muestras de orina procesadas en el Laboratorio de Microbiología de un hospital regional español durante un periodo de 4 años y analizar el perfil de sensibilidad de estos aislados a diferentes antifúngicos.

Para ello, se analizaron de forma retrospectiva los aislamientos significativos de levaduras (definidos por recuentos del mismo agente superiores a 100 000 UFC/ml en al menos 2 ocasiones sucesivas y ausencia de bacteriuria concomitante) recuperados de los urocultivos de pacientes adultos (mayores de 14 años) procesados en el Laboratorio de Microbiología del Complejo Hospitalario Universitario «Virgen de las Nieves» de Granada (España) entre enero del 2010 y diciembre del 2013. Este hospital es un centro de referencia que asiste a una población de 440 000 personas. Todas las muestras se obtuvieron de pacientes atendidos en Centros de Salud de Atención Primaria o ingresados en las salas de hospitalización de los 3 hospitales que componen el complejo hospitalario (Hospital General de Especialidades, Hospital Materno-Infantil y Hospital de Rehabilitación y Traumatología). La detección preliminar de levaduras en orina se hizo usando un procedimiento previamente descrito<sup>6</sup>. Todas aquellas colonias crecidas en medio CHROMagar Orientation (Becton Dickinson, Franklin Lakes, EE. UU.) con aspecto compatible con levaduras fueron subcultivadas en medio CHROMagar Candida (Becton Dickinson). Para la identificación final de especie se emplearon el subcultivo en este medio, la prueba de

filamentación<sup>8</sup> y el sistema ASM Vitek (bioMérieux, Madrid, España) o el sistema MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Billerica, EE. UU.). La sensibilidad a los antifúngicos se analizó con el sistema ASM Vitek para anfotericina B, caspofungina, flucitosina, fluconazol y micafungina, y fue interpretada de acuerdo con criterios y normas previamente publicados<sup>3,12,13</sup>.

Durante los años 2010 y 2011, las levaduras aisladas en orinas procedentes de pacientes atendidos en Atención Primaria se informaron como *C. albicans* o *Candida* no *C. albicans*, sin realizarse la identificación de especie en estas últimas. Durante este periodo, se realizó antifungigrama a todos los aislados de *Candida* spp. obtenidos a partir de muestras de pacientes hospitalizados. En los años 2012 y 2013 se llevó a cabo la identificación de todas las levaduras y se hizo antifungigrama a todos los aislados de *Candida* no *C. albicans*, independientemente del origen comunitario u hospitalario de la muestra.

La cantidad de muestras analizadas durante estos 4 años y la frecuencia de aislamiento de las diferentes especies de levaduras se muestran en la [tabla 1](#). Entre 2010 y 2013 se obtuvieron 632 aislamientos de levaduras en orina. De ellos, 371 (58,7%) fueron *C. albicans* y 261 (41,3%) otras especies: *Candida glabrata* (6,2%), *Candida tropicalis* (5,2%), *Candida parapsilosis* (2,7%), *Candida lusitanae* (0,9%), *Candida krusei* (0,6%), *Candida famata* (0,5%), *Candida kefyr* (0,2%) y otras especies no *C. albicans* (25,0%). Estos últimos aislamientos no identificados a nivel de especie procedieron de muestras de pacientes atendidos en Atención Primaria durante 2010 y 2011.

Entre los aislados a los que se hizo antifungigrama (45 de *C. albicans*, 39 de *C. glabrata*, 33 de *C. tropicalis*, 17 de *C. parapsilosis*, 6 de *C. lusitanae*, 4 de *C. krusei* y 3 de *C. famata*), se encontró algún nivel de resistencia en varios de los correspondientes a *C. glabrata* (5 aislados con sensibilidad reducida a fluconazol, 4 aislados con sensibilidad reducida a caspofungina y un aislado con sensibilidad reducida a anfotericina B y flucitosina); en todos los de *C. krusei* (todos los aislados resistentes a fluconazol y uno a la vez resistente a flucitosina); en 2 de los identificados como *C. lusitanae* (un aislado con sensibilidad reducida a fluconazol), y en uno de los asignados a *C. tropicalis* (resistente a flucitosina). Estos hallazgos se muestran en la [tabla 2](#). Ninguno de los aislados de *C. albicans*, *C. parapsilosis* o *C. famata* presentó resistencia a los antifúngicos probados. No hubo levaduras con sensibilidad reducida o resistencia a micafungina.

En los 4 años que comprendió este estudio, se observó un porcentaje muy alto de aislamientos de levaduras diferentes de *C. albicans* (41,3%) en las muestras procesadas, entre las que se incluyeron especímenes procedentes de pacientes de

**Tabla 1** Frecuencia de aislamiento de diferentes levaduras en urocultivos de pacientes atendidos en Centros de Salud de Atención Primaria u hospitalizados en el Complejo Universitario de Granada, España

	Total	Periodo 2010-2011	Periodo 2012-2013
Orinas analizadas	104 432	52 214	52 218
Orinas con bacteriuria (%)	32 852 (31,5)	17 224 (33,0)	15 628 (29,9)
Orinas con candiduria (%)	632 (0,6)	371 (0,7)	261 (0,5)
Especies de levaduras			
<i>C. albicans</i> (%)	371 (58,7)	192 (51,8)	179 (68,6)
<i>C. glabrata</i>	39	9	30
<i>C. tropicalis</i>	33	3	30
<i>C. parapsilosis</i>	17	4	13
<i>C. lusitaniae</i>	6	2	4
<i>C. krusei</i>	4	0	4
<i>C. famata</i>	3	3	0
<i>C. kefyr</i>	1	0	1
<i>Candida</i> spp. no <i>C. albicans</i>	158	158	0

**Tabla 2** Especies de *Candida* que presentaron algún nivel de resistencia a los antifúngicos

Especie	Número de aislados con antifungigrama	Número de aislados con sensibilidad reducida					
		Anfotericina B	Caspofungina	Fluconazol	Flucitosina	Micafungina	Voriconazol
<i>C. glabrata</i>	39	1	4	5	1	0	0
<i>C. tropicalis</i>	33	0	0	0	1	0	0
<i>C. lusitaniae</i>	6	-	-	1	-	-	-
<i>C. krusei</i>	4	0	0	4	1	0	0

Atención Primaria así como de la actividad asistencial de 3 hospitales de especialidades.

Las especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* son patógenos emergentes, que pueden colonizar superficies mucocutáneas humanas y provocar candidemia y candidiasis invasiva<sup>16</sup>. La distribución de los agentes causales de candidemia y procesos invasivos varía en función de la geografía, las condiciones de los pacientes y las unidades de hospitalización<sup>10</sup>, por lo que se necesita una vigilancia epidemiológica activa, longitudinal, en una distribución geográfica amplia, para poder observar las tendencias regionales, nacionales y globales en la distribución de las especies, así como en la resistencia antifúngica<sup>11</sup>.

El tratamiento efectivo de una candiduria clínicamente relevante es con fluconazol, anfotericina B liposomal y flucitosina<sup>4</sup>. Sin embargo, está descrito que las especies de levaduras no *C. albicans* tienen mayores índices de resistencia a fluconazol<sup>14</sup>. Desglosando nuestros datos por especies no *C. albicans*, observamos una frecuencia de aislamiento elevada de *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, especies que suelen presentar mayor resistencia a los tratamientos empíricos habituales, como se ha descrito en diversos trabajos<sup>1,5,7</sup>. Además, la profilaxis con fluconazol, así como el uso de inmunosupresores, promueven la selección de *C. glabrata*<sup>7</sup>. El tratamiento alternativo con equinocandinas raramente es considerado en las infecciones del tracto urinario, debido a que estas no alcanzan altas concentraciones en orina<sup>4</sup>.

Por estas razones creemos que al aislar levaduras en orina debemos, en primer lugar, determinar la relevancia clínica

del hallazgo, es decir, determinar si hay una verdadera infección o una colonización (sobre la base de la presencia de sintomatología clínica urinaria o sistémica compatible, así como de un número significativo de colonias en el cultivo) y posteriormente identificar la especie, debido a las diferencias en sensibilidad a los antifúngicos que presentan las diversas especies de *Candida* no *C. albicans*. Aunque globalmente en nuestro estudio no se encontraron elevados niveles de resistencia a antifúngicos entre las especies de *Candida* aisladas en orina, el porcentaje de especies diferentes de *C. albicans* supuso más de un 40% del total de las candidurias. Y es entre estas levaduras donde encontramos mayor nivel de resistencia, por lo que consideramos imprescindible la identificación de especie y la realización de antifungigrama en el caso de aislamientos de especies diferentes de *C. albicans* en muestras de orina.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jorda R, Carrasco N, Bobillo F. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med.* 2003;29:1069–76.
- Carvalho M, Guimarães CM, Mayer JR Jr, Bordignon GP, Queiroz-Telles F. Hospital-associated funguria: Analysis of risk factors, clinical presentation and outcome. *Braz J Infect Dis.* 2001;5:313–8.
- Cuenca-Estrella M, Alastruey-Izquierdo A, Gómez-López A, Mozón A. Antifungal susceptibility testing in yeasts. Update and novelties. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:53–8.
- Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ, ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:19–37.
- De Freitas AR, Baeza LC, Faria MG, Dotaa KF, Godoy Martínez P, Svidzinskia TI. Yeasts isolated from nosocomial urinary infections: Antifungal susceptibility and biofilm production. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31:104–8.
- Gutiérrez-Fernández J, Rojo MD, Bautista MF. Standard operating procedure. Automated screening and quantitative urine culture for studies of aerobic/facultative fast-growing microorganisms. 2011. Edition 07. Accreditation by ENAC. figshare. <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.1149879>. Retrieved 09:34, May 10, 2015 (GMT).
- Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, Sugar AM, Sharkey PK, Wise GJ, Mangi R, Mosher A, Lee JY, Dismukes WE. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000;30:14–8.
- Morales García P, González Moles MA, Escobar Lara T, Gutiérrez Fernández J. Absence of *Candida dubliniensis* in a population of institutionalized elderly patients. *Med Clí (Barc.).* 2001;116:798–9.
- Paul N, Mathai E, Abraham OC, Michael JS, Mathai D. Factors associated with candiduria and related mortality. *J Infect.* 2007;55:450–5.
- Pemán J, Salavert M. General epidemiology of invasive fungal disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:90–8.
- 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;10:11–23.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 yeast susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing fluconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2007;45:796–802.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing amphotericin B, flucytosine, and voriconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3522–8.
- Singla N, Gulati N, Kaistha N, Chander J. *Candida* colonization in urine samples of ICU patients: Determination of etiology, antifungal susceptibility testing and evaluation of associated risk factors. *Mycopathologia.* 2012;174:149–55.
- Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections-epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2011;52:S433–6.
- Sobel JD. The emergence of *non-albicans Candida* species as causes of invasive candidiasis and candidemia. *Curr Infect Dis Rep.* 2006;8:427–33.