

Perfil clínico-epidemiológico y taxonómico de la candidiasis sistémica en una unidad de cuidados intensivos

B. HERNÁNDEZ SIERRA, M.Á. PRIETO PALOMINO, E. CURIEL BALSERA, J. MUÑOZ BONO, G. QUESADA GARCÍA Y M.D. ARIAS VERDÚ

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

Se define el perfil clínico de los pacientes con candidiasis sistémica ingresados en nuestra UCI y se realiza un análisis de mortalidad. Se analizaron retrospectivamente los casos de candidiasis sistémica durante 2002-2004 y, prospectivamente, durante 2005-2006, en una unidad de cuidados intensivos de un hospital de tercer nivel. Se registraron 26 casos (el 75% varones), cuyo principal motivo de ingreso fue la sepsis, con multiinstrumentación y una estancia prolongada. Se aisló *Candida albicans* en el 53,8% y otras cándidas en el 46,2%. La incidencia de otras cándidas fue superior a la de *C. albicans* desde el año 2004 ($p = 0,02$). La mortalidad fue del 42%, más elevada en infecciones por *C. albicans*, en especial ($p = 0,026$) en los grupos progresivos de riesgo determinados en el «Score Sevilla».

PALABRAS CLAVE: *Candidiasis. Cándida. Candida albicans. Fungemia. Unidad de cuidados intensivos. Fluconazol.*

CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND TAXONOMIC ASPECTS OF SYSTEMIC CANDIDIASIS IN AN INTENSIVE CARE UNIT

The clinical and epidemiological profile and survival of patients admitted into our intensive care unit (ICU) was analyzed. A retrospective-prospective case series from 2002 to 2004 and 2005 to 2006, respectively, of patients diagnosed with systemic candidiasis in an ICU in a tertiary hospital was studied. Twenty-six cases with systemic

candidiasis were included (75% of the cases were male). These subjects underwent multiple vascular or drainage interventions and had a prolonged length of stay in ICU. The first motive to enter ICU was sepsis. *Candida albicans* (CA) was isolated in 53.8% of cases versus 46.2% for other *Candida* (CNA). Over the last years, we have observed a progressively higher incidence for CNA ($p = 0.02$). We registered an especially high mortality rate (42%), that is higher in the CA group. «Sevilla Score» defined the mortality in the progressive risk groups ($p = 0.026$).

KEY WORDS: *Candidiasis. Candida. Candida albicans. Fungemia. Intensive care units. Fluconazole.*

INTRODUCCIÓN

Actualmente vemos un aumento de incidencia de infecciones fúngicas en las unidades de cuidados intensivos (UCI)^{1,2} debido a la inmunosupresión de nuestros pacientes^{3,4}, el tratamiento antibiótico de amplio espectro⁵⁻⁹, el uso de esteroides⁵, la multiinstrumentación^{1,2,4} y la utilización de nutrición parenteral^{10,11} y también porque esta entidad está presente cada vez más en la mente del clínico⁴.

Hasta hace pocos años, *Candida albicans* era el organismo aislado más frecuentemente; ahora están emergiendo con frecuencia especies de *Candida* distintas de *albicans*¹¹⁻¹⁵, con un aumento de resistencias a los azoles^{12,14-16}.

Los *scores* orientativos al diagnóstico clínico precoz de dicha entidad son muy útiles. Uno de ellos, el «*score* de Sevilla»⁸, no validado prospectivamente, nos orienta, según la puntuación obtenida, hacia la posibilidad de una candidiasis invasiva. La mortalidad asociada a este tipo de infección alcanza a un 40-60%, según series^{3,10-13,17}, lo que conlleva también un aumento de los costes considerable¹⁸.

Correspondencia: Dr. E. Curiel Balsera.
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. UCI-Hospital Civil
Pl. del Hospital Civil, s/n. 29009 Málaga. España.
Correo electrónico: emiliouci@ya.com

Manuscrito aceptado el 17-4-2008.

En nuestro trabajo estudiamos el perfil clínico del paciente con candidiasis invasiva, los factores de riesgo implicados y el tipo de microorganismo detectado y se realiza un análisis de la mortalidad en el que se incluye la aplicación del «score de Sevilla».

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y prospectivo de los 26 pacientes ingresados en nuestra unidad durante los periodos 2002-2004 y 2005-agosto de 2006, respectivamente, diagnosticados de candidiasis diseminada, confirmados por los estudios microbiológicos mediante el sistema BACTEC (Beckton Dickinson Diagnostic Instrument System). Asimismo, se documentó parcialmente la presencia o ausencia de «cultivos de vigilancia» en los que pudiera evidenciarse colonización por *Candida*.

Se registraron los distintos factores de riesgo, el valor de APACHE II al ingreso, la duración de la estancia en la unidad, el momento del diagnóstico de la infección fúngica, o la presencia de multiinstrumentación, entendida como el uso de tres o más de estas técnicas: sonda vesical, tubo traqueal, traqueotomía, catéteres venosos centrales, catéter de Swan-Ganz, drenajes abdominales o técnicas de manipulación urológica. Se documentó el uso específico de catéteres venosos centrales y el uso y la duración de nutrición parenteral. Se analizó la antibioticoterapia recibida, en la UCI y previa, el intervalo entre su inicio y el diagnóstico de candidiasis y la sensibilidad de la especie *Candida* a los distintos antifúngicos.

Por último, se realizó un análisis de la mortalidad y se aplicó el «score de Sevilla» a los pacientes de la serie, determinando la posible asociación de ésta con los estratos de riesgo que establece la escala de medida.

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación típica o como mediana [intervalo intercuartílico] y las cualitativas, como porcentajes. La asociación de dichas variables se realizó con el test de la U de Mann-Whitney y el test exacto de Fisher, respectivamente.

Se informó a los participantes y/o familiares de la naturaleza de la investigación, garantizándoles absolutamente la confidencialidad de los datos, lo cual se puso en conocimiento de la Comisión de Ética del hospital.

RESULTADOS

Se registraron 26 pacientes con candidiasis en el periodo de estudio. Los datos demográficos, APACHE II, motivos de ingreso, antecedentes y complicaciones, así como las técnicas, los tratamientos médicos y la estancia en UCI, se especifican en las tablas 1 y 2, respectivamente.

La mediana de estancia en la unidad fue 14 (11-18) días y en el 53,8% de los casos la candidiasis se diagnosticó precozmente, la primera semana del ingreso.

La incidencia acumulada anual de candidiasis en nuestra UCI osciló desde el 0,15% en 2002 hasta el

TABLA 1. Parámetros demográficos, epidemiológicos y clínicos de la serie

| | |
|--|-----------------|
| Edad (años), media \pm DT | 58,8 \pm 13,5 |
| Varones/mujeres, % | 73,1/26,9 |
| APACHE II, mediana (intervalo) | 21 (19-25) |
| Ingresos médicos/quirúrgicos, n (%) | 20 (77)/6 (23) |
| Motivos de ingresos médicos, n (%) | |
| Sepsis | 8 (30,8) |
| Politraumatizados | 4 (15,4) |
| IRA | 4 (15,4) |
| Pancreatitis | 1 (3,8) |
| Gran quemado | 1 (3,8) |
| Peritonitis | 1 (3,8) |
| SCA complicado | 1 (3,8) |
| Motivos de ingresos quirúrgicos, n (%) | |
| Cirugía abdominal | 2 (7,7) |
| Cirugía no abdominal | 4 (15,4) |
| Presencia de factores de riesgo, % | 61,5 |
| Antecedentes personales, n (%) | |
| Diabetes mellitus | 7 (26,9) |
| Neoplasias | 5 (19,2) |
| Insuficiencia renal | 2 (7,7) |
| Tratamiento esteroideo crónico | 1 (3,8) |
| Trasplantado | 1 (3,8) |
| Complicaciones, n (%) | |
| Shock | 21 (80,8) |
| Insuficiencia respiratoria | 24 (92,3) |
| Insuficiencia renal | 15 (57,7) |

IRA: insuficiencia respiratoria aguda; SCA: síndrome coronario agudo. Se han considerado motivos quirúrgicos los derivados de la actuación de cirugía general, urología, neurocirugía y traumatología. Hubo 1 caso de peritonitis que se consideró como motivo médico porque falleció antes de ir a quirófano. No se consideró quirúrgico al paciente quemado, ya que durante su estancia tan sólo se hicieron lavados de las heridas en UCI sin pasar a quirófano para realización de escarectomías o injertos.

TABLA 2. Técnicas, uso de medicación y estancia de la serie

| | |
|---|------------|
| Ventilación mecánica | 24 (92,3) |
| Hemodiálisis, hemofiltración | 14 (53,8) |
| Corticoides | 2 (7,7) |
| Número de accesos vasculares por paciente | 4 [2,75-6] |
| Acceso yugular, % | 34,5 |
| Acceso subclavio, % | 34,5 |
| Acceso femoral, % | 30,9 |
| Uso ATB previos | 24 (92,3) |
| Uso previo azoles | 8 (30,8) |
| Nutrición parenteral | 17 (65,4) |
| Multiinstrumentación | 23 (88,5) |
| Estancia en UCI | |
| < 7 días | 6 (23,1) |
| 7-14 días | 7 (26,9) |
| > 14 días | 13 (50) |

Las cifras expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

0,31% en 2005. En los primeros 6 meses de 2006 fue el 0,26%.

Se aisló *C. albicans* en un 53,8%, frente a un 46,2% de otras *Candida*, entre las que destaca *C. parapsilosis* (34,6%); *C. glabrata* se documentó en un 7,71% y *C. krusei*, *C. spherica* y *C. tropicalis* en un 3,8% cada una. En la figura 1 se desglosan por años y especie de *Candida* los pacientes diagnosticados de candidiasis invasiva.

Un estudio bivariable mostró asociación de *C. parapsilosis* con los pacientes politraumatizados ($p = 0,008$). *C. albicans* se aisló con mayor frecuencia en

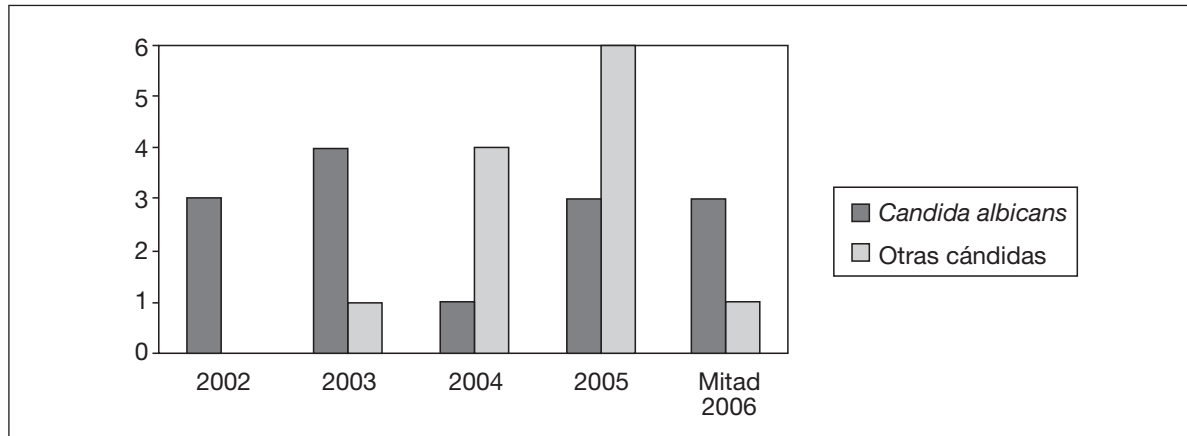


Figura 1. Distribución anual de *Candida albicans* y otras cándidas.

los pacientes ingresados por un cuadro séptico. En los pacientes con nutrición parenteral se detectó una asociación no significativa ($p = 0,07$) de infección por cándidas distintas de *albicans*, mientras que en los diabéticos (26,9%) predominó la infección por *C. albicans* (85,7%). En dos casos se documentó una infección mixta por *C. albicans* y *C. parapsilosis* y otro por *C. glabrata* y *C. lusitaniae*, en el contexto de una peritonitis. En la mayor parte de los casos no se encontró el foco originario de la candidemia.

Un 30,8% de los pacientes tuvo tratamiento previo con azoles, especialmente con el fluconazol (61%). Se detectaron 3 (11,5%) casos de resistencia, uno por *C. krusei*, otro por *C. parapsilosis* y el restante por infección mixta por *C. lusitaniae* y *C. glabrata*, requiriendo esquinocandinas y/o anfotericina.

La mortalidad bruta de nuestra serie alcanzó el 42%, con tendencia a su incremento en caso de *C. albicans*, aunque no de manera significativa ($p = 0,09$). Tras aplicar el «score de Sevilla», obtuvimos un promedio mayor en los fallecidos (10,2 puntos) que en los supervivientes (7,6 puntos), cercano a la significación ($p = 0,06$). Al considerar los tres estratos de riesgo con dicha escala (bajo, < 8 puntos; medio, 8-12; alto, > 12), se apreció un incremento progresivo y significativo ($p = 0,026$) de la mortalidad en dichos niveles (el 10, el 58,3 y el 75%, respectivamente).

DISCUSIÓN

La antibioticoterapia de amplio espectro, que en nuestra serie utilizamos especialmente durante la semana previa al diagnóstico, contribuye en gran medida al aumento de infecciones fúngicas^{1,3,6,10,16}. No sólo el número de antibióticos, incluidos los anaerobios, es una variable independiente de aparición de candidemia^{4-6,11}, sino también el tiempo de utilización¹⁹.

La rotura de las barreras primarias defensivas del organismo, como ocurre con la multiinstrumentación, favorecería la candidiasis exógena, que en nuestra serie estuvo claramente presente. Además, se registran más candidiasis porque se incide en esta posibilidad,

así como en los estudios de vigilancia. En nuestro caso, éstos se realizaron en todos los pacientes diagnosticados durante los dos últimos años.

El paciente típico con candidiasis invasiva sufría una neoplasia hematológica maligna, inmunodepresión o un postoperatorio complicado de cirugía gastrointestinal. Sin embargo, como se aprecia en nuestro análisis, en consonancia con otros estudios publicados, la incidencia de candidiasis invasiva, especialmente por *C. albicans*, es mayor en pacientes inicialmente diagnosticados de sepsis grave^{3,20}, asumiendo las limitaciones que supusieron el tamaño de la serie y la inclusión de casos retrospectivos.

Asimismo, encontramos una tendencia al aumento de mortalidad en las candidiasis por *C. albicans* respecto a las cándidas distintas de *albicans*, ya documentada en algunas publicaciones, si bien otras constatan mayor mortalidad en las infecciones por *C. krusei* o *C. glabrata*, debido a su resistencia a fluconazol²⁰.

Actualmente hay un aumento progresivo de la incidencia de cándidas distintas de *albicans* como causa de candidiasis invasiva que, en algunos estudios, incluso supera la incidencia de *C. albicans*^{13,15}. En nuestro registro predominan en los últimos años especies de cándidas distintas de *albicans*, principalmente *C. parapsilosis*. Es conocida la asociación de *C. parapsilosis* con la implantación de catéteres y dispositivos intravasculares^{10,11,18}, por su alta capacidad de adhesión y desarrollo de una película biológica, facilitada además por la nutrición parenteral.

La resistencia al fluconazol –hasta ahora considerado de elección en el manejo de las candidiasis– de especies de cándidas distintas de *albicans* conlleva una modificación de las recomendaciones terapéuticas de las guías clínicas^{2,8,14,16}. En nuestro caso, más del 25% de los pacientes tuvieron tratamiento previo con azoles, y se ha observado una tasa de resistencia similar a la de algunas series^{3,11,15}. En los últimos años constatamos en nuestros pacientes un mayor uso de esquinocandinas y de distintas anfotericinas, como corresponde a las indicaciones actuales para los pacientes más inestables¹⁶.

La estancia prolongada en la UCI es el factor de riesgo más importante para explicar el desarrollo de candidemia detectado en estudios multivariantes^{4,14,16,19}, así como el uso de dispositivos intravasculares o drenajes^{1,2,4}. En nuestro caso, el diagnóstico fue precoz en un 50% de los pacientes, por lo que podría considerarse que la infección fúngica es origen de las enfermedades que requieren ingreso en UCI, y no sólo una consecuencia de la estancia en ella.

Aunque el «score de Sevilla» no es una escala de riesgo de mortalidad, los niveles de riesgo que determina mostraron un incremento significativo y progresivo de mortalidad en sus categorías. La aplicación en nuestra serie obtuvo un valor medio de riesgo moderado de infección fúngica. No obstante, el hecho de no haber realizado cultivos de vigilancia en la mayoría de los casos recogidos en el periodo 2002-2004 pudo subestimar dicha puntuación. Actualmente parece indicada la instauración de los cultivos de vigilancia como práctica habitual en las UCI, y queda por determinar en qué pacientes aplicarlos, la periodicidad, el foco más apropiado y el tipo de técnica de recogida.

Es posible que, dada la elevada mortalidad de las infecciones fúngicas sistémicas, el progresivo interés de los médicos por diagnosticarlas, de las casas comerciales por sacar nuevas formulaciones y de las diferentes sociedades y comités por establecer nuevas guías de práctica clínica, nos encontremos ante uno de los temas que va a generar más literatura científica en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill in non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:685-702.
2. Vincent JL, Anaissie E, Buining H. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patient under intensive care. *Intensive Care Med.* 1998;24:206-16.
3. Ostrosky-Zeichner L, G. Pappas P. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34:857-63.
4. Peres-Bota D, Rodríguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent JL. Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:550-5.
5. Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Haube H, Dalle P, Chavanet P, et al. Candidemia in critically ill patients: Difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med.* 2003;29:2162-9.
6. Nollas Salas J, Rodríguez A, Olaechea PM, Prieto J, Almirante B. Epidemiología de la infección fúngica en el paciente crítico no granulocitopénico. Recomendaciones terapéuticas para infección

nes fúngicas en el paciente crítico no neutropénico. *Med Intensiva.* 2005;3:4-11.

7. Cuenca Estrella M, Martín Mazuelos E, Álvarez Lerma F, Ortiz Leyba C, León Gil C. Infecciones por *Candida* spp. en el paciente crítico. Recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico. *Med Intensiva.* 2005;3:12-20.

8. Garnacho Montero J, León Gil C, Almirante B, Álvarez Lerma F, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, et al. Recomendaciones terapéuticas en el paciente crítico no neutropénico. *Med Intensiva.* 2005;3:43-52.

9. Cuétara MS, Alambra A, Del Palacio A. Diagnóstico microbiológico tradicional de la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol.* 2006;23:4-7.

10. Duncan MK, Pranab KM, Thomas AC, Pujol C, Chandra J. *Candida* parapsilosis: characterization in an Outbreak Setting. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1074-81.

11. Pemán J, Cantón E, Gobernado M, and the Spanish ECMM Working Group on Candidemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:23-30.

12. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM. Risk factors for candida bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis.* 2001;33:177-86.

13. Colombo AL, Perfect J, DiNubile M, Bartizal K, Motyl M, Hicks P, et al. Global distribution and outcomes for *Candida* species in invasive candidiasis; results from an international randomized double-blind study of caspofungina versus anidulterin B for the treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:470-4.

14. Cuenca-Estrella M, Díaz Guerra T, Mellado E, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agent; results from a population-based active surveillance program. Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:194-9.

15. Pfaller MA, Diekkema DJ, Jones R, Sader H, Fluit AC, Hollis RJ, and the SENTRY participant group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species; frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3254-9.

16. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:161-89.

17. Miller LG, Hajjeh RA, Edwards JE Jr. Estimating the cost of nosocomial candidemia in the United States. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1110-6.

18. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al, and the Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1829-35.

19. Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:209-11.

20. Weinberger M, Leibovici L, Perez S, Samra Z, Ostfeld I, Levi I, et al. Characteristics of candidemia with *Candida albicans* compared with non-*albicans* *Candida* species and predictors of mortality. *J Hosp Infect.* 2005;61:146-54.