



Factores de riesgo de la candidiasis invasora: estratificación

Amalia del Palacio¹, Almudena Alhambra¹ y M^a Soledad Cuetara²

¹Servicio de Microbiología, Unidad de Micología, Hospital Universitario 12 de Octubre, y ²Servicio de Microbiología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid

Resumen

Los factores de riesgo de candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico son bien conocidos, aunque actualmente es necesario desarrollar y validar de forma multicéntrica y prospectiva estrategias de estratificación que predigan la probabilidad de candidiasis invasora. La aplicabilidad clínica sería definir que pacientes deberían recibir profilaxis antifúngica y en cuales se deberían estudiar prospectivamente durante el periodo de riesgo las nuevas técnicas microbiológicas de diagnóstico indirecto de candidiasis invasora, con la finalidad de instaurar un tratamiento precoz.

Palabras clave

Factores de riesgo, Candidiasis invasora, Estratificación, Enfermo crítico no neutropénico, Tratamiento precoz

Risk factors in invasive candidiasis: stratification

Summary

Risk factors of invasive candidiasis in the setting of non neutropenic critical patients are well known, although currently there is a need to define and validate in prospective multicenter studies risk assessment strategies that would predict accurately the likelihood of invasive candidiasis. The clinical application in order to define which patients should be treated with antifungal prophylaxis and which groups or subgroups of patients should be assessed prospectively during the risk period in order to validate the new diagnostic microbiological indirect techniques for invasive candidiasis and preemptive treatment should be based in these strategies.

Key words

Risk factors, Invasive candidiasis, Stratification, Critically ill non-neutropenic patients, Preemptive treatment

Las levaduras del género *Candida*, forman parte de la microbiota saprofita del aparato digestivo y superficies mucocutáneas como la piel, orofaringe y vagina. Los pacientes (huéspedes) susceptibles o con factores de riesgo se pueden infectar por *Candida* a partir de su propia microbiota (infección endógena) [11]. La transmisión exógena de *Candida* es también posible en el contexto del enfermo crítico [3,4,9,23,26].

Factores de riesgo de candidiasis invasora (CI)

Existen multitud de publicaciones sobre los factores de riesgo de CI [2,13,15,18,21,29,30]. En la tabla 1 se encuentran recogidos los factores de riesgo que habitualmente se encuentran referidos en la literatura [18]. Es

objeto de debate si estos factores de riesgo tienen una relación que específicamente dan lugar a CI por distintos mecanismos patofisiológicos o simplemente son marcadores de la gravedad de la enfermedad, que predisponen al enfermo a la CI. El factor de riesgo independiente más importante de CI es la estancia prolongada en UCI [2,22,25]. En la primera semana de estancia en UCI, la incidencia de CI invasora es baja, empieza a aumentar después y su incidencia es mayor el día 21 [24,25,29].

En estos últimos años ha quedado establecido que la pancreatitis aguda también es un factor de riesgo independiente de CI, ya que la incidencia de esta última es elevada, en torno al 25-35% [6,12]. Además la infección por *Candida* contribuye a que haya una alta mortalidad en estos enfermos.

Otro factor de riesgo independiente aunque controvertido es la colonización por *Candida*, desde los estudios iniciales de Pittet et al. [21] y otros estudios ulteriores [28,32]. Estos estudios demuestran un aumento de la incidencia de CI en relación con el número de lugares anatómicos colonizados por *Candida* spp. Pittet et al. [21] han desarrollado un índice de colonización que predice el riesgo de CI. Sin embargo no existe acuerdo sobre este punto como parecen demostrar los datos de Blumberg et al. [2] y Krcmery et al. [14] y otros [9,25,27,29]. Conviene resaltar que los estudios de colonización son retrospectivos y no están estandarizados ni validados en estudios multicéntricos y además no hay acuerdo sobre el número de muestras de distintos lugares anatómicos que deben tomarse, ni cada cuanto tiempo, ni sobre las técni-

Dirección para correspondencia:

Dra. Amalia del Palacio
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avenida de Córdoba s/n
28041 Madrid, España
Tel: +34 91 390 8239/8634
Fax: +34 91 565 3765
Email: apalacioh.hdoc@salud.madrid.org

Tabla 1. Factores de riesgo de CI en el enfermo crítico. Según Ostrosky-Zeichner [18].

- Estancia prolongada en UCI (>3 días)
- Antibióticos de amplio espectro
- Hemodiálisis
- Catéteres venosos centrales
- Gravedad de la enfermedad
- Nutrición parenteral total
- Perforación gastrointestinal o cirugía (riesgo mayor tracto gastrointestinal superior)
- Pancreatitis
- Esteroides y otros inmunosupresores
- Ventilación mecánica
- Transfusiones múltiples
- Colonización por *Candida* spp.
- Diabetes

cas de cuantificación de estos cultivos de vigilancia, no siendo además comparables los diseños de los distintos estudios publicados [17,25].

Estrategias prácticas

En la tabla 1 se encuentran recogidos los factores de riesgo de CI. Es obvio que todos estos factores se encuentran en una gran mayoría de enfermos críticos de UCI, y que un solo factor de riesgo de forma aislada es improbable que pueda predecir la CI. Ante un enfermo crítico determinado nos tendríamos que hacer la siguiente pregunta ¿va a desarrollar CI?

En la práctica se han seguido distintas estrategias, intentando encontrar reglas que resulten útiles para predecir a nivel individual (ante un enfermo determinado) el riesgo de CI. Algunas de estas estrategias se encuentran recogidas en la tabla 2, y han sido usadas para definir el riesgo de CI en análisis retrospectivos. La mayoría de ellas fueron utilizadas con la finalidad de incluir enfermos en estudios de profilaxis antifúngica [17].

Otras estrategias con la finalidad de predecir con agrupaciones de factores de riesgo la probabilidad de desarrollar CI, han sido basadas en estudios retrospectivos. Así Paphitou et al. [19] revisaron retrospectivamente enfermos en una unidad crítica quirúrgica que estuvieron

ingresados más de cuatro días. Los enfermos en los que coincidían diabetes mellitus, hemodiálisis de novo, nutrición parenteral total y antibióticos de amplio espectro tenían una prevalencia de CI del 16%, mientras que en los que no tenían esta combinación de factores la prevalencia era del 5%. El 78% de los casos de CI en esa unidad se encontraban en los enfermos en que coincidían estos cuatro factores de riesgo.

En otro estudio también retrospectivo y multicéntrico, Ostrosky-Zeichner et al. [18] establecieron que cuando había una combinación de un criterio de riesgo "mayor" y dos "menores" con estancias superiores a cuatro días la prevalencia de CI (probada o probable) era aproximadamente del 10%. Actualmente se está validando prospectivamente esta estrategia en varios centros en los que se está haciendo un estudio de profilaxis.

Dupont et al. [8] en un estudio unicéntrico retrospectivo realizado en Francia (que incluye además un seguimiento prospectivo) han creado una estrategia consistente en agrupar los siguientes factores de riesgo: mujeres, peritonitis del tracto gastrointestinal superior, fallo cardiovascular y uso de antibióticos. La presencia de tres factores se asociaba a la detección de levaduras en el líquido peritoneal con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 50%.

En la tabla 2 se encuentran recogidos los criterios de entrada en estudios de profilaxis [9,10,20,22] que serán comentados más ampliamente en el artículo correspondiente de este número.

Recientemente Wenzel y Jennings [31] sugieren la utilidad de aplicar criterios clínicos que han demostrado ser factores de riesgo independientes para predecir candidemias, basándose en estudios previos.

De todo lo expuesto, se deduce que es necesario validar prospectivamente las distintas estrategias en estudios multicéntricos con un diseño metodológico adecuado y en que se defina la candidiasis invasora según los criterios de Ascioğlu et al. [1], aunque estos criterios posiblemente deban ser reconsiderados [5].

El autor (A. del Palacio) tiene financiación de los proyectos de la Fundación Mutua Médica Madrileña y del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III (PI040776).

Tabla 2. Estrategias utilizadas para CI en enfermos críticos según Ostrosky-Zeichner, modificado [17].

Referencia	Tipo estudio	Estrategia	Resultados
[21]	Unicéntrico prospectivo	Índice de colonización	Incidencia CI: 38% VPP: 66-100%
[9]	Ensayo clínico (dos centros)	Cirugía abdominal complicada	Incidencia CI grupo placebo: 35%
[22]	Ensayo clínico unicéntrico	≥ 3 días esperados de estancia en UCI	Probabilidad de CI en día 14: 40%
[10]	Ensayo clínico unicéntrico	Ventilación mecánica/48 h, con estancia esperada adicional 72 h	Incidencia de CI en grupo placebo: 16%
[19]	Unicéntrico retrospectivo	≥ 3 días esperados estancia con combinación factores de riesgo	Incidencia de CI: 16%
[8]	Revisión, unicéntrico retrospectivo y prospectivo	Sistema basado en factores de riesgo	VPP: 67% Precisión diagnóstica: 71%
[18]	Revisión retrospectiva, multicéntrico	≥ 4 días esperados estancia con combinación factores de riesgo	Incidencia CI: 10%
[20]	Unicéntrico prospectivo	Índice de colonización	Incidencia CI: 3,8% Incidencia CI grupo placebo: 7%

Bibliografía

1. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
2. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaffer MA, Rangel-Frausto MS, Rinaldi MG, Saiman L, Wiblin RT, Wenzel RP; National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The national epidemiology of mycosis survey. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-186.
3. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health care settings. *MMWR* 2002; 51: 1-45.
4. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE, Ward MR, Corcoran RM, Schallom ME, Sona CS, Buchman TG, Boyle WA, Polish LB, Fraser VJ. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 59-64.
5. De Pauw BE, Patterson TF. Should consensus guidelines specific criteria for the diagnosis of invasive fungal infection be changed? *Clin Infect Dis* 2005; 41: S377-S380.
6. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 208-213.
7. Diekema DJ, Pfaffer MA. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 624-626.
8. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31: 725-757.
9. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chioleri R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1066-1072.
10. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in non neutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002 28: 1708-1717.
11. García Ruíz JC, Amutio E, Pontón J. Infección fúngica invasora en pacientes inmunocomprometidos. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21:55-62.
12. Hoerauf A, Hammer S, Muller-Myhsok B, Rupperecht H. Intraabdominal *Candida* infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 1998; 26: 2010-2015.
13. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infection, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526-1530.
14. Krcmery VC, Babela R. Candidemia in the surgical Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2003; 34: 1536-1537.
15. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17: 168-175.
16. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2003, 16: 533-537.
17. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 739-744.
18. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander B, Donowitz G Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen R, Morrison V, Nucci M, Pappas PG, Bradley ME, Major S, Wallace D, Rex JH. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for invasive candidiasis (IC) in the intensive care setting. 2004 Focus on Fungal Infections 14, Abstract 51.
19. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005; 43: 235-243.
20. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2443-2449.
21. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-758.
22. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, Lipsitt PA. Double-blind placebo controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233: 542-548.
23. Posteraro B, Bruno S, Boccia S, Ruggiero A, Sanguinetti M, Romano Spica V, Ricciardi G, Fadda G. *Candida parapsilosis* bloodstream infection in pediatric oncology patients: results of an epidemiologic investigation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 641-645.
24. Rex JH, Sobel JD. Preventing intra-abdominal candidiasis in surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1033-1034.
25. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1191-1200.
26. Shin JH, Kim MN, Shin DH, Jung SI, Kim KJ, Cho D, Kee SJ, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Genetic relatedness among *Candida tropicalis* isolates from sporadic cases of fungemia in two university hospitals in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 634-640.
27. Sobel JD, Rex JH. Invasive candidiasis: turning risk into a practical prevention policy? *Clin Infect Dis* 2001; 33: 187-190.
28. Tran LT, Auger P, Marchand R, Carrier M, Pellitier C. Epidemiological study of *Candida* spp. colonization in cardiovascular surgical patients. *Mycoses* 1997; 40: 169-173.
29. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, el-Ebiary M, Haber J, Hiramatsu Y, Nitenberg G, Nystrom PO, Pittet D, Rogers T, Sandven P, Sganga G, Schaller MD, Solomkin J. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 21: 206-216.
30. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1531-1534.
31. Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream infections due to *Candida* species in the intensive care unit: identifying high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S389-S393.
32. Yazdanporast K, Auger P, Marchand R, Carrier M, Cartier R. Predictive value of *Candida* colonization index in 131 patients undergoing two different cardiovascular surgical procedures. *J Cardiovas Surg* 2001; 42: 339-343.