



Epidemiología de la candidemia en UCI

Beatriz Galván y Francisco Mariscal

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Resumen

En las últimas décadas las infecciones fúngicas han experimentado un incremento notable. Estas son más frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), donde ingresan pacientes muy susceptibles a ellas. En la presente revisión mostramos la incidencia de candidemia en las UCIs, así como la mortalidad y repercusión económica que produce, haciendo énfasis en la participación, cada vez más destacada, de *Candida* no-*Candida albicans* en la etiología de las mencionadas infecciones.

Palabras clave

Candidemia, Enfermo crítico no neutropénico, Epidemiología

Epidemiology of candidemia in ICU

Summary

During the last decades there has been an important increase in the incidence of fungal infections. These infections are common in the setting of Intensive Care Units (ICU), where the prevalence of high-risk patients is important. In this review we discuss the incidence of candidemia in ICUs, as well as the mortality and economic impact. The participation of non-*Candida albicans* *Candida* species in the etiology of these infections is currently increasing.

Key words

Candidemia, Critical non-neutropenic patient, Epidemiology

El género *Candida* forma parte de la microbiota normal de la piel, de las faneras, de las mucosas, del tracto digestivo y genitourinario del ser humano, encontrándose asimismo en animales, plantas, objetos inanimados y medio ambiente. Y pese a que en los últimos años se ha incrementado la frecuencia de aislamientos de especies clínicamente relevantes, como *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, etc. [10], *Candida albicans* sigue siendo la principal responsable de las infecciones invasoras. Para evitarlas, el organismo cuenta con mecanismos defensivos, el más importante de los cuales es la barrera mucocutánea. Pero, si por cualquier circunstancia ésta se deteriora y los hongos penetran en la piel o en la sangre, los leucocitos polimorfonucleares tratarían de destruir las pseudohifas y fagocitar (en este proceso colaborarían también monocitos y eosinófilos) y digerir las blastosporas. Los factores responsables de las alteraciones de las citadas defensas naturales pueden derivarse de la propia situación del paciente: enfermedades que condicionan alteraciones inmunológicas graves (diabetes, neoplasias,

sida, grandes quemaduras) o del tratamiento: uso de antibióticos que suprimen la flora intestinal normal y permiten la proliferación de *Candida* spp., presencia de catéteres intravenosos, nutrición parenteral, sistemas de monitorización intravascular, prótesis intravasculares, cirugía abdominal múltiple, trasplantes de órgano sólido, administración de esteroides.

La mayoría de las veces la infección por *Candida* spp. es de origen endógeno, es decir, causada por levaduras integrantes de la microbiota autóctona del paciente. En tales circunstancias, el tracto digestivo constituiría la principal puerta de entrada del microorganismo en la sangre. Así, en los pacientes neutropénicos se producirían lesiones de la mucosa digestiva que favorecerían el paso de *Candida* spp. de la luz intestinal al torrente sanguíneo. En los pacientes no neutropénicos la invasión sanguínea sería precedida por la colonización del tracto digestivo y posterior traslocación del hongo a través de la pared intestinal. En cualquier caso, la colonización del tracto digestivo condicionaría, en gran medida, el desarrollo de candidiasis invasora [13]. En otras ocasiones el origen de la infección es exógeno, tras colonización de catéteres y dispositivos intravasculares, o debido a la transmisión cruzada (por las manos del personal), ya que *Candida* spp. es capaz de permanecer hasta 45 min en las manos del personal sanitario [17]. Como ejemplo de ello citaremos el estudio multicéntrico de Blumberg [5], realizado en 13 UCIs durante 18 meses. En él vemos que el 34% de los adultos y el 30% de los niños ingresados estaban colonizados durante su estancia en la UCI. Y que a la vez, en el mismo periodo, se aislaba *Candida* spp. en las manos del personal que los atendía, en el 33% de los adultos y en el 29% de los niños. Los análisis epidemiológicos, con tipificaciones moleculares incluidas, demostraron la transmisión cruzada a través de las manos del personal.

Dirección para correspondencia:

Dra. Beatriz Galván
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital General, Planta 7ª
Hospital Universitario La Paz
Castellana 261,
28046 Madrid, España
Tel.: +34 91 727 7292
Fax: +34 91 727 7495
E-mail: bgalvanguijo@terra.es

Incidencia

Los avances diagnósticos y terapéuticos surgidos en las últimas décadas han favorecido el aumento del número de pacientes trasplantados, la supervivencia de los pacientes onco-hematológicos, de los que padecen enfermedades crónicas, de los recién nacidos prematuros, de los inmunodeprimidos, de quemados, de pacientes críticos, de pacientes traumatizados, de pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía mayor etc. Todo lo cual condiciona la aparición y el incremento de una población con alto riesgo de sufrir infecciones fúngicas. En la década de los 80, la National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) confirma el crecimiento significativo de la incidencia de infecciones fúngicas que pasan de 2,0 a 3,8 infecciones/1000 pacientes al final de dicha década. Y *Candida* spp. aparece en el 78% de las infecciones fúngicas nosocomiales [3]. En este mismo periodo, en un estudio realizado en pacientes de 124 hospitales norteamericanos, se detecta un crecimiento significativo de la incidencia de las infecciones del torrente sanguíneo debidas principalmente a *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus*, enterococo y *Candida* spp. Correspondiendo el mayor incremento a estafilococos coagulasa negativo seguido de *Candida* spp., que pasaba del 219% al 487% [2]. En una serie de 294 episodios consecutivos de candidemia, obtenida entre los años 1989 y 2000, la tasa inicial fue de 0,21 por 10.000 pacientes-día y llegó a 0,56 por 10.000 pacientes-día, detectándose la incidencia más alta en 1993 y la más baja en 2000 [8]. En el estudio SENTRY realizado entre 1997 y 1999, en el que se valoraban las infecciones de la sangre en USA, Canadá, Latinoamérica y Europa encontraron que las candidemias constituían el 3% de todas las infecciones sanguíneas comunitarias y el 9% de las nosocomiales. Igualmente vieron que *Candida* spp. ocupaba el 4º lugar de los agentes etiológicos más frecuentes [16].

En Europa, el estudio de las infecciones fúngicas desde el punto de vista epidemiológico comenzó en la década de los 90, con trabajos limitados y locales que dan las siguientes incidencias: Alemania 0,72 episodios por 10.000 pacientes-día, Suiza 0,54 episodios por 10.000 pacientes-día, Francia 0,52 episodios por 10.000 pacientes-día, Italia 0,44 episodios por 10.000 pacientes-día, Noruega 0,37 episodios por 10.000 pacientes-día. Desde 1991 al 2000 se lleva a cabo un estudio de incidencia de candidemia en 17 hospitales de Suiza, sin encontrar incremento significativo de la misma a lo largo de los años de estudio [11]. Recientemente se ha llevado a cabo un importante estudio multicéntrico promovido por la European Confederation of Medical Mycology (ECMM), desde Septiembre de 1997 hasta Agosto de 1999, en la que participaron 106 hospitales de seis países, entre ellos España, con un total de 2.089 casos de candidemia, lo que suponía unas tasas de incidencia de 0,2 a 0,38 por 1.000 ingresos y de 3,0 a 4,4 por 100.000 pacientes-día. La distribución por patologías se expone en la tabla 1: la infección se asoció con mayor frecuencia con intervenciones quirúrgicas (48,2%), y en segundo lugar con el ingreso en UCI (40%) [23].

En el subgrupo de hospitales de nuestro país se identificaron 290 pacientes con candidemia, con una media anual de incidencia del 3,5 por 100.000 enfermos-día [15]. Datos similares obtiene Almirante en su estudio prospectivo en 341 pacientes de 14 hospitales. La media anual fue de 4,3 casos por 100.000 habitantes [1]. Las tasas de candidemia en España se mantienen similares a la media Europea.

Tabla 1. Condiciones basales de los pacientes con candidemia según referencia [23].

| Enfermedad de base | Nº de pacientes | (%) |
|-------------------------|-----------------|--------|
| Cirugía | 933 | (44,7) |
| UCI | 839 | (40,2) |
| Tumor sólido | 471 | (22,5) |
| Enfermedad hematológica | 257 | (12,3) |
| Recién nacido prematuro | 125 | (6,0) |
| Trasplante de órgano | 74 | (3,5) |
| Infección por HIV | 63 | (3,0) |
| Quemados | 29 | (1,4) |

En las áreas de Medicina Intensiva las infecciones nosocomiales por *Candida* spp. oscilan entre el 25% y el 50%. Circunstancia debida a que en dichas áreas se concentra la población de enfermos más susceptibles (Tabla 2).

Los enfermos críticos ingresados en las áreas de Medicina Intensiva sufren, tras una excesiva y mantenida respuesta inflamatoria, una inmunodepresión secundaria a la disfunción de la inmunidad celular, con deterioro de la respuesta de los monocitos y neutrófilos [6], lo que les convierte en especialmente vulnerables a las infecciones oportunistas, como candidemia, a partir de los 14 días de estancia. En el estudio suizo la incidencia de candidemia en UCI fue 7 veces mayor (2,36 episodios por 10.000 pacientes/día), que en el resto del hospital (0,33 episodios por 10.000 pacientes/día) [11].

Tabla 2. Población de enfermos de UCI.

| Neutropénicos |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades onco-hematológicas • Trasplantados de órgano sólido y TMO • Tratamientos inmunosupresores |
| No neutropénicos |
| <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción de la inmunidad celular por SIRS grave prolongado • Quirúrgicos, Quemados, Trauma • Tratamientos invasores: catéteres intravasculares, VM, etc. • Hemodiálisis, NPT |

TMO: Trasplante de médula ósea; SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; VM: Ventilación mecánica; NPT: Nutrición parenteral

En el estudio del NNIS de datos recogidos entre 1992 y 1998, en 498.998 enfermos de 205 UCIs médico-quirúrgicas, el 12,2% de los microorganismos aislados en las bacteriemias primarias eran *Candida* spp. [19].

En el año 1992 se realizó un estudio de prevalencia de la infección nosocomial en 1.417 UCIs europeas de 17 países (estudio EPIC). La tasa de candidiasis invasora hallada fue del 17%. Las infecciones por hongos estaban en 5º lugar, tras las producidas por enterobacterias, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp. y estafilococos coagulasa negativo [25].

En el estudio EPCAN, prospectivo de prevalencia, llevado a cabo en 73 UCIs españolas, donde se reclutaron de forma consecutiva 1.766 pacientes ingresados durante más de una semana. Se vio colonización en el 61% de los pacientes. El 6,3% de ellos desarrolló candidiasis invasora y el 3,9%, candidemia. La tasa de ésta última fue de 1 por 500 ingresos [9].

Importancia de las especies de *Candida* no-*C. albicans*

Con el paso del tiempo se ha observado cambios paulatinos de la especie de *Candida* productora de infección. Y aunque todavía *C. albicans* es la más prevalente, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, y *C. krusei* han adquirido mayor protagonismo, dependiendo del país estudiado, del tipo de paciente, de la edad etc. (Tabla 3) [16].

En la tabla 3 podemos comprobar que *C. albicans* conserva la primacía en todos los países participantes. Pero ya empieza a ser significativamente alta la incidencia de *C. glabrata* en USA, probablemente seleccionada por la profusa utilización como profilaxis y tratamiento empírico de fluconazol [1,12,22,24] y de *C. parapsilosis* en el resto. Garbino y col. [7] comparando el efecto de la descontaminación digestiva, con y sin fluconazol, en la profilaxis de la candidiasis invasora, encuentran que el grupo de pacientes que recibía fluconazol mostraba menos incidencia de candidemia, sin que se incrementara el aislamiento de *Candida* no-*C. albicans*. Por el contrario, en el trabajo de Rocco y col. [20], el grupo de pacientes que recibía fluconazol profiláctico tenía más infecciones por *Candida* spp. resistentes a fluconazol, su mortalidad era superior (40% frente al 20%), y su estancia en UCI y en el hospital, mayor. Permanece, pues, controvertida la causa última de esta selección. En cuanto a *C. parapsilosis*, todos los autores la ponen en relación con la utilización de catéteres intravenosos y nutrición parenteral.

Tabla 3. Distribución de especies de *Candida* por países según referencia [16].

| Especies | USA | Cánada | América Latina | Europa |
|------------------------|-----|--------|----------------|--------|
| <i>C. albicans</i> | 55 | 60 | 45 | 58 |
| <i>C. glabrata</i> | 21 | 12 | 6 | 10 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 11 | 16 | 25 | 19 |
| <i>C. tropicalis</i> | 9 | 6 | 16 | 7 |
| <i>C. krusei</i> | 2 | 2 | 1 | 1 |
| <i>Candida</i> spp. | 2 | 4 | 7 | 5 |

En la tabla 4 se ofrecen los datos de la distribución de *Candida* no-*C. albicans* en nuestro país [1,9,15]. En nuestro medio, la especie predominante de *Candida* no-*C. albicans* es, según se ha mencionado anteriormente, *C. parapsilosis*, ligada en especial a los catéteres intravasculares y a la nutrición parenteral. Su frecuencia, notable en los recién nacidos de bajo peso, es en el estudio de Pemán superior incluso a la de *C. albicans*: 53% frente al 37% [15], aunque en otras series no la sobrepasa [23].

El incremento de la incidencia de aislamientos de *Candida* no-*albicans* debería invitarnos a la reflexión en el momento de instaurar un tratamiento antifúngico empírico; hacernos pensar en el riesgo que corren ciertos pacientes, por ejemplo los tratados previamente con azoles, de ser portadores de alguna de las cepas de las especies en cuestión, e impulsarnos a controlar estrictamente los catéteres intravasculares, sobre todo en enfermos que reciben nutrición parenteral.

Tabla 4. Distribución de especies de *Candida* aisladas en la sangre según referencias Almirante [1], EPCAN [9], Pemán [15].

| Especies | Almirante B (%) | EPCAN UCI (%) | Pemán J (%) |
|------------------------|-----------------|---------------|-------------|
| <i>C. albicans</i> | 51 | 56,53 | 43 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 23 | 17,40 | 29 |
| <i>C. tropicalis</i> | 10 | 8,7 | 10 |
| <i>C. glabrata</i> | 9 | 4,35 | 8 |
| <i>C. krusei</i> | 4 | 0 | 3 |
| Otras | 3 | - | 3 |

Mortalidad y otras repercusiones de la candidemia

La mortalidad cruda, secundaria a una infección fúngica invasora, es alta: en torno al 50%, y dependiendo de los hallazgos de diferentes autores y de los distintos tipos de enfermos estudiados, puede oscilar entre el 22% en las UCIs de neonatología hasta el 80% en caso de endoftalmitis. Durante las últimas décadas se ha mantenido estable y significativamente mayor en los pacientes con patología médica (80%) que en los quirúrgicos (35%). En quemados puede alcanzar el 70% [18,21].

En el estudio del ECMM encontraron una mortalidad del 37,9% a los 30 días, que fue superior en los subgrupos de ancianos (49%), enfermos oncológicos (49%), hematológicos (45%) y críticos (42,4%) [23].

En 1989, Wey y col. [26] comprobaron, en un estudio de casos-control, que la mortalidad en el grupo con candidemia era del 59% frente al 19% del grupo control, lo cual supone una mortalidad atribuible a la candidemia próxima al 38%. En cambio, para Blot y col. [4], si bien la mortalidad cruda fue del 48%, la mortalidad atribuible no pasó del 5%. Y en el caso de que se produjera un retraso de más de 48 h del tratamiento antifúngico, la mortalidad era del 78%. Los factores que se relacionan con la mortalidad son: edad elevada, estar ingresado en UCI cuando se desarrolla la candidemia, un APACHE II al ingreso elevado, candidemia persistente, fracaso renal agudo y que la enfermedad de base sea rápidamente fatal [20].

El coste económico de la infección/colonización por *Candida* spp. se ha estudiado poco. En el trabajo de Rocco [20] la candidemia prolongaba la estancia hospitalaria unos 11 días, y la necesidad de ventilación mecánica, 10 días. Recientemente se ha publicado en nuestro país un estudio realizado en pacientes ingresados en UCI. En los colonizados por *Candida* se vio que la estancia aumentaba 6,2 días con respecto a los no colonizados. Pero, en el caso de enfermos infectados el aumento era de 12,7 días. El exceso de coste estimado fue de 8.000€ para los colonizados y de 16.000€ para los infectados [14].

Bibliografía

1. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sánchez F, Ayats J, Gimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodríguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A, 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: 1829-1835.
2. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Martone WJ, and National nosocomial infections surveillance system. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 2): S86-S89.
3. Beck-Sagué CM, Jarvis WR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-1251.
4. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002; 113: 480-485.
5. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller 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: NEMIS prospective multicentre study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-186.
6. Flanagan PG, Barnes RA. Fungal infection in the intensive care unit. *J Hosp Infect*, 1998; 38: 163-177.
7. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hogonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, 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.
8. Garbino J, Kolarova I, Rohner P, Lew D, Pincha P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 year in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine* 2000; 81: 425-435.
9. Jordá R and EPCAN Group Project. *Intensive Care Med* 1999; 25 (Suppl 1): 171 (Abstract 666).
10. López Dupla M, García-Tobaruela A, Lavilla Uriel P, Gil Aguado A. Candidiasis diseminada. En: Gil Aguado A, Lavilla Uriel P, Pintado García V (Eds.) *Micosis sistémicas. Actualización*. Madrid, Grupo Aula Médica, 1997: 1-23.
11. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggmann P, Ruef C, Garbino J, Calandra T, Glauser MP, Täuber MG, Pittet D, for the Fungal Infection Network of Switzerland. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311-320.
12. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C, Martínez-González J, León-Regidor MA, Ibáñez-Lucía P, Torres-Rodríguez JM. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognosis factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med* 1997; 23: 23-30.
13. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1959-1967.
14. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, Leon-Regidor MA; EPCAN Study Group. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 323-330.
15. Pemán J, Cantón E, Gobernado M, and the Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: result of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005; 24: 23-30.
16. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, Messer SA, 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: 3254-3259.
17. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates on *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 327-332.
18. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated population based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1068-1078.
19. Richards MJ, Edwards MS, Culver DH, Gaynes RP, the National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 510-515.
20. Rocco TR, Reinert E, Simms H. Effects of fluconazole administration in critically ill patients. *Arch Surg* 2000; 135: 160-165.
21. Solomkin JS, Flohr AM, Simmons RL. Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg* 1982; 117: 1272-1275.
22. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, Ossi C, Tejada M, Farina C, Perin S, Bonaccorso C, Cavanna C, Ravallo A, Grossi A, and FIMUA Candidemia Study Group. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect*; 51: 297-304.
23. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, Biraghi E, Canton E, Zimmermann K, Seaton S, Grillot R, and the ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of Candidaemia in Europe. Results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 317-322.
24. Trick WE, Fridkin K, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP, and the National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 627-630.
25. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence on infections in intensive care (EPIC) study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
26. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors of hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349-2353.