



## Anticuerpos anti-micelio de *Candida albicans* en dos pacientes de cuidados intensivos con candidiasis invasora

José Ramón Iruretagoyena<sup>1</sup>, Pilar Regúlez<sup>2</sup>, Guillermo Quindós<sup>3</sup> y José Pontón<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya; <sup>2</sup>Departamento de Enfermería I e <sup>3</sup>Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Vizcaya

**Resumen** Se describen dos casos de candidiasis invasora en pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos en los que se muestra la utilidad de los anticuerpos frente a la fase micelial de *Candida albicans* en el diagnóstico de la candidiasis invasora y en el seguimiento del tratamiento antifúngico.

**Palabras clave** *Candida albicans*, UCI, Detección de anticuerpos, Antígenos de fase micelial

### Antibodies to *Candida albicans* germ tubes in two intensive care patients with invasive candidiasis

**Summary** Two cases of invasive candidiasis in intensive care patients are presented to illustrate the usefulness of detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes in the diagnosis of invasive candidiasis and in monitoring the efficacy of the antifungal treatment.

**Key words** *Candida albicans*, ICU, Antibody detection, Germ tube antigens

Este artículo es una reimpresión traducida del artículo: Iruretagoyena JR, Regúlez P, Quindós G, Pontón J. Antibodies to *Candida albicans* germ tubes in two intensive care patients with invasive candidiasis. Rev Iberoam Micol 2000; 17: 93-96. Utilícese la referencia original al citar la reimpresión.

La incidencia de las infecciones sistémicas por *Candida* en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) ha aumentado en los últimos años como resultado de una combinación de factores [26]. Son particularmente importantes el gran número de pacientes inmunocomprometidos y la utilización, cada vez más frecuente, de cirugía, instrumentación y antibióticos de amplio espectro [7]. El diagnóstico de las infecciones por *Candida* puede ser difícil ya que la presentación clínica es variable e inespecífica. Aunque la candidemia se utiliza generalmente como un indicador para comenzar la terapia antifúngica, desafortunadamente las infecciones sistémicas pueden ocurrir cuan-

do los hemocultivos son negativos [10]. El diagnóstico definitivo a menudo no se realiza hasta las fases finales de la enfermedad y se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas en pacientes de UCI [15]. Se han investigado una serie de métodos basados en técnicas independientes del cultivo para obtener un diagnóstico rápido de la candidiasis invasora [28]. Estas técnicas incluyen la detección de (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucano [13], D-arabinitol [3], enolasa [27], DNA [2,12], antígenos y anticuerpos [11]. Sin embargo, cada técnica tiene limitaciones y ninguna ha tenido una utilización clínica amplia.

La utilidad clínica de la detección de anticuerpos en la candidiasis invasora ha estado limitada por problemas de especificidad y sensibilidad [11]. Los anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos de las blastoporas de *Candida albicans* (CAB), esencialmente mananos de la pared celular, tienen una distribución ubicua en los sueros humanos [10,11]. Los anticuerpos contra las CAB estaban elevados en pacientes con candidiasis invasora cuando se medían en sueros obtenidos seriadamente, pero esta respuesta no podía ser claramente diferenciada de la observada en pacientes que no estaban infectados por *Candida* [9]. Sin embargo, se han obtenido resultados estimulantes en los últimos años con la detección de anticuerpos anti-micelio de *C. albicans* (CAGT), incluso en pacientes inmunocomprometidos con candidiasis invasora [8,21]. Además de su valor diagnóstico, la detección de anticuerpos contra el CAGT ha sido útil para monitorizar

#### Dirección para correspondencia:

Dr. José Ramón Iruretagoyena  
Servicio de Medicina Intensiva  
Hospital de Cruces  
Plaza de Cruces, s/n  
48903 Baracaldo, Vizcaya, España  
Tel.: +34 94 600 6000  
Fax: +34 94 600 6076  
E-mail: jriruretagoyena@hcru.osakidetza.net

la eficacia de la terapia antifúngica [22]. Se describen dos casos de candidiasis invasora en pacientes críticos en los que se estudiaron sueros seriados para detectar anticuerpos contra CAB y CAGT.

**Paciente 1.** Un hombre de 37 años fue admitido en el hospital con traumatismo múltiple tras un accidente de coche. A la admisión el paciente estaba confuso. El examen físico reveló una contusión torácica y abdominal, varias fracturas de costillas y rabdomiólisis. Una tomografía craneal computerizada (CT) mostró edema cerebral. Se desarrolló fallo respiratorio el tercer día de hospitalización. Se insertó una intubación endotraqueal y ventilación asistida. De una muestra de aspirado traqueal creció *Morganella morganii*. El quinto día de hospitalización se desarrolló una hipotensión y fallo renal que requirió la administración de agentes vasopresores y hemofiltración continua. El día 17 de hospitalización una radiografía de tórax mostró áreas de consolidación en la zona inferior de los pulmones. El cultivo de un cepillado protegido produjo >1000 UFC/ml de *Acinetobacter baumannii*, iniciándose la terapia con imipenem y amikacina. El día 23 de hospitalización se detectó una bacteriemia por *Enterococcus faecalis*. Una CT abdominal no reveló anomalías. Se añadió ampicilina y se suspendió la amikacina. El paciente se estabilizó y la hemofiltración continúa y los agentes vasopresores fueron suspendidos los días 38 y 42, respectivamente. La retirada del ventilador fue difícil debido a la inconsciencia del paciente. Las muestras para el cultivo de orina se obtuvieron dos veces por semana, pero todos los cultivos fueron negativos hasta el día 82 de hospitalización, donde creció *Pseudomonas aeruginosa*, iniciándose terapia con ciprofloxacino. El día 88 de hospitalización se desarrollaron fiebre e hipotensión que requirieron expansión de líquidos y altas dosis de agentes vasopresores. Un hemocultivo fue negativo, pero se aisló *C. albicans* en orina (Figura 1). El día 97 de hospitalización la temperatura se elevó a 40 °C y se desarrolló un shock. Se hizo necesaria la administración de máximas dosis de agentes vasopresores y se reinstauró la hemofiltración continua. En los hemocultivos obtenidos el día 97 de hospitalización, así como los del día 105 y 108 creció *C. albicans*. Los catéteres intravenosos se cambiaron y se inició terapia con fluconazol intravenoso durante cuatro semanas a una dosis de 400 mg/día. Una ecografía cardíaca transtorácica no reveló endocarditis. A medida que el estado del paciente se hizo más estable se suspendieron la dopamina y la dobutamina. El paciente fue trasladado a una habitación del hospital ya que su temperatura no sobrepasaba los 38 °C.

Las muestras séricas se obtuvieron al menos dos veces por semana y siempre que se obtuvo un hemocultivo desde la segunda semana de hospitalización hasta el alta de la UCI. Los anticuerpos contra CAB y CAGT se detectaron como se ha descrito previamente [14,17]. El paciente mostró títulos altos de anticuerpos contra CAB desde la primera muestra (1/1280) y experimentó un incremento moderado al documentarse la candidemia (1/5120 a 1/20480) (Figura 1). Por otra parte, los anticuerpos contra el CAGT no se detectaron durante el primer mes, cuando se desarrollaron la neumonía bacteriana y la bacteriemia. A lo largo del segundo mes de hospitalización se detectaron títulos bajos de anticuerpos contra el CAGT (1/20 a 1/80) y se detectó un incremento en los títulos de anticuerpos contra el CAGT (1/160) cuando se documentó el primer episodio febril, hipotensión y funguria por *C. albicans*. Los títulos de anticuerpos contra el CAGT permanecieron altos cuando se documentaron nuevos episodios de fiebre, hipotensión y candidemia.

**Paciente 2.** Una mujer de 24 años con enfermedad de Crohn fue admitida en el hospital para someterse a cirugía tras episodios recurrentes de diarrea durante el último año. Tras una colectomía y anastomosis ileorectal, se administraron metronidazol y gentamicina. El día 13 de hospitalización se desarrolló fiebre y se instauró terapia con piperacilina-tazobactam. La fiebre continuó los días siguientes y se desarrolló una disnea progresiva, siendo admitida en la UCI el día 21 de hospitalización, donde la paciente fue intubada debido a un fallo respiratorio. Las radiografías de tórax mostraron opacidades alveolares difusas bilaterales. Se desarrolló una hipotensión grave que necesitó dopamina y norepinefrina. Se tomaron muestras de sangre, orina y aspirado bronquial y se inició un tratamiento empírico con vancomicina, imipenem y amikacina. La temperatura aumentó a 40 °C durante los seis días siguientes y se realizó una laparotomía con ileostomía permanente. En los hemocultivos obtenidos durante la admisión en la UCI y los obtenidos seis días antes creció *C. albicans* (Figura 2). Se trató con anfotericina B desde el día 32 hasta el 61 de hospitalización, completando una dosis acumulativa de 1,3 g. La fiebre no descendió de 38 °C hasta 12 días después de iniciarse la terapia antifúngica. La paciente permaneció en la UCI durante tres meses debido a la polineuropatía del paciente crítico. Una bacteriemia por *A. baumannii* el día 75 de hospitalización se trató con imipenem y amikacina. La paciente fue trasladada a una habitación del hospital tras una larga estancia (86 días) en la UCI.

Las muestra séricas se obtuvieron desde la admisión en la UCI hasta el alta. La primera muestra mostró títulos altos de anticuerpos contra CAB y CAGT (Figura 2). Aunque los anticuerpos contra las CAB permanecieron altos tras la terapia antifúngica, los anticuerpos contra el CAGT disminuyeron progresivamente y no se detectaron cuatro semanas después de que se inició la terapia antifúngica con anfotericina B.

## Discusión

Los pacientes admitidos en las UCIs tienen un riesgo alto de adquirir infecciones nosocomiales [4]. Las infecciones graves por *Candida* pueden presentarse como sepsis generalizada en pacientes críticos y puede ser indistinguible de la sepsis por bacterias gramnegativas o grampositivas [8]. Para que el tratamiento tenga éxito, debe de instaurarse lo antes posible, y en ocasiones, empíricamente. El establecimiento del diagnóstico de la candidiasis invasora es difícil porque el grado con el que la candidemia detecta la candidiasis invasora permanece limitado [10]. Como resultado de esto, se han desarrollado nuevas técnicas diagnósticas. Aunque la utilidad clínica de los anticuerpos en la candidiasis invasora ha sido controvertida, la detección de anticuerpos contra el CAGT puede ser un buen marcador de la infección sistémica por *Candida* [8,9].

Los anticuerpos contra el CAGT se inducen contra antígenos de tipo I y II, que están expresados en la superficie de la pared celular del micelio [16-18]. Ya que la conversión levadura-a-micelio ocurre durante la invasión tisular [14,20], los anticuerpos producidos contra antígenos expresados solamente en la fase micelial podrían ser útiles en el diagnóstico de la candidiasis invasora [6]. La detección de anticuerpos contra el CAGT puede ser útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la terapia de los pacientes con candidiasis invasora. El paciente 1 es un ejemplo de su utilidad diagnóstica. En este paciente, los anticuerpos contra el CAGT no se detectaron

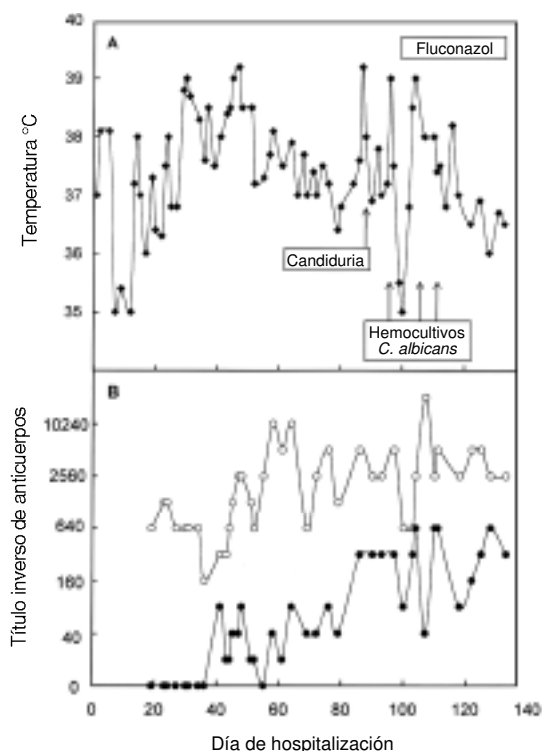


Figura 1. A: Principales datos clínicos y microbiológicos del paciente 1. B: Cinética de anticuerpos contra el CAGT (●) y las CAB (○).

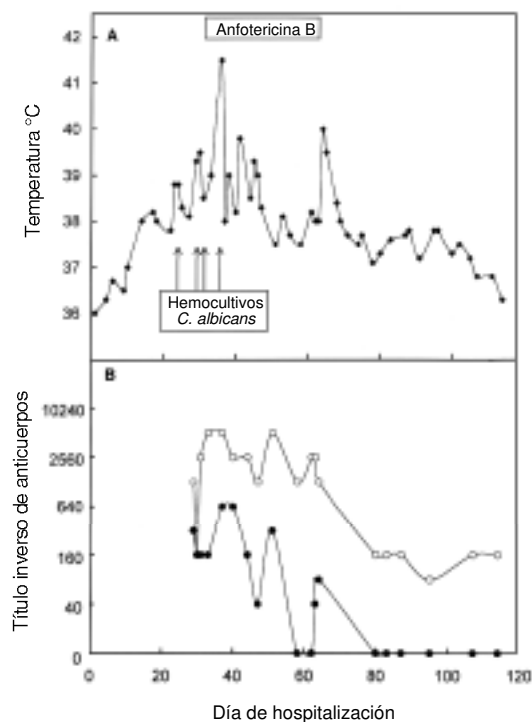


Figura 2. A: Principales datos clínicos y microbiológicos del paciente 2. B: Cinética de anticuerpos contra el CAGT (●) y las CAB (○).

durante el primer mes de hospitalización. Durante el segundo mes se detectaron títulos bajos de anticuerpos contra el CAGT, pero se detectaron títulos de 1/160 el día 88 de hospitalización, cuando el paciente tuvo un episodio de fiebre e hipotensión con hemocultivos negativos. Los anticuerpos contra el CAGT permanecieron a títulos  $\geq 1/160$  cuando aparecieron nuevos episodios de candidemia.

A diferencia de la candidemia que se origina de un foco intravascular, los episodios de candidemia asociada a candiduria pueden ser de bajo grado y de corta duración, y por tanto, no es infrecuente obtener hemocultivos negativos [1,25]. Particularmente interesante fue la detección de anticuerpos contra el CAGT a títulos 1/160 nueve días antes que *C. albicans* se aislase en el hemocultivo, sugiriendo que la candidiasis invasora estuviera presente cuando ocurrió el episodio de fiebre con candiduria y hemocultivo negativo.

La paciente 2 es un ejemplo del papel de la detección seriada de anticuerpos contra el CAGT para monitorizar la eficacia de la terapia antifúngica en la candidiasis invasora. En esta paciente, los títulos de anticuerpos contra el CAGT disminuyeron con la terapia con anfotericina B y finalmente desaparecieron, cuatro semanas después de comenzar la terapia antifúngica. Estos resultados están de acuerdo con observaciones previas de nuestro grupo y confirman que la monitorización de los títulos de anticuerpos contra el CAGT pueden ser útiles para evaluar la respuesta a la terapia fúngica [8,23].

En contraste con la detección de anticuerpos contra el CAGT, los anticuerpos contra las CAB, que son fundamentalmente anticuerpos anti-manano, se encuentran en la mayoría de los suero humanos, y por tanto, son menos úti-

les para realizar un diagnóstico de la candidiasis invasora [10,24]. Como se muestra en el paciente 1, los anticuerpos contra las CAB se detectaron desde la primera muestra sérica, con títulos de 1/1280, y permanecieron a títulos altos a lo largo de los dos primeros meses, cuando ocurrieron varias infecciones bacterianas pero no fúngicas. Aunque se observó un pequeño aumento en el título cuando *C. albicans* se aisló en el hemocultivo, es difícil establecer un punto de corte para discriminar los pacientes con candidiasis invasora de aquellos sin candidiasis, ya que los pacientes sin candidiasis invasora pueden tener títulos altos de anticuerpos contra las CAB. Por otra parte, aunque la terapia antifúngica se asoció con un descenso progresivo en los títulos de anticuerpos, como se observa en la paciente 2, los anticuerpos contra las CAB permanecieron a títulos 1/160 tres meses después de que comenzase la terapia con anfotericina B.

En conclusión, los casos presentados en este artículo proporcionan evidencia de la utilidad de la detección de anticuerpos contra el CAGT en el diagnóstico y monitorización terapéutica de la candidiasis invasora en pacientes de cuidados intensivos. Aunque un título  $\geq 1/160$  es altamente sugestivo de infección invasora por *C. albicans*, se puede obtener mucha información de la detección seriada de anticuerpos contra el CAGT en pacientes con riesgo de desarrollar una candidiasis invasora.

## Bibliografía

1. Ang BSP, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR. Candidemia from a urinary tract source: Microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 662-666.
2. Bougnoux M, Dupont C, Mateo J, Saulnier P, Falvre V, Payen D, Nicolas Chanoine M. Serum is more suitable than whole blood for diagnosis of systemic candidiasis by nested PCR. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 925-930.
3. Christensson B, Wiebw T, Pehrson C, Larsson L. Diagnosis of invasive candidiasis in neutropenic children with cancer by determination of D-arabinitol/L-arabinitol ratios in urine. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 636-640.
4. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, Kollisch NR, Barry MA, Heeren TC, McCabe WR. Nosocomial infections and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1161-1168.
5. de Repentigny L. Serodiagnosis of candidiasis, aspergillosis, and cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Suppl. 1): S11-S22.
6. de Repentigny L, Reiss E. Current trends in immunodiagnosis of candidiasis and aspergillosis. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 301-312.
7. Franklin C, Metry M. Life-threatening *Candida* infections in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 1992; 7: 127-137.
8. García Ruiz JC, Arilla MC, Regúlez P, Quindós G, Alvarez A, Pontón J. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3284-3287.
9. Greenfield RA, Bussey MJ, Stephens JL, Jones JM. Serial enzyme-linked immunosorbent assays for antibody to *Candida* antigens during induction chemotherapy for acute leukemia. *J Infect Dis* 1983; 148: 275-283.
10. Jones JM. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 32-45.
11. Meckstroth KL, Reiss E, Keller JW, Kaufman L. Detection of antibodies and antigenemia in leukemic patients with candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Infect Dis* 1981; 144: 24-32.
12. Morace G, Sanguinetti M, Posteraro M, Lo Cascio G, Fadda G. Identification of various medically important *Candida* species in clinical specimens using PCR-restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 667-672.
13. Obayashi T, Kawai T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Shimada K, Iwasaki H, Teshima H, Kohno S, Horiuchi A, Ito A, Yamaguchi H. Plasma 1,3- $\beta$ -D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995; 345: 17-20.
14. Odds FC. *Candida* and candidosis. London, Balliere Tindal, 1988.
15. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-1601.
16. Pontón J, Jones JM. Analysis of cell wall extracts of *Candida albicans* by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis and Western blot techniques. *Infect Immun* 1986; 53: 565-572.
17. Pontón J, Jones JM. Identification of two germ-tube-specific cell wall antigens of *Candida albicans*. *Infect Immun* 1986; 54: 864-868.
18. Pontón J, Marot-Lebland A, Ezkurra PA, Barturen B, Robert R, Senet JM. Characterization of *Candida albicans* cell wall antigens with monoclonal antibodies. *Infect Immun* 1993; 61: 4842-4847.
19. Pontón J, Quindós G, Arilla MC, Mackenzie WR. Simplified adsorption method for detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 217-219.
20. Poulain D, Hopwood V, Vernes A. Antigenic variability of *Candida albicans*. *Crit Rev Microbiol* 1985; 12: 223-270.
21. Quindós G, Pontón J, Cisterna R. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tube in the diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 142-146.
22. Quindós G, Pontón J, Cisterna R, Mackenzie DWR. Value of detection of antibodies to *Candida albicans* germ tube in the diagnosis of systemic candidosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 178-183.
23. Quindós G, Rowe IF, Higgins CS, Pontón J, Cisterna R, Mackenzie DWR. Candidal infection of bone: assessment of serologic tests in diagnosis and management. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990; 13: 297-302.
24. Sundstrom PM, Kenny GE. Characterization of antigens specific to the surface of germ tubes of *Candida albicans* by immunofluorescence. *Infect Immun* 1984; 43: 850-855.
25. Telenti A, Steckelberg J, Stockman L, Edson R, Roberts G. Quantitative blood cultures in candidemia. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 1120-1123.
26. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, el-Ebiary M, Haber J, Hiramatsu Y, Nitenberg G, Nyström 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; 24: 206-216.
27. Walsh TJ, Hathorn JW, Sobel JD, Merz WG, Sanchez V, Maret SM, Buckley HR, Pfaller MA, Schaufele R, Sliva C, Navarro E, Lecciones J, Chandrasekar P, Lee J, Pizzo PA. Detection of circulating *Candida* enolase by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1026-1031.
28. Walsh TJ, Chanock SJ. Diagnosis of invasive fungal infections: advances in nonculture systems. In: Remington JS, Swartz MN (Eds.) *Current clinical topics in infectious diseases*. Malden, Blackwell Science, Inc., 1998: 101-153.