

Original

Candidiasis peritoneal: prevalencia y factores de riesgo

María José Hernández*, Josep Balaguer, Rocío Armero, Joana Baldó, Lorena Gómez y Cristina Solaz

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de marzo de 2012

Aceptado el 31 de octubre de 2012

On-line el 19 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Candidiasis peritoneal

Líquido peritoneal

Candidiasis invasiva

R E S U M E N

Antecedentes: La obtención de un cultivo positivo de líquido peritoneal para *Candida* en pacientes con clínica asociada permite establecer el diagnóstico de candidiasis peritoneal (CP), etiología relacionada con mal pronóstico. Es importante conocer sus factores de riesgo y así comenzar un tratamiento empírico precoz. Los pacientes que reciben tratamiento antibiótico prolongado, la infección nosocomial, el género femenino, la afectación del tracto gastrointestinal superior (TGIS) y la existencia de fallo cardiovascular intraoperatorio (FCVI) son los factores de riesgo que se han relacionado con dicha peritonitis.

Objetivos: El objetivo principal fue conocer la prevalencia de CP en nuestro hospital y, como objetivos secundarios, relacionar los posibles factores de riesgo asociados.

Métodos: Se recoge una muestra de 74 pacientes con diagnóstico de peritonitis, de manera consecutiva, entre 2007 y 2010. Durante el acto quirúrgico se aspira líquido peritoneal libre y se procede a su cultivo.

Resultados: La prevalencia de CP obtenida en nuestro hospital es del 17,6%, de la cual el 46,15% de los casos corresponden a *Candida albicans*. Podemos considerar factores de riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad la afectación del TGIS y la aparición de FCVI. La edad, el sexo, la infección nosocomial y el tratamiento antibiótico previo no parecen considerarse factores de riesgo para la misma.

Conclusiones: La prevalencia de CP es del 17,6%. Los factores de riesgo que predispondrían son la afectación del TGIS como origen de la peritonitis y el FCVI durante el acto quirúrgico.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Candida peritonitis: Prevalence and risk factors

A B S T R A C T

Background: A peritoneal fluid with a positive culture for *Candida* in patients with associated clinical symptoms enables peritoneal candidiasis (PC) to be diagnosed. This etiology is related to a poor prognosis, thus, it is important to know all the risk factors and to start early an empirical treatment. The risk factors associated with this kind of peritonitis are to receive prolonged antibiotic treatment, nosocomial infection, female gender, involvement of the upper gastro-intestinal (UGI) tract, and the occurrence of an intraoperative cardiovascular failure (CVF).

Aims: The principal aim was to determine the prevalence of PC in our hospital, and the secondary aims to determine the associated risk factors.

Methods: We obtained samples from 74 patients diagnosed with peritonitis, consecutively from 2007 to 2010. Cultures were performed with the free peritoneal fluid aspirated during surgery.

Results: The prevalence of PC obtained in our hospital was 17.6%, from which 46.15% corresponded to *Candida albicans*. The involvement of the UGI tract and the onset of CVF can be considered risk factors for the development of this pathology. Age, gender, nosocomial infection and previous antibiotic treatment were not related to this pathology.

Conclusions: Our prevalence of PC is 17.6%. The risk factors that could predispose are the involvement of the UGI tract as the cause of peritonitis, and CVF during surgical procedure.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Peritoneal candidiasis

Peritoneal fluid

Invasive candidiasis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mj.herca@hotmail.com (M.J. Hernández).

La candidiasis invasiva (CI) constituye en la actualidad un problema importante en las Unidades de Críticos^{1,7,14,16}, además de abarcar una amplia variedad de presentaciones clínicas. Se ha producido un cambio epidemiológico en esta entidad, pues si bien la

infección por *Candida albicans* sigue siendo la más comúnmente identificada, cada vez se aísla con mayor frecuencia otras especies del género^{1,7}.

La candidiasis invasiva tiene un coste muy elevado tanto por la reducción de la esperanza de vida de los pacientes como por su impacto económico^{11,12}. Se le atribuye una mortalidad del 46-56%¹ y un coste medio por episodio de aproximadamente 40.000 euros^{13,16}, de ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz¹⁸.

El diagnóstico certero de CI es dificultoso. Se puede llegar a él por parámetros clínicos o de laboratorio². En algunas ocasiones el crecimiento de levaduras en cultivo no es indicativo de infección y estamos ante una simple colonización. De ahí la importancia de valorar la clínica de cada paciente^{5,10,19}.

Sin embargo, cuando se aísla *Candida* en una muestra peritoneal obtenida por medio de laparotomía o punción percutánea en pacientes con clínica asociada, podemos establecer el diagnóstico de peritonitis por *Candida*^{5,7}.

El 17% de los pacientes diagnosticados de candidemia presentan como foco inicial el peritoneo⁹. De estos, el 24% son diagnosticados de perforación gastrointestinal y el 11% de pancreatitis grave^{4,8,15}.

C. albicans es la especie más frecuentemente aislada como causa de PC (58%), seguida de *Candida glabrata* (20%), *Candida krusei* (8%), *Candida kefyr* (5%), *Candida parapsilosis* (3%), *Candida tropicalis* (3%), *Candida ciferrii* (2%) y *Candida lusitanae* (1%)^{4,14}.

Realizamos un estudio prospectivo, observacional, cuyo objetivo principal es conocer la prevalencia de *Candida* spp. en líquido peritoneal de los pacientes diagnosticados de peritonitis en nuestro medio hospitalario. El objetivo secundario es hallar posibles factores de riesgo de peritonitis por *Candida* en este tipo de pacientes.

Material y métodos

La población está constituida por todos los pacientes adultos sometidos a laparotomía con carácter urgente por presentar cuadro clínico compatible con peritonitis entre julio de 2007 y julio de 2010. Se excluyó a los menores de 18 años y a aquellos pacientes con diagnóstico de peritonitis primaria.

La obtención de la muestra se realiza de manera consensuada con el Servicio de Microbiología del hospital: durante la laparotomía se recoge una muestra de 10 cc de líquido peritoneal, en condiciones de máxima asepsia, inmediatamente después de la apertura de la cavidad abdominal.

Para aumentar la sensibilidad diagnóstica se inoculan, en el mismo lugar de obtención, 5 cc del líquido peritoneal en frascos de hemocultivo: 2,5 cc en frasco aerobio y 2,5 cc en anaerobio, con el objeto de realizar cultivo de larga incubación (BacT/ALERT® FA/FN, bioMérieux), mientras que los 5 mL restantes se introducen en un tubo estéril para su procesamiento.

Las muestras se remiten al Departamento de Microbiología de manera inmediata para realizar tinciones de Gram y de azul de metileno del sedimento obtenido tras la centrifugación del líquido peritoneal, mientras que los frascos aerobio y anaerobio de hemocultivo se incuban inmediatamente tras su recepción en un sistema automatizado de lectura continua (BacT/ALERT® 3D, bioMérieux) durante un periodo máximo de 10 días.

Se realiza una tinción de Gram de lo obtenido en los frascos con crecimiento para confirmar la presencia de flora bacteriana o fúngica y posteriormente se procede a un subcultivo en los medios adecuados. Para el aislamiento de hongos levaduriformes se utiliza un medio de Sabouraud-cloranfenicol y medio cromogénico (agar CAN2®, bioMérieux). Los aislamientos obtenidos se identifican mediante el sistema automatizado Vitek® 2 (bioMérieux) o semiautomatizado de tiras API (API 20C AUX®, bioMérieux).

Al tratarse el líquido peritoneal de un fluido estéril, cualquier cuantificación de levaduras implica un resultado positivo.

El objetivo principal de nuestro estudio es averiguar la frecuencia de aparición de especies de *Candida* en el líquido peritoneal.

Las otras variables de estudio son aquellas que pudieran constituir factores de riesgo para la aparición de candidiasis peritoneal (CP). Como posibles factores de riesgo consideramos aquellos de los que existe información en la literatura^{3,6}: edad, sexo, peritonitis originada en lesión del tracto gastrointestinal superior (TGIS) utilizando como límite el ángulo de Treitz, fallo cardiovascular intraoperatorio (FCVI), considerado como la presencia de frecuencia cardíaca < 54 lpm o presión arterial sistólica < 60 mmHg o presencia de taquicardia o fibrilación ventricular o pH < 7,27 con PaCO₂ < 49 mmHg, y la administración de antibióticos en las 24 h previas a la independientes hemos utilizado la prueba líquido peritoneal (ATB previa). También consideramos desde un punto de vista clínico-práctico que el origen de la infección, *comunitario* o *nosocomial*, podría ser un factor que influyera en la presencia o no de CP.

Análisis estadístico

Los datos son presentados en forma de valores absolutos y proporciones en el caso de las variables binarias, o en forma de media y desviación estándar en el caso de las variables continuas. Para facilitar el análisis, hemos transformado en binaria la variable edad distribuyendo a los pacientes en 2 grupos: los de edad igual o mayor de 65 años (grupo edad > 65 años) y los de edad inferior a 65 años (grupo edad < 65 años). Para el análisis inicial de la posible asociación entre la variable respuesta y cada una de las variables independientes hemos utilizado la prueba Chi-cuadrado. Las variables que dan un valor de Chi-cuadrado significativo son seleccionadas para ser sometidas a un análisis de regresión logística (RL), empleando una técnica por pasos hacia atrás para identificar las variables predictoras significativas. Inicialmente hemos incluido en el modelo todas las variables a estudio, tanto las que mostraron significación estadística en el análisis univariante inicial como las que no, con objeto de comprobar el posible efecto de confusión o modificador de efecto de las que no eran significativas. Las variables han sido progresivamente excluidas del modelo en los diferentes pasos, permaneciendo finalmente en el mismo las que mostraron una *odds ratio* (OR) significativa y, además, aquellas cuya presencia en la ecuación daban lugar a una modificación de la OR de las variables significativas. Por último, presentamos las variables independientes que muestran carácter predictivo mediante las OR con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%.

Se realiza la prueba de la razón de verosimilitud del modelo y se evalúa su poder de clasificación comprobando su capacidad para distinguir los sujetos que presentan la variable respuesta y los que no al comparar las predicciones con la muestra estudiada.

Consideramos que un valor alcanza significación estadística cuando el valor de «p» es inferior a 0,05.

Los cálculos han sido realizados con el programa XLSTAT-Pro® 2010 (Addinsoft).

Resultados

Durante el periodo de estudio, hemos analizado un total de 74 pacientes sometidos a laparotomía con diagnóstico de peritonitis. De ellos, un total de 13 (17,6%) presentaron CP de acuerdo con los criterios establecidos previamente ante el diagnóstico de la misma.

De todas las especies de *Candida* spp recuperadas, el 46,15% de los aislamientos correspondieron a *C. albicans*, el 15,38% a *C. krusei*, el 15,38% a *C. tropicalis*, el 7,69% a *C. lusitanae*, el 7,69% a *C. dubliniensis* y otro 7,69% a *C. parapsilosis* (fig. 1).

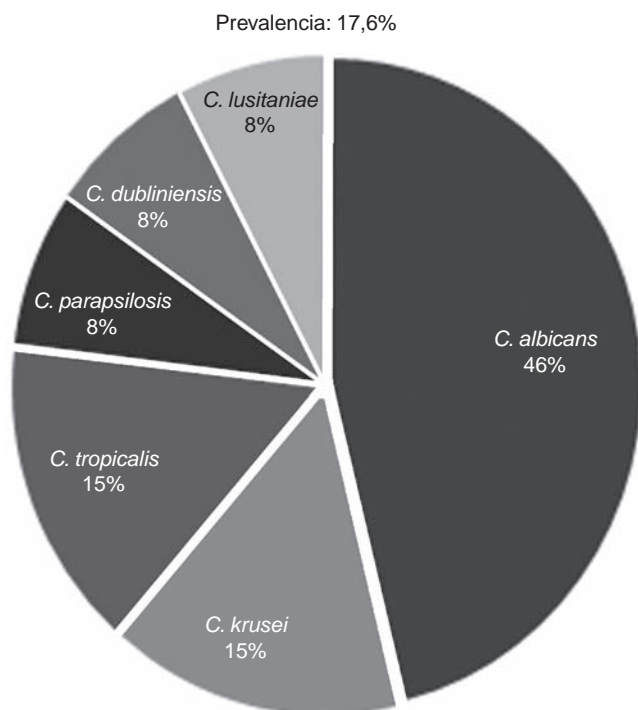


Figura 1. Prevalencia de candidiasis peritoneal.

En la tabla 1 aparece la distribución de las variables sometidas a estudio, desagregadas según exista o no CP.

En las comparaciones bivariantes realizadas entre la variable respuesta (la aparición o no de CP) y cada una de las variables independientes (los posibles factores de riesgo analizados) sometidas inicialmente a estudio, únicamente la afectación TGIS y la presencia de FCVI muestran relación estadísticamente significativa (tabla 2).

Los resultados de la RL se presentan en la tabla 3, en la que aparecen las OR con sus IC para cada una de las 2 variables independientes incluidas en el análisis.

Dichas OR reflejan que los pacientes con lesión en TGIS tendrán CP 6,554 veces más que aquellos en los que no exista dicha lesión. En el caso del FCVI, 5,827 veces más que los que no lo sufran.

La prueba de la razón de verosimilitud realizada indica que el modelo estimado es significativo (Chi-cuadrado = 12,869; df = 2; p = 0,002) es decir, que el conjunto de términos incluidos en el modelo (TGIS y FCVI) es predictivo de la respuesta (CP).

El porcentaje de clasificaciones correctas realizado por el modelo es globalmente del 83,78%, con una especificidad del 95,08% (el modelo clasifica correctamente a 58 de los 61 pacientes que no tienen CP) y una sensibilidad del 30,77% (el modelo clasifica correctamente a 4 de los 13 pacientes que sí tienen CP).

Tabla 1
Características de los pacientes

	CP sí	CP no	Total
n	13 (17,6%)	61 (82,4%)	74
Edad > 65 años	8	27	35 (47,3%)
Edad < 65 años	5	34	39 (52,7%)
Hombres	8	33	41 (55,4%)
Mujeres	5	28	33 (44,6%)
TGIS	6	8	14 (18,9%)
Infección nosocomial	4	10	14 (18,9%)
FCVI	10	24	34 (45,9%)
ATB previa	10	33	43 (58,1%)

ATB: antibioterapia; CP: candidiasis peritoneal; FCVI: fallo cardiovascular intraoperatorio; TGIS: tracto gastrointestinal superior.

Aunque la prueba de la razón de verosimilitud es significativa, lo que nos indica que el modelo en principio es predictivo, la validez predictiva del mismo queda cuestionada por el hecho de su escasa capacidad para clasificar correctamente a los pacientes con CP (sensibilidad muy baja: 30,77%), ya que con independencia del porcentaje de clasificación global, se considera que el poder clasificatorio de un modelo solo es aceptable si la especificidad y la sensibilidad superan el 75%.

Discusión

El resultado principal de nuestro estudio muestra una prevalencia de CP semejante a la de otras series publicadas¹⁴, aunque ligeramente superior a la publicada por Dupont et al.⁶ (un 17,6% frente a un 12%). Este aumento puede ser debido al manejo de las muestras quirúrgicas, ya que la correcta obtención, transporte y procesamiento de estas son cruciales para obtener una información que puede ser fundamental para el diagnóstico. En este sentido, un problema habitual es el retraso en el traslado de las muestras al laboratorio de Microbiología, demorándose hasta la finalización de la cirugía, o incluso más. En los estudios micológicos de CP es recomendable realizar el transporte en las primeras 2 h².

Además, es importante realizar la recogida del líquido tanto en frascos de hemocultivo como en tubo estéril ya que, de esta manera, se obtiene una mejor sensibilidad frente a los métodos microbiológicos habituales de procesamiento de este tipo de muestras, al aumentar el volumen procesado de la misma y, por tanto, la carga microbiana, y disminuir el tiempo de incubación del cultivo al utilizarse sistemas automatizados de lectura continua de frascos².

También encontramos que, aunque *C. albicans* continúa siendo la especie más frecuentemente aislada en el líquido peritoneal, existe un aumento considerable de otras especies de *Candida*, circunstancia que debe ser tenida en cuenta al elegir un tratamiento empírico.

Llama la atención la ausencia de *C. glabrata* en nuestros resultados al compararlos con los de otras publicaciones recientes, desenlace que podría deberse a no haber administrado en ningún caso tratamiento previo con fluconazol.

Otros resultados interesantes son la obtención de las mismas prevalencias para especies como *C. lusitanae*, *C. dubliniensis* y *C. parapsilosis*, y el aumento de la prevalencia de *C. krusei* respecto a otras series, a pesar de que, como ya hemos indicado, ninguno

Tabla 2
Comparación de las variables a estudio

	CP sí	CP no	Chi-cuadrado, 1 df	Valor de p
<i>Edad</i>				
> 65	8	27	1,283	0,257
< 65	5	34		
<i>Sexo</i>			0,24	0,624
Hombres	8	33		
Mujeres	5	28		
<i>TGIS</i>			7,626	0,006
Sí	6	8		
No	7	53		
<i>Infección nosocomial</i>			1,444	0,23
Sí	4	10		
No	9	51		
<i>FCVI</i>			6,093	0,014
Sí	10	24		
No	3	37		
<i>ATB previa</i>			2,293	0,13
Sí	10	33		
No	3	28		

ATB: antibioterapia; CP: candidiasis peritoneal; df: grados de libertad; FCVI: fallo cardiovascular intraoperatorio; TGIS: tracto gastrointestinal superior.

Tabla 3
Parámetros de regresión logística para las variables incluidas en el modelo

	Valor	Desviación estándar	Chi-cuadrado Wald	Valor de p	Odds ratio (IC)
Intersección	-3,106	0,715	18,892	<0,0001	
TGIS	1,878	0,738	6,477	0,011	6,544 (1,540 a 27,804)
FCVI	1,762	0,759	5,395	0,02	5,827 (1,317 a 25,783)

FCVI: fallo cardiovascular intraoperatorio; IC: intervalo de confianza; TGIS: tracto gastrointestinal superior.

de los pacientes incluidos fue tratado previamente con un azol, ni siquiera los pacientes ingresados con infección nosocomial¹⁴.

De acuerdo con las recomendaciones de la Infectious Disease Society of America y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica para el tratamiento de la CI en pacientes no neutropénicos, este se debe iniciar de forma precoz. El fluconazol se recomienda para pacientes con enfermedad menos crítica, que no hayan sido tratados recientemente con azoles. Si se trata de una sepsis grave o ya ha recibido tratamiento previo con un azol, se iniciará el tratamiento con una candina^{1,17}. Aun así, recalamos que ninguno de nuestros pacientes fue tratado con un azol previamente a la toma de la muestra de líquido peritoneal.

De los diferentes factores de riesgo estudiados, la existencia de afectación del TGIS o el FCVI puede predisponer a la aparición de CP. Las OR indican que los pacientes con afectación del TGIS desarrollarán CP 6,544 veces más que aquellos en los que no exista dicha lesión, y en el caso del FCVI, 5,827 veces más.

No constituyen factores de riesgo, en nuestro estudio, el sexo femenino, el origen de la infección, nosocomial o comunitaria, y el tratamiento ATB previo.

Estos resultados son los obtenidos en nuestra Unidad. En cualquier caso, debido al pequeño tamaño muestral, es conveniente tomar los resultados con cautela, hasta que se realice un estudio con una «n» mayor que los verifique.

Con todo lo expuesto, concluimos que la prevalencia de CP en los pacientes diagnosticados de peritonitis en nuestro estudio es del 17,6%, y constituyen factores de riesgo para desarrollar dicha patología, la afectación del TGIS como origen de la peritonitis y FCVI durante el acto quirúrgico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:345–61.
- Ayats J, Martín E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García J, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:39, e1-15.
- Barthlen W, Bartels H, Busch R, Siewert JR. Prognostic factors in diffuse peritonitis. *Langenbecks Arch Chir.* 1992;377:89–93.
- Bayer AS, Blumenkrantz MJ, Montgomerie JZ, Galpin JE, Coburn JW, Guze LB. Candida peritonitis. Report of 22 cases and review of the English literature. *Am J Med.* 1976;61:832–40.
- Blot SI, Vanderwoude KH, de Waele JJ. Candida peritonitis. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:195–9.
- Dupont H, Bourichon A, Paugam C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predictive in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med.* 2003;31:752–6.
- Garnacho J, León C. Resumen de las recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico: una visión multidisciplinar. *Farm Hosp.* 2005;29:283–9.
- Guirao X, Arias J, Badía JM, García JA, Mensa J, Álvarez F, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22:151–72.
- Hsu FC, Lin PC, Chi CY, Ho MW, Wang JH. Prognostic factors for patients with culture-positive *Candida* infection undergoing abdominal surgery. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009;42:378–84.
- León C, Ruiz S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Diferenciación entre candidiasis invasiva y colonización por *Candida*: "Candida score". *REMI.* 2009;9:1364.
- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med.* 2009;37:1612–8.
- Magill SS, Swoboda SM, Shields CE, Colantuoni EA, Fothergill AW, Merz WG, et al. The epidemiology of *Candida* colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: Follow-up to a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2009;249:657–65.
- Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med.* 2006;34:646–52.
- Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O, AmarCand study group. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1061–7.
- Nolla J, Sitges A, León C, Martínez J, León MA, Ibáñez P, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: Analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med.* 1997;23:23–30.
- Ostrosky-Zeichner L, Pappas P. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34:857–63.
- Pappas P, Kauffman C, Andes D, Benjamin D, Calandra T, Edwards J, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–35.
- Tactic M, Stanic D, Draskovic B, Komarcevic A, Gajdobranski D. Role and importance of fungal infections in intensive care units. *Med Pregl.* 2003;56:537–41.
- Zaragoza R, Pemán J, Salavert M. ¿Implica el aislamiento de *Candida* spp. en muestras intraabdominales de pacientes críticos la necesidad de tratamiento antifúngico? *Rev Iberoam Micol.* 2008;25:203–7.