



La candidemia en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Estudio retrospectivo de nueve casos

Pere Saballs¹, Josep M^a Torres-Rodríguez², Margarita Salvadó³, Pilar Sales¹, Juan Luis Gimeno-Bayón¹, Hernando Knobel¹, Jose Luis López Colomé¹, Carmen Serrano¹ y Ludvik Drobnic¹

¹Hospital del Mar, Servei de Medicina Interna/Infeccioses; ²Institut Municipal d'Investigació Mèdica; ³Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona, España

Resumen

Las candidemias han aumentado su prevalencia en la última década invocándose múltiples factores predisponentes como la adicción a drogas por vía parenteral en el caso del síndrome de la heroína marrón, la neutropenia, antibioticoterapia prolongada y la inmunosupresión. En el sida las publicaciones sobre candidemias son escasas y la incidencia aproximada es de una candidemia cada 120 pacientes. En este artículo se describen las características de nueve casos de candidemia, siete en hombres y dos en mujeres, en una serie de 1.076 pacientes infectados por el VIH asistidos en el Hospital del Mar de Barcelona.

Todas las candidemias se produjeron en enfermos con fiebre, mal estado general, otras infecciones severas asociadas, hemocultivos positivos para otros microorganismos, hipoalbuminemia y leucopenia, con cifras inferiores a 30 CD4/mm³. Todos los pacientes eran portadores de catéteres venosos y dos de ellos de prótesis tipo port-A-cath. A pesar del tratamiento antifúngico por vía intravenosa con anfotericina B, cinco de los nueve pacientes con candidemia fallecieron; en dos casos la causa de muerte fue directamente relacionada con la infección fúngica.

Palabras clave

Sida, Candidemia, Infección por catéter, Bacteriemia, Mortalidad, *Candida sp*

Candidemia in AIDS. A retrospective study of nine cases

Summary

Prevalence of candidemia has increased during the last decade, numerous predisposing factors are invoked, like parenteral drug abuse in the case of brown heroin syndrome, neutropenia, prolonged antibiotic therapeutics and immunosuppression. Only a few articles are published about candidemia. Candidemia in aids patients seems very low; its incidence is estimated approximately one candidemia per 120 patients.

Palabras clave

The characteristics of nine candidemia cases are described in this article, seven cases in men and two in women, from a series of 1076 HIV infected patients attended in the Hospital del Mar of Barcelona. All candidemias took place in patients with fever, poor health condition, other severe associated infections, positive blood cultures for other microorganisms, hipoalbuminemia, leucopenia, and lower than 30 CD4/mm³. All of the patients were provided with venous catheters and two of them with prothesis type port-a-cath. In spite of intravenous anti-fungal treatment with amphotericin B, 5 of the 9 patients died. In two cases, death was directly related to fungal infection.

Key words

AIDS, Candidemia, Catheter infection, Bacteriemia, Mortality rate, *Candida sp*.

Dirección para correspondencia:

Dr. Pere Saballs Radresa
Hospital del Mar,
Passeig Marítim, 25-29,
08003 Barcelona, España
Tel: +34 93 221 1010; Ext 1058; Fax: +34 93 221 0541
E-mail: 12822@imas.imim.es

Aceptado para publicación el 13 de diciembre de 1999

©2000 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain).
1130-1406/99/5.00 Euros

Las infecciones sistémicas por hongos constituyen en la última década un hallazgo constante en las infecciones hospitalarias, siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. La gravedad de los pacientes, el uso de procedimientos invasivos cada vez más frecuentes y la administración de agentes antimicrobianos de amplio espectro, son las principales razones del incremento en la incidencia de estas infecciones [1]. El agente etiológico más común es *Candida spp*. Aunque hay muchas especies de *Candida*, sólo unas pocas son verdaderos patógenos para los humanos, las más importantes incluyen: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis* [2]. En la década de los 1990 las especies distintas de *C. albicans*, especialmente

C. glabrata, emergen como un importante y frecuente patógeno causando fungemia, estos hallazgos tienen una implicación clínica mayor, dado el alto riesgo de complicaciones graves y muerte asociada con estas especies. Este cambio en el patrón de las candidemias podría ser atribuido al aumento de huéspedes inmunodeprimidos, así como al mayor uso de antifúngicos como tratamiento profiláctico o empírico [3].

En los pacientes con sida, pese al avanzado deterioro del estado inmunitario, hay una fagocitosis relativamente conservada que hace que sea infrecuente una invasión por *Candida* spp. a pesar de la elevada frecuencia de las candidiasis mucosas [4]. No obstante, cuando los CD4 descienden por debajo de 100/mm³, el paciente se encuentra neutropénico (<1.000/mm³), o en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) aumenta mucho el riesgo de presentar una fungemia por *Candida* spp. [5]. En los pacientes VIH positivos se ha descrito su asociación con los ADVP, sobre todo en los consumidores de heroína marrón [6], pero las publicaciones sobre las candidemias en el sida son escasas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Durante el período de marzo de 1985 a junio de 1998 y según criterios de los CDC de 1993 [7] se diagnosticaron 1.076 casos de sida en el Hospital del Mar de Barcelona, centro público de 450 camas. Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de las historias clínicas de enfermos que habían presentado hemocultivos positivos para *Candida* spp. La candidemia fue definida como la presencia de al menos un hemocultivo positivo para *Candida* spp. Se identificaron nueve candidemias en estos enfermos. Debido al extenso periodo de tiempo analizado, se utilizaron tres métodos de hemocultivo. Entre 1985 y 1991 se empleó un sistema manual, sembrándose por paciente dos frascos uno con medio líquido de tioglicolato para incubación en anaerobiosis y otro difásico de Ruiz Castañeda (BioMérieux, Francia) que se incubó en aerobiosis. De 1991 a 1996 se utilizó el sistema automatizado Bactec 660 y a partir de 1997 el sistema Bactec 9000 con lectura fluorimétrica, (Becton Dickinson, USA).

Las levaduras aisladas se identificaron utilizando métodos convencionales de estudio micromorfológico (producción de tubos germinativos y clamidosporas para *C. albicans*) sistemas bioquímicos API 20 C hasta 1990 y API 32 C (BioMérieux), a partir de esa fecha. Las bacterias aisladas se identificaron utilizando el sistema automatizado Microscan (Dade-Behring, USA).

De cada paciente se recogieron los siguientes datos: sexo, edad, factores de riesgo, patologías acompañantes, analítica, hemocultivos positivos y microorganismos aislados, presencia de candidiasis en otras localizaciones, tratamiento efectuado, evolución y supervivencia al final del tratamiento.

RESULTADOS

De las nueve historias clínicas revisadas se comprobó que solamente dos habían recibido tratamiento antibiótico en el mes anterior a su ingreso. Uno con ciprofloxacino por síndrome febril sin etiología conocida y en el otro no consta el antibiótico con el que se trató un proceso febril. Nueve pacientes presentaron hemocultivos positivos para *Candida* spp., siete hombres y dos mujeres, con edades comprendidas entre 25 y 37 años. Todos ellos eran portadores de catéteres venosos y dos de ellos de port-A-cath, que tuvieron que ser extraídos. El cultivo de estas prótesis demostró que la especie de *Candida* aislada era la misma del hemocultivo. Tres pacientes presentaban candidiasis oral por *C. albicans* al mismo tiempo, pero ésta no se correlacionaba con la candidemia que fue debida a *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata*. En dos pacientes no consta la existencia de candidiasis oral y en cuatro el diagnóstico fue clínico.

En un paciente se aisló *C. krusei* de una biopsia rectal y *C. albicans* en cultivo de esputo mientras que la candidemia era producida por *C. glabrata*.

Seis pacientes eran ADVP activos, dos exADVP y el restante homosexual. Las enfermedades concomitantes encontradas fueron, tuberculosis, neumonía, toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, meningitis criptocócica meningitis bacteriana, hepatitis crónica y retinitis por citomegalovirus (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes afectados de sida que presentaron hemocultivos positivos para *Candida* sp. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con fluconazol. Durante el episodio de candidemia se trataron con anfotericina B intravenosa.

Paciente /Sexo	Edad	Factor de riesgo	Patología de base	Hemoglobina (g/dl)	Albumina (g/dl)	Neutrófilos/mm ³	CD4/mm ³	Hemocultivos		Catéter venoso	Exitus
								<i>Candida</i>	Otros microorganismos		
1 V	37	ADVP	Hepatitis crónica, Sepsis por <i>E. coli</i>	9	1,8	2140	10	<i>C. albicans</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Si	Si
2 V	32	ADVP	Meningitis, criptocócica	9,8	2,0	2590	20	<i>C. albicans</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Si	Si
3 V	32	ExADVP	Neumonía, Retinitis CMV	7,5	2,5	1925	10	<i>C. tropicalis</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i> , Zigomicete	Si*	Si Port-a-cath
4 M	28	ADVP	TBC diseminada	8,9	2,9	1020	6	<i>C. krusei</i>	No	Si	No
5 V	32	ADVP	LMP, Sde. febril	11,8	2,3	720	30	<i>C. glabrata</i>	No	Si	Si
6 V	25	ADVP	Neumonía, Giardiasis, <i>Campylobacter</i> , CMV	8,6	2,6	2140	10	<i>C. albicans</i>	No	Si	No
7 V	30	HSX	Sde. febril	6,5	2,6	900**	5	<i>C. glabrata</i>	<i>S. epidermidis</i>	Si*	No Port-a-cath
8 M	33	ExADVP	Hepatitis crónica, Meningitis bacteriana	7,2	2,1	720	8	<i>C. albicans</i>	No	Si	No
9 V	35	ADVP	VHC, Toxoplasmosis cerebral	8,6	2,7	950	5	<i>C. albicans</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Si	Si

V: Varón. M: Mujer. ADVP: adicto a drogas por vía parenteral en actividad. HSX: homosexual. CMV: citomegalovirus. TBC: tuberculosis. Sde.: síndrome. LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva. VHC: virus hepatitis C. *La especie aislada fue la misma que en el hemocultivo. **Leucocitos totales. No se dispone de fórmula leucocitaria.

En cuanto a los resultados de laboratorio, se halló un valor medio de 7.75 g/dl de Hb, leucopenia con un valor medio de 2.180 cel/mm³, neutropenia con valores inferiores a 1000 neutrófilos mm³ en tres casos y 2.5 g/dl de albúmina. Los CD4 presentaron un valor medio de 11 cel/mm³.

Los hemocultivos fueron positivos para *C. albicans* (5), *C. glabrata* (2), *C. tropicalis* (1) y *C. krusei* (1). Tres hemocultivos fueron positivos tardíamente detectándose crecimiento de levaduras entre 10 y 15 días después de la siembra. Todos los pacientes fueron tratados con anfotericina B a dosis entre 0,7 – 1,0 mg/kg/24 h. Un paciente recibía tratamiento tópico de su candidiasis oral con nistatina.

Cinco enfermos presentaron simultáneamente hemocultivos positivos para bacterias: *Salmonella typhimurium* y *Enterococcus faecalis* en un caso, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae* en otro caso, *Staphylococcus epidermidis* en dos pacientes y *Mycobacterium kansasii* en otro. Asimismo en dos enfermos se documentaron otros hongos, en un caso *Cryptococcus neoformans* fue aislado del líquido cefalorraquídeo y en otro se visualizaron hifas compatibles con un zigomiceto en biopsia de piel e hígado.

A pesar de instaurarse el tratamiento antifúngico cinco enfermos fallecieron en fase avanzada de sida presentando otras patologías graves y bacteriemias concomitantes. En tres casos la candidemia coadyuvó al exitus. En un caso la candidemia apareció en la fase final con empeoramiento del paciente y en otro, con desenlace rápido no se documentó otro agente que *C. glabrata*.

DISCUSIÓN

En las pasadas dos décadas se ha asistido a un incremento de la patología infecciosa por hongos sobre todo a nivel intrahospitalario. Contribuyen a este hecho múltiples factores, especialmente los avances en las técnicas quimioterápicas inmunosupresoras utilizadas en los pacientes con cáncer, que aumentan el número de enfermos con remisión completa e incrementan su supervivencia, convirtiendo las infecciones fúngicas en verdaderos agentes letales, especialmente en enfermedades hematológicas [8]. El uso de antibióticos de amplio espectro, que ha aumentado de forma espectacular en los últimos 10 años, y la neutropenia, se consideran factores predisponentes de primera importancia. Como resultado de los avances terapéuticos se prolonga la supervivencia de estos pacientes, que son altamente susceptibles a las infecciones oportunistas [9,10].

Las candidemias son consideradas responsables de aumento tanto de la mortalidad como de la morbilidad [11].

En pacientes ADVP se ha documentado la candidemia principalmente durante la epidemia de síndrome de la heroína marrón en la que se usaba jugo de limón como disolvente de la misma. Este cuadro se produjo principalmente en enfermos no inmunodeprimidos, se afectaba toda la economía, piel, articulaciones condroesternales y ojo (endoftalmítis) [12,13]. Las manifestaciones eran consecuencia de una diseminación hematogena en el curso de la candidemia.

Los pacientes con sida constituyen un considerable grupo de enfermos inmunocomprometidos por una severa deficiencia en las células CD4, junto con alteraciones en la función de los linfocitos B, por esta razón son altamente susceptibles a las infecciones por microorganismos como: *Salmonella enteritidis*, en su mayoría de origen extrahospitalario, cocos gram positivos, como *Staphylococcus*

aureus (debido al alto porcentaje de pacientes adictos a drogas por vía parenteral) y *S. epidermidis*, *Cryptococcus neoformans* y micobacterias [13,14].

Aunque en los años anteriores a la introducción de la terapia antiretroviral combinada especialmente con inhibidores de proteasa se observó una tasa muy elevada de infecciones de mucosa oral, esofágica y vaginal por *Candida* spp., no se apreció un incremento de candidiasis invasivas ni candidemias [15]. Para explicar este hecho se ha invocado el mantenimiento de la fagocitosis hasta fases avanzadas de la enfermedad por el VIH y también la presencia de anticuerpos contra el antígeno 47 kD de *C. albicans*, que se ha sugerido que podría actuar como protector de candidemia en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica y sida [16].

En los pacientes afectados de sida controlados en nuestro Hospital, solo se ha documentado la existencia de nueve candidemias. Cuatro de ellos sobrevivieron. En tres se asoció a patología muy severa, y en dos casos la candidemia estuvo directamente relacionada con la muerte. En estos pacientes portadores de catéteres venosos todas las vías deben ser consideradas potencialmente infectadas y deben ser cambiadas y cultivadas; en caso contrario puede prolongarse la fungemia, con fracaso del tratamiento y posibilidad de diseminación visceral [17,18].

Todos los pacientes habían recibido fluconazol oral como tratamiento antifúngico por sus episodios anteriores de candidiasis orofaríngea. Este hecho podría explicar que dos de las especies aisladas, *C. glabrata* y *C. krusei*, pudieran haber sido seleccionadas por su resistencia habitual a los triazoles. La anfotericina B sigue constituyendo la principal indicación terapéutica de la candidemia en enfermos inmunosuprimidos. En los pacientes portadores de port-A-cath el estudio microbiológico del mismo mostró la misma especie de *Candida* que se halló en sangre.

Todos los pacientes tenían como principal factor predisponente ser portadores de catéter venoso y de una prótesis (port-A-cath) en dos casos. Seis pacientes eran ADVP activos. Otros factores importantes fueron CD4 inferiores a 30 cel/mm³, todos presentaron leucopenia y en tres casos neutropenia inferior a 1000 cel/mm³ y una marcada hipoalbuminemia en todos ellos.

Es de destacar que en el 71,4% de los casos se demostró una asociación simultánea de la candidemia con bacteriemias y en un enfermo con una meningitis criptocócica. En otro enfermo la candidemia se asoció a una zigomicosis diseminada, estudiada histopatológicamente.

Aunque *C. albicans* se aisló en cinco de los casos, otras especies también se encontraron con frecuencia, en particular *C. glabrata* en dos pacientes, siendo en uno de ellos el único agente hallado como causa de la muerte (caso 5).

Cinco de nuestros pacientes fallecieron (55,5%), todos ellos se encontraban en fase de severo deterioro inmunológico con una media de CD4 de 16 células por mm³. De los cuatro pacientes que sobrevivieron uno se halla perdido para control. Dos fallecieron a los dos meses en otros centros y el cuarto falleció en nuestro Hospital en el curso de una sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*.

En un estudio se consideran las fungemias por candida no albicans [19] en pacientes VIH con inmunidad disminuida (CD4 entre 108.6 ± 133) y se consideran dos *C. krusei*, dos *C. parasilopsis*, una *C. glabrata* y una *C. tropicalis*. Los autores concluyen que la candidemia es poco frecuente en el sida y que las candidemias por candida no albicans se hallan asociadas al uso previo de imidazoles, adquisición intrahospitalaria y fases tardías del sida. Documentan dos candidemias por *C. krusei* en pacientes ADVP.

Tumbarello *et al.* [20] en un estudio de 37 episodios de candidemia indentifican diversos factores de riesgo asociados a las candidemias. Así el uso de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, tratamiento previo con antifúngicos, terapia previa con glicopéptidos, candidiasis oral o esofágica, infecciones bacterianas concomitantes, neutropenia y complejo demencia sida. Para los autores, la neutropenia y candidas distintas de *C. albicans* son predictores de muerte. Concluyen que las candidemias aparecen en las fases finales de la enfermedad y el inicio de la misma hay que buscarlo principalmente en el uso de catéteres venosos centrales. La mortalidad la cifra en un 62%. Launay *et al.* [21] encontraron que la mortalidad por candidemia alcanzaba al 38% en las fases avanzadas del sida; la mortalidad atribuible a la candidiasis se evidenció en dos de nuestros casos (28,5%), inferior a la descrita por este autor.

Todos estos trabajos coinciden en que la candidemia y la severidad del cuadro aparecen en las fases finales del sida, con los factores de riesgo ya expuestos, en pacientes con adicción intravenosa activa frecuente, portadores de catéteres y en nuestros pacientes dos casos con port-A-cath.

El clínico debe de tener presente que en las fases avanzadas del sida las candidemias se hallan frecuentemente asociadas a bacteriemias mono o plurimicrobianas y que la infección sistémica por *Candida* spp. puede coadyuvar o ser la causa que ocasiona la muerte del paciente. Por tanto, en esta situación clínica debe plantearse el tratamiento empírico que incluya, junto a los antibacterianos, tratamiento antifúngico, en espera de los datos microbiológicos definitivos.

Bibliografía

1. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 1995; 20: 1526-1530.
2. Täuber MG, Lee BL. Candidiasis. En: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA (Eds.), The AIDS Knowledge base (2nd Ed.) San Francisco, Little, Brown and Company, 1994: 1-9.
3. Ribacoba L, Montejo M, Aguirrebengoa K. Tratamiento de las infecciones por hongos en pacientes inmunodeprimidos. Rev Iberoamer Micol 1996; 13 (Supl 1): S39-S43
4. Nguyen HM, Peacock Jr JE, Morris AJ, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species as antifungal resistance. Am J Med, 1996. 100: 617-623.
5. Ancarani F, Lamura L, Del Poeta M, et al. Occurrence of systemic candidiasis in advance HIV infection. European AIDS clinical society. The Fifth European conference on clinical aspects and treatment of HIV infection. Copenhagen, 1995; Poster N° 523: 82.
6. Tumbarello M, Tacconelli E, Caldarola G, Morace G, Cauda R, Ortona L. *Candida* fungemia in HIV infected patients. European AIDS clinical society. The Fifth European conference on clinical aspects and treatment of HIV infection. Copenhagen 1995; Poster N° 524: 82.
7. 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41(RR.17): 1-19.
8. Anaissie E. Opportunistic Mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. Clin Infect Dis 1992; 14 (Suppl 1): S43-S53.
9. 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.
10. Fisher-Höch SP, Hutwagner L. Opportunistic candidiasis: an epidemic of the 1980s. Clin Infect Dis 1995; 21: 897-904.
11. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors an attributable mortality. Clin Infect Dis 1995; 20: 1531-1534.
12. Bisbe J, Miró JM, Latorre X, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: Report of 83 cases and review. Clin Infect Dis 1992; 15: 910-923.
13. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assesment of the intravenous drug user: 25 years later. Ann Inter Med 1993; 119: 1027-1028.
14. Ruiz I, Almirante B, Ocaña J, et al. Bacteriemias y funguemias en pacientes con SIDA. Estudio de 56 episodios. Enf Infect Microbiol Clin 1990; 8: 548-552.
15. Eng RHK, Bishburg E, Smith SM, Geller H, Kapil R. Bacteriemia and fungemia in patients with acquired immune deficiency syndrome. Am J Clin Pathol 1986: 105-107.
16. Matthews R, Smith D, Midgley J, Burnei J, Clark I, Conolly M. *Candida* and AIDS: evidence for protective antibody. Lancet 1988; 263-265.
17. Rex JH, Bennet JE, Sugar AM, et al. Washburn for the NIAID Mycoses Study Group and The Candidemia Study group. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. Clin Infect Dis 1995; 21: 994-996.
18. Nucci M, Colombo AL, Silveira AF, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998; 19: 846-850.
19. Palacios R, Santos J, Romero C, García V, Rivero A, Marquez M. Funguemias por *Candida* no *albicans* en pacientes por infección por VIH. Enf Infect Microbiol Clin 1999; 17: 197-282.
20. Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano Donati K, Morace G, Fadda G, Cauda R. Candidemia in HIV -infected subjects. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 478-483.
21. Launay O, Lorholary O, Bouges MC, Jarrouse B, Bentata M, Guillevin L. Candidemia, a nosocomial complication in adults with late stage AIDS. Clin Infect Dis 1998; 26: 1134-1141.