



Espectro clínico de la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico

Miguel Sánchez García

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

Resumen

La infección invasora por *Candida* spp. en pacientes no neutropénicos ingresados en las unidades de cuidados intensivos puede dividirse en infecciones focales y sistémicas. Ambos tipos de infección suele producirse tras un episodio de candidemia, aunque existen infecciones invasoras focales exógenas, como las relacionadas con traumatismos o instrumentación. El espectro clínico de las infecciones profundas por *Candida* spp. incluye las infecciones focales urinarias, abdominales, oculares, respiratorias, renales y hepatobiliares y las infecciones sistémicas, como la candidemia y la candidiasis diseminada con afectación multiorgánica mediante siembra hematogena. El aislamiento de *Candida* spp. en muestras consideradas "significativas", como el líquido articular, el líquido cefalorraquídeo y los hemocultivos, implica infección probada. Sin embargo, el diagnóstico de infección invasora basado en muestras no significativas, como los drenajes quirúrgicos y exudados del tubo digestivo, requiere tener en cuenta el número de aislamientos en muestras diferentes, factores de riesgo para este tipo de infección, así como la respuesta clínica y el estado de gravedad del huésped. La presentación clínica de la infección invasora sistémica por *Candida* spp. es completamente inespecífica en cuanto a signos de infección, indistinguible de la peritonitis bacteriana, de la infección urinaria por bacterias, o de la bacteriemia. Estas infecciones pueden acompañarse de signos de sepsis, de sepsis grave, shock séptico o disfunción multiorgánica. En el futuro es necesario realizar estudios clínicos multicéntricos descriptivos y alcanzar acuerdos para definir con mayor claridad algunos de los criterios clínicos diagnósticos y de clasificación de las infecciones invasoras por *Candida* spp. en pacientes críticos no inmunodeprimidos.

Palabras clave

Candidiasis invasora, Espectro clínico, Pacientes críticos no neutropénicos

Clinical spectrum of invasive candidiasis in critically ill non-neutropenic patients

Summary

Invasive *Candida* spp. infections in non-neutropenic critically ill patients admitted to intensive care units can be classified as focal and systemic. Both types of infection usually occur after episodes of candidemia, although some focal infections may be of exogenous development, like those occurring after trauma or be device-related. The clinical spectrum of invasive *Candida* spp. infections includes focal urinary tract, abdominal, ocular, respiratory tract, renal and hepato-biliary infections, as well as systemic infections like candidemia and acute systemic candidiasis with multiorgan involvement after hematogenous seeding. *Candida* spp. isolates in "significant" samples, like synovial fluid, cerebrospinal fluid and blood cultures, represent true infection. However, the diagnosis of invasive infection based on "non-significant" samples, like surgical drains and digestive tract exudates, requires additional criteria. The total number of isolates from different sites, the presence of risk factors, the clinical host response, as well as severity of illness need to be taken into account for the diagnosis of invasive candidiasis.

Dirección para correspondencia:

Dr. Miguel Sánchez García
Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Carretera Alcalá-Meco s/n
28805 Alcalá de Henares, Madrid, España
Tel.: +34 91 887 8100, ext 2205 o 2207
Fax: +34 91 883 3430
E-mail: miguelsanchez.areachip@wanadoo.es

The clinical signs of systemic infection due to *Candida* spp. are completely non-specific and cannot be differentiated from bacterial peritonitis, urinary tract infection or bacteriemia. These infections may be associated with signs of sepsis, severe sepsis, septic shock or multiorgan dysfunction. In the future clinical multi-centre observational and interventional studies are necessary to reach agreement on clinical definitions and classification of invasive *Candida* spp. infections in critically ill non-immunocompromised patients.

Key words Invasive candidiasis, Clinical spectrum, Critical non-neutropenic patients

Los cuadros clínicos con los que se presenta la infección invasora por *Candida* spp. en pacientes inmunocompetentes ingresados en las unidades de cuidados intensivos guardan relación con las características y circunstancias de los pacientes. La utilidad de reconocer estas características, o “factores de riesgo” (Tabla 1), es la de poder identificar aquellos pacientes en los que es razonable realizar pruebas específicas dirigidas al diagnóstico de la infección invasora por *Candida* spp. e iniciar tratamiento antifúngico empírico precozmente [7]. El tratamiento adecuado precoz resulta particularmente importante dada la elevada mortalidad asociada [7,10]. Los factores de riesgo que con mayor frecuencia aparecen en las publicaciones como independientemente asociados a la infección por *Candida* spp. en pacientes críticos son los mencionados en la tabla 1 [2,7,13].

Sin embargo, en la práctica clínica, existen varios aspectos que dificultan el reconocimiento de que estamos ante una infección invasora por *Candida* spp., principalmente relacionadas con lo inespecífico de los signos acompañantes. En primer lugar, la presentación clínica de las infecciones sistémicas por *Candida* spp. es completamente inespecífica y abarca desde la candidemia, de diagnóstico microbiológico, hasta la candidiasis diseminada aguda que, no infrecuentemente, ni siquiera se sospecha y se diagnostica post-mortem. Por otra parte, en ocasiones resulta difícil distinguir entre cuadros infecciosos locales, como la infección urinaria, y la infección sistémica, como la afectación renal de un paciente con candidiasis diseminada [2]. Además, los pacientes que sufren candidiasis invasora pueden presentar todo un espectro de signos inflamatorios locales y/o sistémicos, también completamente inespecíficos, como la sepsis, la sepsis grave, el shock séptico y el síndrome de disfunción multiorgánica [4]. Finalmente, al contrario que en los pacientes inmunodeprimidos, no existe acuerdo internacional sobre la clasificación y los criterios diagnósticos que deben emplearse en la infección invasora fúngica.

Criterios diagnósticos

Una de las principales dificultades para establecer que estamos ante una infección clínica por *Candida* spp. es que forma parte de la microbiota endógena humana, por lo que es frecuente su identificación en cultivos de muestras consideradas “no significativas” del tracto digestivo, piel y aparato genitourinario. Su presencia obliga a distinguir entre colonización e infección. Por otra parte, al contrario que en el paciente inmunodeprimido, no existe acuerdo sobre las definiciones de las diferentes formas de infección invasora por *Candida* spp. y éstas proceden de los criterios utilizados en ensayos clínicos, no siempre aplicables a la práctica clínica. La identificación de *Candida* spp. en muestras “significativas”, como el líquido cefalorraquídeo, tejido y líquido articular es sinónimo de infección.

Espectro clínico

La infección invasora por *Candida* spp. puede presentarse como una infección focal o sistémica (Tabla 2). Ambos casos son secundarios a un episodio de candidemia. Aunque la candidemia se relaciona con frecuencia con los pacientes inmunodeprimidos por tumores hematológicos malignos, los pacientes trasplantados y pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor, en muchos hospitales el mayor número de episodios de candidemia ocurre en pacientes críticos.

La infección invasora focal se produce en muchos casos por siembra hematógena, aunque puede desarrollarse por alteraciones locales de la anatomía que permiten su entrada y asiento o bien por la presencia de cuerpos extraños, como sondas o prótesis.

Infección urinaria. *Candida albicans* es la segunda etiología más frecuente de infección urinaria en pacientes

Tabla 1. Factores de riesgo de candidiasis invasora.

- Colonización
- Antibióticos de amplio espectro
- Esteroides
- Catéter venoso central / Nutrición parenteral
- Cirugía abdominal / Perforación del tubo digestivo y dehiscencia de suturas
- Fracaso renal agudo
- Puntuación Apache II elevada

Tabla 2. Espectro clínico de la infección invasora por *Candida* spp.

Local	Sistémica
<ul style="list-style-type: none"> • Tracto urinario • Peritonitis / Infección intraabdominal • Endoftalmitis • Neumonía / Empiema / Mediastinitis • Infección osteoarticular • Meningitis • Candidiasis hepatoesplénica • Endocarditis • Pericarditis • Laringitis / Epiglotitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Candidemia • Candidiasis diseminada aguda

críticos [8]. Ante un episodio de candiduria es necesario intentar distinguir entre una simple infección de la vía urinaria y la afectación renal de la candidiasis diseminada como consecuencia de la siembra hematogena [2]. Esta distinción tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas, puesto que en la simple candiduria puede optarse por no administrar tratamiento antifúngico [1], mientras que está establecida la importancia de iniciar tratamiento precoz en pacientes con candidiasis diseminada. En este caso de infección del parénquima renal suelen existir múltiples microabscesos renales y se ha propuesto basar el diagnóstico y la decisión sobre el tratamiento antifúngico en los hallazgos del sedimento de orina, la existencia de signos inflamatorios locales o sistémicos y la presencia de factores de riesgo (Tabla 1) [1,13].

Infección intraabdominal. Debido a que *Candida* spp. es un componente de la microbiota endógena del tubo digestivo, puede formar parte de la etiología de prácticamente cualquier tipo de infección abdominal. Es frecuente la identificación de *C. albicans* y, en segundo lugar, de *Candida glabrata* en peritonitis secundarias polimicrobianas por dehiscencia de suturas intestinales. En estos casos no existe acuerdo claro sobre cuando el aislamiento de *Candida* spp. en drenajes peritoneales representa infección y no colonización. La recomendación general es interpretar que existe infección cuando la muestra en la que se identifica el germen es intraoperatoria o se ha obtenido mediante punción directa de la colección intraabdominal. Cuando se cultiva *Candida* spp. en las muestras de drenajes tomadas posteriormente es posible que se trate de una simple colonización. Sin embargo, cuando estos cultivos se acompañan de signos de sepsis, el paciente reúne criterios de gravedad o bien se aísla *Candida* spp. repetidamente, la mayoría de los intensivistas deciden iniciar tratamiento antifúngico [1]. El cuadro clínico de la peritonitis por *Candida* spp. es superponible al de la peritonitis bacteriana. *Candida* spp. también causan infección del tejido necrótico pancreático, frecuentemente polimicrobiana, y de abscesos pancreáticos en pacientes con pancreatitis aguda grave. Asimismo se ha descrito infecciones de la vía biliar y de la vesícula biliar.

Endoftalmitis. Se ha recomendado la realización programada de exploración del fondo de ojo en pacientes con factores de riesgo para detectar la infección invasora por *Candida* spp. en ausencia de candidemia. Se calcula que en el 10 al 20% de los episodios de candidemia se produce siembra ocular. En pequeñas series de pacientes con candidiasis diseminada y endoftalmitis se observan cifras de mortalidad entre el 70 y el 80%. Por otra parte, existen presentaciones de endoftalmitis por *Candida* spp.

invasoras focales que no son hematógenas sino consecuencia de sobreinfección tras cirugía o traumatismo ocular.

Neumonía. La neumonía por *Candida* spp. es muy infrecuente en pacientes críticos no neutropénicos. La identificación de levaduras en muestras respiratorias se debe a la contaminación desde la orofaringe y carece de valor diagnóstico [6,12]. El significado de aplicar el criterio cuantitativo a los cultivos de muestras respiratorias con *Candida* spp. es incierto. Actualmente es necesaria la confirmación histológica y microbiológica mediante biopsia de tejido pulmonar para asegurar el diagnóstico de neumonía por *Candida* spp.

Empiema. Se ha publicado que el empiema por *Candida* spp. se asocia principalmente a la presencia de tumores malignos y una elevada mortalidad en función de estos últimos.

Mediastinitis. Esta infección ocurre preferentemente en pacientes sometidos a cirugía torácica y se comporta de manera similar a la mediastinitis bacteriana, requiriendo a la vez drenaje quirúrgico y tratamiento antifúngico para su curación.

Infección osteoarticular. Meningitis. La identificación de *Candida* spp. en el cultivo de líquido articular o líquido cefalorraquídeo es sinónimo de infección y requiere tratamiento antifúngico. Aunque el microorganismo accede a la articulación y a las meninges por vía hematogena, en ambos casos puede producirse infección invasora por traumatismo o postquirúrgica.

Candidemia. La identificación de *Candida* spp. en hemocultivos caracteriza a una población de pacientes críticos con pronóstico particularmente ominoso. En pacientes críticos con patología médica, la mortalidad puede llegar al 85% [4], mientras que la de pacientes quirúrgicos es netamente inferior (45,2%). Conviene tener en cuenta que las cifras de mortalidad de las series publicadas dependen de manera importante del porcentaje de pacientes en los que la puerta de entrada del germen es un catéter vascular. En estos casos la retirada del catéter equivale a la extirpación del foco infeccioso y el tratamiento antifúngico va dirigido a erradicar las posibles siembras hematógenas a distancia. En una serie de candidemia con una incidencia de candidemia asociada a catéter vascular de alrededor del 75% la mortalidad fue del 35% [13].

Candidiasis diseminada aguda. Este término se refiere a la infección simultánea por siembra hematogena de varios órganos a distancia. En series de autopsias se

describe la presencia de microabscesos hepáticos, cerebrales, renales, esplénicos y pulmonares. La presentación clínica abarca desde la fiebre aislada hasta el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica. La sospecha de candidiasis diseminada se basa en hallazgos de la exploración física como la afectación ocular y las lesiones cutáneas. En el cultivo de la biopsia de las lesiones cutáneas puede identificarse *Candida* spp. Los dos tipos de lesiones cutáneas se describen como pequeñas pústulas eritematosas ó nódulos necróticos de varios centímetros de diámetro.

Aislamientos multifocales. Esta forma de presentación de la infección invasora en pacientes críticos es probablemente la más frecuente [7]. No existe acuerdo sobre el significado diagnóstico del aislamiento de *Candida* spp.

en dos o más muestras no significativas, como son las secreciones respiratorias, el exudado orofaríngeo, el jugo gástrico, la orina o los drenajes quirúrgicos. Ante la falta de estudios publicados, se ha recomendado la aplicación de un sistema de puntuación [5]. Este sistema está pendiente de validación y pretende cuantificar la probabilidad de candidiasis invasora en función del número de aislamientos, la presencia de factores de riesgo conocidos y la respuesta inflamatoria del huésped [3,11]. Según los autores, una puntuación superior a 12 puntos sería indicación para iniciar tratamiento antifúngico por sospecha de candidiasis diseminada. Otros autores han hecho propuestas similares, también pendientes de validar [9].

Bibliografía

1. Alvarez-Lerma F, Nolla J, Palomar M, Leon MA. Treatment approach for fungal infections in critically ill patients admitted to intensive care units: results of a multicenter survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 83-88.
2. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jorda R, Carrasco N, Bobillo F; EPCAN Study Group. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1069-1076.
3. Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, Chavanet P, Blettery B. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 393-400.
4. Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, Milesi N, Aho LS, Portier H, Blettery B. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2162-2169.
5. Cuenca Estrella M, Martín Mazuelos E, Alvarez Lerma F, Ortiz Leyba C, León Gil C. Infecciones por *Candida* spp. en el paciente crítico. *Medicina Intensiva* 2005; 3: 12-20.
6. El Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Ramirez J, del Bano D, Hernandez C, Jimenez de Anta MT. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583-590.
7. Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA, Garcia F, Marrugat J, Soria G, Diaz RM, Torres-Rodriguez JM. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004; 48:181-192.
8. Laupland KB, Bagshaw SM, Gregson DB, Kirkpatrick AW, Ross T, Church DL. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Crit Care* 2005; 9: R60-R65.
9. Munoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 83-90.
10. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martinez-Gonzalez J, Leon-Regidor MA, Ibanez-Lucia P, Torres-Rodriguez JM. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 1997; 23: 23-30.
11. 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.
12. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* sp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146-149.
13. Schelenz S, Gransden WR. Candidaemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. *Mycoses* 2003; 46: 390-396.