

Incidencia y pronóstico de candidiasis invasora en pacientes no neutropénicos de terapia intensiva

Anel Chávez García,* Alfredo Cabrera Rayo,* María del Carmen Marín Romero,** Asisclo Villagómez Ortiz,*** Raquel Méndez Reyes,*** Ricardo Guzmán Gómez****

RESUMEN

Antecedentes: las infecciones nosocomiales por hongos se han incrementado durante las recientes dos décadas y son las unidades de cuidados intensivos los sitios de mayor incidencia dentro de los hospitales.

Objetivo: determinar la incidencia y el pronóstico de los pacientes con candidiasis ingresados a una unidad de cuidados intensivos.

Diseño: estudio prospectivo, realizado en una unidad de cuidados intensivos desde el uno de enero del 2004 hasta el 31 de diciembre del 2005.

Pacientes y método: se incluyeron todos los pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos con desarrollo de candidiasis durante su estancia. Se consideró que los pacientes tuvieron colonización o infección por *Candida* en cualquier sitio si cumplían los criterios aceptados internacionalmente.

Resultados: durante el periodo de estudio, ingresaron 567 pacientes a la unidad de cuidados intensivos; 66% fueron hombres y 44%, mujeres; el promedio de edad fue de 60 años. En 148 se estableció el diagnóstico de sepsis; de ellos, 24 (16.2%) tuvieron desarrollo de alguna especie de *Candida*. Los diagnósticos principales incluyeron sepsis abdominal, neumonía aguda grave y neuroinfección posterior a traumatismo craneal grave. Fallecieron 37.5% de estos pacientes, por sepsis relacionada con *Candida*.

Conclusión: la incidencia de *Candida* invasora es de 4.2% de todos los egresos del servicio, y la mortalidad es de 37.5%. Es importante conocer las características epidemiológicas locales respecto de la incidencia, los factores de riesgo y el pronóstico, con la intención de disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas con la infección por *Candida*.

Palabras clave: candidiasis invasora.

ABSTRACT

Background: The nosocomial infections due to fungus have been increased in the last two decades and the intensive care units (ICU) are the major incidence sites inside the hospitals.

Objective: To determine the incidence and the prognosis of patients with *Candida* infections admitted in ICU.

Design: Prospective study done in an Intensive Care Unit during the period of January 1st 2004 to December 31th 2005.

Patients and methods: Were included to the study all the patients booked in ICU with development of *Candida* during their stay. We considered that the patients developed colonization or *Candida* infection in any site if fulfilled the criteria indicated by the International Sepsis Forum Consensus Conference

Results: During the period 2004-2005, were admitted in ICU 567 patients. In 148 patients the sepsis diagnoses were considered and 24 of them (16.2%) were reported development some species of *Candida*. A 66% of the patients were male and 44% female with average age of 60 years old. The main diagnoses were: abdominal sepsis, severe pneumonia and neuroinfection post-craneal trauma. 37.5% of these patients died by sepsis related to *Candida*.

Conclusion: The incidence of invasive *Candida* in this intensive care is 4.2% and the mortality of 37.5%. Is important to know the local epidemiology related to the incidence, risk factors, treatment answers and forecasting, with the intention to decrease the morbility and mortality associated to this infection.

Key words: Invasive candidiasis.

* Médico adscrito a la unidad de terapia intensiva.

** Anestesióloga. Residente de terapia intensiva.

*** Jefe del servicio de terapia intensiva.

**** Coordinador de los servicios de urgencias y terapia intensiva.
Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, México, DF.

Instituto Politécnico Nacional 1669, colonia Magdalena de las Salinas,
delegación Gustavo A. Madero, México, DF.

E-mail: cabrerarayoalfredo@yahoo.com.mx

Recibido: marzo, 2007. Aceptado: julio, 2007.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Unidad de terapia intensiva. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE. Avenida Ins-

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La incidencia de infecciones por hongos en pacientes que ingresan a las unidades de cuidados intensivos ha aumentado notablemente durante los últimos años.¹ En estos pacientes, los hongos se descubren con relativa frecuencia en cultivos de sangre, secreción bronquial, heridas quirúrgicas y orina. Se considera que la incidencia de infecciones micóticas en las unidades de cuidados intensivos es de 5% y alrededor de 80% de estas infecciones son producidas por *Candida*.² Estudios recientes muestran que la candidiasis es la cuarta causa de infección nosocomial en Estados Unidos y muy probablemente también en el resto del mundo.³ De hecho, la incidencia reportada en ese país corresponde a 10 casos por 100 mil; sin embargo, se reporta un incremento en la incidencia de hasta 487% durante las dos décadas anteriores.⁴ El paciente críticamente enfermo está predisponente a padecer una infección por *Candida* porque padece alteraciones intrínsecas del sistema de defensa, como desnutrición, ayuno prolongado, traslocación intestinal, depresión medular con neutropenia o traumatismo mayor. También puede sufrir el efecto de factores externos, como los procedimientos invasores (líneas centrales, ventilación mecánica, cateterismo vesical, sonda nasogástrica), una hospitalización prolongada, nutrición parenteral, administración de esteroides o antibióticos de amplio espectro, transfusiones sanguíneas, hemodiálisis, diálisis peritoneal, quimioterapia o radioterapia.⁵ La mayoría de las infecciones por *Candida* es endógena; en otras ocasiones, las infecciones profundas se desarrollan a partir de la colonización por levaduras en catéteres, sondas o dispositivos intravenosos contaminados que llevan estos microorganismos al torrente sanguíneo y los órganos profundos.

Definiciones para las infecciones por *Candida*

Candidiasis invasora. Involucra una gran variedad de enfermedades graves como candidemia, infección de órganos profundos, endocarditis o meningitis, y excluye las lesiones orofaríngeas y esofágicas.

Candidemia. Es el aislamiento de cualquier especie de *Candida* en al menos un cultivo sanguíneo.¹ Este aislamiento es significativo aun en ausencia de signos y síntomas clínicos, especialmente en pacientes

con factores de riesgo. Muchas de las candidemias observadas en las unidades de cuidados intensivos están relacionadas con la aplicación de un catéter central. La candidemia se determina cuando se obtiene un hemocultivo positivo en un paciente con un catéter central sin otro sitio evidente de infección. Si el catéter se retira para hacer un cultivo de punta, se deben reportar al menos 15 unidades formadoras de colonias de la misma especie de *Candida* encontrada en la sangre. Si el catéter no se retira, el hemocultivo cuantitativo obtenido a través del catéter central debe contener una concentración al menos 10 veces mayor de la especie de *Candida* obtenida del hemocultivo periférico.

Peritonitis. Se considera que existe infección secundaria intrabdominal (peritonitis secundaria) por *Candida* si existe aislamiento de este hongo en el peritoneo o la sangre 24 horas después de una perforación gastrointestinal o un proceso infeccioso intrabdominal. La peritonitis terciaria es aquella que persiste o recurre por más de 48 horas, siguiendo a una aparente mejoría de una peritonitis secundaria en la que se aísla alguna especie de *Candida*.⁶

*Infección del tracto urinario por *Candida**. Se determina si alguna especie de este hongo se desarrolla en un cultivo de orina y se recolecta en una concentración mayor a 104/mL.⁶

MÉTODO Y PACIENTES

Este estudio se realizó en una unidad general de cuidados intensivos para adultos, del Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, entre el uno de enero del 2004 y el 31 de diciembre del 2005. Fueron incluidos todos los pacientes hospitalizados en este servicio en dicho periodo. Durante las primeras 24 horas del ingreso se practicó hemocultivo, urocultivo, cultivo de secreción bronquial (obtenido mediante aspiración directa en aquellos pacientes ventilados mecánicamente) y cultivo de secreción de herida quirúrgica (cuando el caso lo ameritó). Todas las muestras fueron recolectadas por el personal de enfermería. Las muestras fueron enviadas en medios de transporte específicos al laboratorio de microbiología, donde se sembraron por estría cruzada en medio cromoagar a temperatura ambiente durante 3 o 4 días. La determinación de la especie de *Candida*

se realizó mediante la comparación de las colonias en crecimiento con diagramas fotográficos establecidos. Se consideró caso cuando un paciente cumplía con alguno de los criterios para infección por *Candida* señalados con anterioridad. Una vez que el paciente se diagnosticó como infectado, se recolectaron datos sobre los sitios de infección, factores de riesgo, el tratamiento administrado y motivo de egreso.

RESULTADOS

Ingresaron 567 pacientes a la unidad de cuidados intensivos entre el uno de enero del 2004 y el 31 de diciembre del 2005. En 148 pacientes (27%) se estableció el diagnóstico de sepsis y en 24 (16.2%) se aisló alguna especie de *Candida* (incidencia de 4.2%). De acuerdo

con el género, la infección por *Candida* se manifestó en 12 hombres (50%) y 12 mujeres (50%), con promedio de edad de 60 años (rango: 18 a 77 años). Los diagnósticos relacionados se muestran en el cuadro 1. La *Candida* aislada se clasificó en dos grupos: 1) *C. albicans* y 2) *C. no albicans*, de la que se logró identificar la especie de *Candida* sólo en algunos casos (cuadro 2).

Los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de *Candida* en estos pacientes fueron: prescripción de tratamiento antimicrobiano múltiple (tres o más antibióticos durante por lo menos una semana), instalación de catéter central, sonda de Foley o ventilación mecánica, diabetes mellitus, transfusiones sanguíneas, aplicación de esteroides y hemodiálisis (cuadro 3). Los pacientes fueron tratados con fluconazol, voriconazol o anfotericina B; sin embargo, no

Cuadro 1. Diagnósticos relacionados con infección por *Candida*

Diagnóstico	Sitio de aislamiento	Tipo de cultivo	Especie de Candida	Pronóstico
Peritonitis terciaria	Líquido peritoneal	Secreción	<i>Candida albicans</i>	Curación
Trauma de cráneo	Líquido cefalorraquídeo	Cultivo de LCR	<i>Candida sp.</i>	Defunción
Sepsis abdominal	Líquido peritoneal	Secreción	<i>Candida sp.</i>	Defunción
Sepsis abdominal	Líquido peritoneal	Secreción	<i>Candida albicans</i>	Curación
Sepsis abdominal	Líquido peritoneal	Secreción	<i>Candida sp.</i>	Defunción
Sepsis abdominal	Líquido peritoneal	Secreción	<i>Candida albicans</i>	Curación
Sepsis abdominal	Líquido peritoneal	Secreción	<i>Candida albicans</i>	Curación
Neumonía aguda	Secreción bronquial	Secreción	<i>Candida albicans</i>	Curación
Sepsis abdominal	Secreción bronquial	Secreción	<i>Candida albicans</i>	Curación
Sepsis abdominal	Líquido peritoneal	Secreción	<i>Candida albicans</i>	Curación
Neumonía aguda	Secreción bronquial	Secreción	<i>Candida tropicalis</i>	Curación
Neumonía aguda	Secreción bronquial	Secreción	<i>Candida sp.</i>	Curación
Peritonitis terciaria	Líquido peritoneal	Cultivo de líquido intrabdominal	<i>Candida sp.</i>	Curación
Neumonía aguda	Secreción bronquial	Secreción	<i>Candida albicans</i>	Curación
Peritonitis terciaria	Líquido peritoneal y secreción bronquial	Cultivos de secreciones	<i>Candida glabrata</i>	Curación
Sepsis abdominal/ choque séptico	Líquido peritoneal, secreción bronquial y hemocultivo	Cultivo de secreción abdominal y hemocultivo +	<i>Candida albicans</i>	Defunción
Sepsis abdominal/ choque séptico	Líquido peritoneal	Secreción	<i>Candida glabrata</i>	Defunción
Sepsis abdominal	Líquido peritoneal	Secreción	<i>Candida glabrata</i>	Curación
Sepsis abdominal/ pancreatitis aguda	Secreción bronquial	Secreción	<i>Candida albicans</i>	Defunción
Sepsis abdominal	Secreción bronquial	Secreción	<i>Candida glabrata</i>	Curación
Neumonía aguda	Secreción bronquial	Secreción	<i>Candida albicans/glabrata</i>	Curación
Sepsis abdominal e infección de vías urinarias	Urocultivo	Urocultivo	<i>Candida glabrata</i>	Curación
Choque séptico/ pancreatitis	Secreción bronquial	Secreción	<i>Candida sp.</i>	Defunción
Neumonía aguda	Secreción bronquial	Secreción	<i>Candida tropicalis</i>	Defunción
Sepsis abdominal/ choque séptico	Secreción bronquial y muestra sanguínea	Secreción, hemocultivo +	<i>Candida glabrata</i>	Defunción

Cuadro 2. Especies de *Candida* reportadas en cultivos

Especie de Candida	Número de cultivos positivos
1. <i>C. albicans</i>	10
2. <i>C. species</i>	17
a) <i>C. glabrata</i>	6
b) <i>C. tropicalis</i>	2
c) <i>C. no identificada</i>	9

Cuadro 3. Factores de riesgo asociados con infección por *Candida*

Factores de riesgo	Número de pacientes	Porcentaje
Tratamiento con 3 o más antimicrobianos	24	100%
Catéter central	24	100 %
Sonda de Foley	24	100 %
Ventilación mecánica	24	100 %
H ₂ (ranitidina)	18	75%
Diabetes mellitus	10	41.6%
Transfusiones sanguíneas	12	50%
Esteroides	6	25%
Hemodiálisis	4	16.6%

se contó con estudios de sensibilidad a antifúngicos. La mortalidad por sepsis asociada con *Candida* fue de 37.5%, mientras la mortalidad en pacientes con sepsis no relacionada con este hongo fue de 47.5% (cuadro 4). La comparación entre ambos grupos (sepsis con y sin *Candida*) se realizó mediante un grupo control que compartía características demográficas, diagnósticas y de gravedad. El promedio de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 19 días.

DISCUSIÓN

La infección fungica es un grave problema entre los enfermos internados en unidades de terapia intensiva.

En España, varios estudios han evaluado la importancia de la infección profunda por hongos en pacientes ingresados en unidades de medicina crítica. En ese país, el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI, demostró que alrededor de 6% de los microorganismos aislados en un tratamiento son hongos, y se producen 0.16 episodios de fungemia.⁷

La incidencia de *Candida* en el presente estudio fue de 4.2%, dato que coincide con la referencia española; sin embargo, en otros estudios el diagnóstico de candidiasis invasora se realizó sólo en 2% de los pacientes estudiados.⁸ Las diferencias pueden ser consecuencia de los criterios utilizados para el diagnóstico de infección o colonización, además de la posibilidad de realizar cultivos, pruebas serológicas o estudios histológicos que apoyen la demostración de existencia de *Candida*.

Los pacientes con antecedente de operación abdominal y sepsis abdominal secundaria o terciaria comprendieron 66.66% del grupo examinado, mientras los pacientes con enfermedad de resolución no quirúrgica fueron 33.33% del total de infectados por *Candida* (cuadro 1), lo cual coincide con el resultado de estudios que muestran una mayor incidencia en los pacientes posquirúrgicos. Petri y colaboradores efectuaron un estudio prospectivo y multicéntrico con 435 pacientes no neutropénicos internados en una unidad de cuidados intensivos. Hallaron una incidencia de infección sistémica por *Candida* en 76% del grupo posquirúrgico y 24% del grupo en tratamiento farmacológico.⁸ Otros autores han demostrado que hasta dos terceras partes de los episodios de candidemia se producen en unidades de terapia intensiva posquirúrgica.⁹

En este estudio, el diagnóstico de *Candida* invasora se estableció al haber factores de riesgo en pacientes que cumplían criterios para sepsis y tuvieran reporte microbiológico de *Candida* en las secreciones o líquidos enviados a cultivo. Si bien el diagnóstico definitivo de candidiasis pulmonar se hace mediante

Cuadro 4. Mortalidad por sepsis asociada o no a *Candida*

Pacientes con sepsis a sociada a Candida	Mortalidad asociada a Candida (%)	Pacientes con sepsis no asociada a Candida	Mortalidad por sepsis no asociada a Candida (%)
24	9 (37.5)	124	59 (47.5)

una biopsia, en el presente estudio se consideró que los pacientes tenían ese proceso infeccioso pulmonar si no mostraban respuesta clínica a antibióticos específicos de acuerdo con la sensibilidad determinada por el laboratorio o tenían un cultivo de secreción bronquial positivo para *Candida*.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la estancia en una unidad de cuidados intensivos es el factor de riesgo más importante para desarrollar este tipo de infecciones. En el estudio aquí referido, los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de candidiasis fueron la aplicación de ventilación mecánica, tratamiento antimicrobiano múltiple, sonda de Foley y catéter central. La mortalidad relacionada con este hongo fue de 37%, lo cual se encuentra en el rango establecido en la bibliografía, que es de 25 a 60%.

CONCLUSIÓN

La candidiasis invasora es un problema grave que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Estudios epidemiológicos recientes muestran un incremento importante en su incidencia mundial. La incidencia hallada en el presente trabajo fue de 4.2%, con mortalidad asociada de 37.5%. La información recabada por otros estudios epidemiológicos permitirá reconocer las especies de *Candida* implicadas y sus

susceptibilidades farmacológicas, pero sobre todo, las medidas preventivas que disminuyan la morbilidad y mortalidad asociadas a este patógeno.

REFERENCIAS

1. Vincent JL. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic Candida infection in surgery patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998;24:206-16.
2. Petri MG. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1996;28:317-25.
3. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004;38:311-20.
4. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, et al. Incident of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004;42:1519-27.
5. Jorge G. Prevention of severe *Candida* Infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:1708-17.
6. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538-48.
7. Álvarez-Lerma F. Epidemiología de la infección en el paciente crítico. En: Álvarez-Lerma F (editor). *Infecciones fúngicas en pacientes críticos*. Madrid: Ergon, 2002;pp:7-22.
8. Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997;23:317-25.
9. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004;38:311-20.