

Ana Montero
Fernando Gilsanz
Emilio Maseda

Aproximación diagnóstica y terapéutica a la candidiasis intraabdominal

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz; Madrid.

RESUMEN

La infección fúngica invasora está asociada a una elevada mortalidad en el paciente crítico. Se está observando un importante cambio epidemiológico en las últimas décadas. El diagnóstico y el tratamiento precoz están asociados con un mejor pronóstico. La clave para mejorar el mismo, radica en el uso conjunto de scores predictivos que permitan la identificación de pacientes que se beneficiarían de un tratamiento anticipado, así como la utilización de técnicas diagnósticas independientes de cultivo. En este sentido se están desarrollando nuevas aproximaciones diagnósticas con resultados prometedores: la hibridación con sondas PNA-FISH, MALDI-TOF MS y las técnicas de detección de ácidos nucleicos. El tratamiento antifúngico de elección en los pacientes críticos con peritonitis candidiásica debe venir establecido por la administración de una equinocandina.

Diagnostic and therapeutic approach of intra-abdominal candidiasis

ABSTRACT

Invasive fungal disease is associated to a high mortality rate on critical ill patients. In the last decades an important epidemiological shift has been described. Early diagnosis and treatment are related with a better prognosis. The key factors lie in a set of predictive scores that allow to identify patients that will benefit of early treatment, as well as using diagnosis techniques that are culture independent. New diagnosis approximations are being developed with promising results: in

situ hybridisation using PNA-FISH probes, MALDI-TOF MS and rapid nucleic acids detection assays. The use of echinocandin is recommended as antifungal therapy on critical ill patients with candida peritonitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La candidiasis intraabdominal es la segunda forma de candidiasis invasora más frecuente. Se define por el aislamiento de *Candida* spp. en una muestra de líquido peritoneal obtenida por laparotomía o punción percutánea en pacientes con clínica asociada y factores de riesgo.

La prevalencia de las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes sometidos a cirugía del tracto gastrointestinal, se ha incrementado en los últimos años. Este incremento en el porcentaje es debido en parte a la mayor edad de nuestros pacientes, al abuso en la prescripción y espectro antibiótico, así como al uso de tratamientos concomitantes en enfermedades neoplásicas que condicionan cierto grado de inmunosupresión. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos la mortalidad asociada a candidiasis no ha descendido de manera significativa¹.

La incidencia de peritonitis por *Candida* spp. varía entre un 13-33% en peritonitis postoperatoria frente a un 7-23%²⁻³ en peritonitis adquirida en la comunidad. Este porcentaje se ve incrementado hasta cifras del 70%⁴ en pacientes gravemente enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos, que son sometidos a intervenciones quirúrgicas.

Hay importantes diferencias en la prevalencia de candidiasis según el origen de la peritonitis, siendo más frecuente en perforaciones del tracto digestivo superior (41%), que en aquellas originadas en el tracto digestivo inferior (35% intestino delgado, 12% colorrectales y < 5% apendiculares).

Alrededor del 95% de las candidiasis invasoras están causadas por cinco especies de *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Las especies de cándida

Correspondencia:
Emilio Maseda
Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana 261; 28046, Madrid, Spain
Phone: +34917277000.
Fax: 34917291166
E-mail: emilio.maseda@gmail.com

que con mayor frecuencia se identifican en muestras de cavidad peritoneal son: *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*, aislándose con menor frecuencia otras especies como *C. krusei*, *C. parapsilosis* o *C. guilliermondii*. Se está observando un importante cambio epidemiológico en las últimas décadas, apreciándose un incremento en las especies de *Candida* no *albicans* así como una emergencia de especies con una sensibilidad reducida a antifúngicos de uso habitual.

En un estudio realizado por Montravers et al.² se objetivó que el pronóstico de la peritonitis por *Candida* spp. depende del origen comunitario o nosocomial de la misma, presentando significativamente mayor mortalidad y morbilidad el grupo de pacientes con peritonitis candidiásica de origen nosocomial frente aquellos con peritonitis comunitaria. Además en este mismo estudio, el origen de la peritonitis en el tracto gastrointestinal superior (odds ratio [OR]: 4,9; IC del 95%, 1,6-14,8) y el aislamiento de *Candida* spp. en el líquido peritoneal (OR: 3,0; IC del 95%, 1,3-6,7; $p < 0,001$), fueron factores de riesgo independientes de mortalidad en aquellos pacientes con peritonitis de origen nosocomial.

En el estudio de Dupont et al.³ se analizó una muestra de pacientes con peritonitis ingresados en unidades de cuidados intensivos, de los cuales un 30,6% presentaban peritonitis por *Candida* spp. La especie más frecuentemente aislada fue *C. albicans* (74%), seguida de *C. glabrata* (17%). El análisis multivariante designó como factores de riesgo independientes asociados a mortalidad: APACHE II > 17 (OR: 28,4), fallo respiratorio (OR: 10,6), origen de la peritonitis en tracto gastrointestinal alto (OR: 7,8) y el aislamiento de *Candida* spp. en el examen directo de líquido peritoneal (OR: 4,7).

En definitiva las consecuencias clínicas de las candidiasis invasoras son muy graves: su aparición aumenta la estancia hospitalaria y los pacientes presentan el doble de riesgo de morir que aquellos que padecen una infección nosocomial bacteriana. La candidiasis invasora es un factor pronóstico independiente de muerte, aunque resulta difícil saber con exactitud en qué medida empeora esta afección el mal pronóstico de la enfermedad subyacente.

DIAGNÓSTICO

A pesar de que la candidiasis invasora se acompaña de una elevada mortalidad, carecemos de una herramienta diagnóstica adecuada para su detección precoz.

Los pilares básicos para el abordaje diagnóstico son en primer lugar, la identificación de pacientes con factores de riesgo para tener una infección candidiásica, en segundo lugar se debe realizar un análisis de muestras perioperatorias (líquido y tejido peritoneal) si están disponibles, así como cultivos de muestras clínicas y vigilancia epidemiológica y en tercer lugar determinaciones serológicas.

La técnica de referencia para el diagnóstico de la candidiasis invasora es el hemocultivo que cuenta con importantes limitaciones: sensibilidad del 50-75% y el tiempo requerido desde la toma de la muestra hasta la identificación del hongo

aislado y estudio de sensibilidad del mismo es de 48-72 horas, suponiendo un importante retraso en la instauración del tratamiento adecuado⁶.

Es imprescindible buscar métodos de diagnóstico precoz que identifiquen a los pacientes con probable infección diseminada por *Candida* spp., como consecuencia de ello en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas alternativas al diagnóstico convencional.

- Detección combinada mediante ELISA de antígeno humano y de anticuerpos frente a este antígeno de *Candida* (Platelia *Candida* Ag[®] y Platelia *Candida* Ab/Ac/Ak[®]; Bio-Rad). Se recomienda la realización conjunta de antígeno y anticuerpo en todo paciente con sospecha de candidiasis invasora, presenta un elevado valor predictivo negativo del 85-95%⁷.

- Detección y cuantificación, mediante inmunofluorescencia, de anticuerpos anti-micelio o anti-tubos germinales (CAGTA) (*Candida albicans* IgG IFA, Vircell). Esta técnica presenta una sensibilidad del 84,4% y una especificidad del 94,7% para el diagnóstico de candidiasis invasoras con títulos de anticuerpos superiores a 1:160. Además distingue entre candidemia transitoria o relacionada con catéter (CAGTA-) y la candidemia asociada a infección profunda (CAGTA+)⁸.

- El 1,3- β -D-glucano (Fungitell[®]; Associates of Cape Cod, Inc., EE. UU.) es un componente de la pared celular fúngica que se libera con el desarrollo de la infección; es un biomarcador panfúngico (no permite identificar la especie causante), detectable en los líquidos biológicos, que ha demostrado utilidad en el diagnóstico de candidiasis invasiva en pacientes críticos. En la candidemia y la candidiasis invasora el valor predictivo negativo del mismo es superior al 90%, siendo muy útil para descartar la infección cuando se realizan determinaciones seriadas. Puede adelantar en siete días al diagnóstico por hemocultivo⁹.

- Hibridación in situ PNA-FISH Yeast Traffic Light (Advanced, EE.UU.), ésta técnica utiliza sondas peptide nucleic acid (PNA) especie-específicas que hibridan in situ con el ADN diana de varias especies de *Candida*, produciendo fluorescencia de diferente color. Además es capaz de identificar especies sensibles a fluconazol permitiendo ajustar el tratamiento e iniciar la desescalada terapéutica si es posible. Es una técnica sencilla y rápida, tiene una sensibilidad del 92-100% y una especificidad del 95-100%¹⁰.

- Espectrometría de masas mediante ionización suave (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-Of-Flight Mass Spectrometry, MALDI-TOF MS) realizada sobre el hemocultivo. Consiste en la identificación de bacterias y hongos mediante análisis proteómico. Permite una correcta identificación en menos de 30 min de los aislamientos fúngicos en medios de cultivo sólido^{11,12}. Además permite evaluar la sensibilidad a antifúngicos (se han identificado aislamientos de *Candida* spp. con mutaciones fks, con potencial sensibilidad reducida a la caspofungina, en base a cambios presentes en el proteoma¹³). Lo cual facilitaría el ajuste del tratamiento.

- Detección de ácidos nucleicos mediante reacción en

cadena de la polimerasa (PCR). La principal limitación de estas técnicas es la falta de estandarización y las distintas metodologías empleadas. Existen técnicas comercializadas como SeptiFast (Roche Diag-nostics, EE.UU.) o FilmArray (BioFire DX, EE.UU.), que detectan ADN de bacterias y de algunas especies de *Candida* en sangre o líquidos estériles mediante PCR múltiple en tiempo real o microarrays¹⁴. La mayor utilidad de estas técnicas se ha demostrado en pacientes críticos con sepsis, pero deben emplearse en combinación con el hemocultivo y nunca como sustitutos.

Las técnicas moleculares siguen siendo herramientas muy prometedoras, aunque desafortunadamente aún no han conseguido instaurarse en el laboratorio de microbiología como método de rutina por su elevado coste y falta de estandarización. Se ha demostrado que el uso combinado de las distintas técnicas diagnósticas puede reducir la tasa de pacientes con candidiasis invasora sin diagnosticar.

TRATAMIENTO

El conocimiento de la epidemiología local de las especies causantes de candidemia es primordial a la hora de instaurar un tratamiento antifúngico empírico, debido a las marcadas diferencias en la sensibilidad antifúngica entre especies. La distribución de especies difiere geográficamente de forma notable.

La mortalidad de la peritonitis candidiásica es muy elevada, estableciéndose en torno al 20-70%¹⁵ según las series. El control del foco infeccioso junto con el establecimiento de un tratamiento antifúngico precoz y apropiado son los factores determinantes en la mortalidad asociada a la peritonitis candidiásica¹⁶.

La literatura carece de evidencia suficiente que avale el uso rutinario de tratamiento antifúngico empírico, en pacientes con peritonitis secundaria del tracto intestinal inferior adquirida en la comunidad, sin existir evidencia clara en cuanto a su uso en perforaciones del tracto gastrointestinal superior, aunque es recomendada por expertos. Por el contrario existe evidencia suficiente que avala el uso de tratamiento antifúngico empírico en pacientes con peritonitis secundaria de origen nosocomial y peritonitis terciaria puesto que el pronóstico de estos pacientes empeora con el aislamiento de *Candida* spp. en líquido peritoneal¹⁷.

El tratamiento antifúngico de elección en los pacientes críticos con peritonitis candidiásica debe venir establecido por la administración de una equinocandina, en aquellos casos en los que se aísle *Candida* spp. resistente a fluconazol en el líquido peritoneal, el paciente se encuentre inestable o haya sido tratado previamente con azoles. La literatura recoge evidencias que muestran que las equinocandinas pueden disminuir la mortalidad en comparación con otros tratamientos antifúngicos (27% vs. 36%)^{18,19}. La guía clínica europea de tratamiento antifúngico en pacientes adultos no-neutropénicos con candidiasis invasiva considera con la máxima recomendación (IA) a las equinocandinas en el tratamiento empírico inicial. Los es-

tudios no han demostrado una superioridad entre las diferentes candidinas en el tratamiento de los pacientes con peritonitis candidiásica. No existe consenso en cuanto tiempo se debe de mantener el tratamiento antifúngico empezado empíricamente en caso de no obtener confirmación microbiológica posterior en los cultivos tomados en el quirófano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133-63.2.
2. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34:646-52.
3. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002; 137:1341-6.
4. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intraabdominal infections. *Drugs* 2005; 65:1611-20.
5. 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.
6. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, et al. ESCMID/ECMM joint clinical guideline for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 3:76-98.4.
7. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Billé J, Donne-Ily JP, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:9-18.56.
8. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Guinea J, Valerio M, Alonso R, Escribano P, et al. Potential role of *Candida albicans* germ tube antibody in the diagnosis of deep-seated candidemia. *Med Mycol* 2014; 52:270-5.57.
9. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. B-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 52:750-70.59.
10. Stone NRH, Gorton RL, Barker K, Ramnarain P, Kibbler CC. Evaluation of PNA-FISH yeast traffic light for rapid identification of yeast directly from positive blood cultures and assessment of clinical impact. *J Clin Microbiol* 2013; 51:1301-2.46.
11. Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM. Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry: A fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:547-603.49.
12. Criseo G, Scordino F, Romeo O. Current methods for identifying clinically important cryptic *Candida* species. *J Microbiol Methods* 2015; 111:50-6.50
13. De Carolis E, Vella A, Florio AR, Posteraro P, Perlin DS, Sanguinetti

- M, et al. Use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for caspofungin susceptibility testing of *Candida* and *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2479–83.54.
14. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Özenci V. Rapid identification of micro-organisms from sterile body fluids by use of FilmArray. *J Clin Microbiol* 2015; 53:710–2.66.
 15. Schneider CP, Seyboth C, Vilsmaier M, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, et al. Prognostic factors in critically ill patients suffering from secondary peritonitis: a retrospective, observational, survival time analysis. *World J Surg* 2009; 33: 34–43.
 16. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1739–46.
 17. Zaragoza R, Ferrer R, Maseda E, Llinares P, Rodríguez A, The Épico Project Group. PROYECTO ÉPICO 2.0. Desarrollo de unas recomendaciones terapéuticas educacionales mediante metodología DELPHI en pacientes críticos adultos no neutropénicos con candidiasis invasiva en situaciones especiales. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27(3): 196–212.
 18. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110–22.
 19. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Sollet JP, AmarCand Study Group. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational