



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Peritonitis candidiásica

Alejandro Úbeda*, Ana Loza Vázquez y Cristóbal León Gil

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

RESUMEN

Palabras clave:
Peritonitis candidiásica
Candida spp.
Candidiasis invasiva

Debido a que *Candida* spp. es un componente de la flora endógena del tubo digestivo, puede formar parte de la etiología de prácticamente cualquier tipo de infección abdominal. Es frecuente, por ello, aislar *Candida* spp. en las peritonitis secundarias polimicrobianas por dehiscencia de suturas intestinales. En estos casos no hay acuerdo claro acerca de cuando el aislamiento de *Candida* spp. en drenajes peritoneales representa infección y no colonización. La recomendación general es interpretar que hay 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. Este tratamiento es similar para candidemias, candidiasis invasivas diseminada y peritonitis candidiásica.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Candida peritonitis

ABSTRACT

Keywords:
Candida peritonitis
Candida spp.
Invasive candidiasis

Candida spp. is a component of the endogenous flora of the digestive tract and can consequently form part of the etiology of almost any type of abdominal infection. *Candida* spp. is therefore frequently isolated in polymicrobial secondary peritonitis due to intestinal suture dehiscence. In these cases, there is no clear consensus on when *Candida* spp. isolation in peritoneal drainage fluid represents infection rather than colonization. The general recommendation is to interpret that there is infection when the sample containing the pathogen is intraoperative or has been obtained directly from the intraabdominal collection. When *Candida* spp. is cultured in samples from subsequently obtained drainage fluid, colonization is a possibility. However, when these cultures are accompanied by signs of sepsis, the patient shows severity criteria or *Candida* spp. is repeatedly isolated, most intensivists decide to begin antifungal therapy. This treatment is similar for candidemias, disseminated invasive candidiasis and *Candida* peritonitis.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved

Introducción

Candida spp. se ha convertido en un agente patógeno a considerar en el paciente crítico, que causa un amplio espectro de enfermedades invasivas como son la candidemia y la peritonitis candidiásica¹. A diferencia de lo que ocurre con las candidemias, las peritonitis candidiásicas plantean una dificultad mayor en el diagnóstico clínico y microbiológico.

El término peritonitis hace referencia a una inflamación de la membrana peritoneal, la mayoría de las veces de origen endógeno, que da como resultado la presencia de un exudado purulento en la cavidad abdominal. La peritonitis se diferencia de otras infecciones por una serie de características, entre las que se incluyen causas distintas, alta prevalencia de etiología mixta, dificultad de interpretación de los resultados microbiológicos y el papel fundamental de la cirugía en su tratamiento.

En España, *Candida* spp. ocupa la sexta posición entre los patógenos más frecuentemente aislados en sangre, y las infecciones producidas por este organismo suponen el 10% del total, con una incidencia de 4,3 episodios de candidemia por cada 100.000 habitantes. *Candida albicans* sigue siendo la especie más aislada, aunque en los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandroubedaintensivos@hotmail.com (A. Úbeda).

últimos años se ha producido un aumento de infecciones producidas por otras especies de *Candida*. La segunda especie más comúnmente aislada en España es, actualmente, *C. parapsilosis* que junto con *C. albicans* constituyen el 75% del total. No obstante, hay variaciones geográficas importantes. En algunos países ha habido un mayor incremento en la incidencia de *C. glabrata* y *C. tropicalis*².

El objetivo de este artículo es hacer una revisión sobre las peritonitis producidas por *Candida* spp., con especial referencia a su diagnóstico, al valor de las muestras utilizadas en su diagnóstico y en qué momento está indicada terapia antifúngica.

Epidemiología

La prevalencia de las infecciones fúngicas candidiásicas invasivas en los pacientes sometidos a cirugía del tracto gastrointestinal, tanto electiva como en situación de urgencia, oscila entre el 1,3 y el 2,2%. Este porcentaje ha aumentado en los últimos años debido a un incremento en la edad de los pacientes, a un abuso en la prescripción de antibióticos, cada vez de más espectro, y a un tratamiento más agresivo, que combina cirugía con radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas.

Se calcula que de los pacientes que presentan infección intraabdominal, un 18% desarrollará una infección polimicrobiana y mixta con aislamiento de hongos junto a bacterias aerobias y anaerobias. En pacientes gravemente enfermos, ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) sometidos a intervención quirúrgica el porcentaje puede alcanzar hasta el 70%³. Entre los factores que pueden influir en la variabilidad de las tasas está el método de cultivo empleado. En los casos de pacientes con infecciones mixtas, el uso del medio agar-Sabouraud selectivo (con antimicrobianos) favorece la detección de las levaduras, si no se emplea este medio los hongos difícilmente podrán ponerse de manifiesto en el contexto de una flora polimicrobiana. Así, en los casos de pacientes con peritonitis nosocomial o postoperatoria (terciaria), la administración prolongada de antibióticos facilitará que se aislen los hongos al quedar reducida la carga bacteriana en la muestra.

Hay marcadas diferencias en cuanto a la prevalencia de candidiasis en relación con el origen de la peritonitis, el porcentaje de aislamiento de *Candida* spp. en pacientes con apendicitis perforada es bajo, de tan sólo el 3,5%, en los casos con perforación gastroduodenal espontánea en pacientes no hospitalizados es del 32% y alcanza el 45% en los casos de peritonitis intrahospitalaria⁴. Es un hecho bien contrastado que las especies de *Candida* se aíslan con más frecuencia en perforaciones del tracto digestivo superior (estómago-duodeno) que a partir del colon.

Aunque son muchas las especies de *Candida* capaces de producir infección, las que con mayor frecuencia se identifican en muestras de cavidad peritoneal son: *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*, y son menos frecuentes otras especies como *C. krusei*, *C. parapsilosis* o *C. guilliermondii*⁵.

Un reciente estudio llevado a cabo por Montravers et al (tabla 1) hace énfasis sobre el papel que desempeña una cándida cuando se aísla en líquido peritoneal⁶. Estos autores demuestran que el pronóstico de la peritonitis por *Candida* spp. depende del origen de la infección (comunitaria frente a nosocomial). En el grupo de pacientes con peritonitis candidiásica nosocomial la mortalidad y morbilidad fueron significativamente más altas que en el de la peritonitis comunitaria, hecho que apoyaría su papel patógeno. En este mismo estudio, el origen de la peritonitis en el tracto gastrointestinal superior (*odds ratio* [OR]: 4,9; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-14,8) y el aislamiento de *Candida* 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 pacientes con peritonitis nosocomial.

En otro trabajo, Dupont et al⁷ estudiaron una muestra de pacientes con peritonitis ingresados en UCI. Incluyeron a 271 pacientes, de los cuales 83 (30,6%) presentaban peritonitis por *Candida* spp. La es-

Tabla 1
Microorganismos aislados en muestras peritoneales⁶

Organismo	Población de estudio		Peritonitis nosocomial	
	Casos	Controles	Casos	Controles
Aerobios	120 (51)	318 (81)	75 (51)	200 (81)
Bacterias grampositivas	57 (24)	121 (31)	35 (24)	75 (30)
<i>Staphylococcus</i> spp.	16 (7)	15 (4)	13 (9)	11 (4)
<i>Streptococcus</i> spp.	12 (5)	37 (10)	3 (2)	20 (8)
<i>Enterococcus</i> spp.	27 (12)	65 (17)	19 (13)	44 (18)
Miscelánea	2 (1)	8 (2)	-	4 (2)
Bacterias gramnegativas	63 (27)	197 (51)	40 (27)	125 (51)
Enterobacteriaceae	50 (21)	166 (43)	31 (21)	105 (43)
<i>Escherichia coli</i>	25 (11)	105 (27)	15 (10)	64 (26)
<i>Klebsiella</i> spp.	5 (2)	14 (4)	3 (2)	10 (4)
<i>Enterobacter</i> spp.	9 (4)	12 (3)	5 (3)	9 (4)
<i>Serratia</i> spp.	2 (1)	3 (1)	1 (1)	3 (1)
<i>Proteus</i> y <i>Morganella</i> spp.	6 (3)	25 (6)	4 (3)	16 (7)
<i>Citrobacter</i> spp.	3 (1)	7 (2)	3 (2)	3 (1)
BGNF	8 (3)	17 (4)	6 (4)	13 (5)
Miscelánea	5 (2)	14 (4)	3 (2)	7 (3)
Anaerobios	21 (9)	71 (18)	11 (13)	46 (19)
<i>Clostridium</i> spp.	4 (2)	11 (3)	2 (1)	9 (4)
<i>Bacteroides</i> spp.	9 (4)	36 (9)	5 (3)	25 (10)
Miscelánea	8 (3)	24 (6)	4 (3)	13 (5)
Levaduras	94 (40)	-	61 (41)	-
<i>Candida albicans</i>	62 (26)	-	39 (27)	-
<i>C. glabrata</i>	15 (6)	-	10 (7)	-
<i>C. tropicalis</i>	5 (2)	-	4 (3)	-
<i>C. parapsilosis</i>	4 (2)	-	4 (3)	-
<i>C. krusei</i>	2 (1)	-	2 (1)	-
Otras especies de <i>Candida</i>	6 (3)	-	2 (1)	-
Total	235	389	147	246

BGNF: bacilos gramnegativos no fermentadores.

pecie más frecuentemente aislada fue *C. albicans* (74%), seguida de *C. glabrata* (17%). El análisis multivariante de las variables designó como factores de riesgo independientes asociados a mortalidad en UCI: APACHE II > 17 (OR: 28,4), fallo respiratorio (OR: 10,6), origen de la peritonitis en tracto gastrointestinal alto (OR: 7,8), resultado positivo para *Candida* spp. en el examen directo del líquido peritoneal (OR: 4,7).

En un estudio caso-control de 88 pacientes ingresados en plantas médicas y quirúrgicas publicado en 1988, Wey et al⁸ observaron que la mortalidad de pacientes con candidemia era del 57%, mientras que la de los controles fue del 19%. Esta diferencia absoluta del 38% se consideró atribuible a la candidemia, lo que significa que esta infección multiplica por 3 la probabilidad de fallecer (riesgo relativo [RR]: 2,94; IC del 95%, 1,95-4,43). Quince años más tarde, en 2003, en el mismo centro, Gudlaugsson et al⁹ estudiaron 108 de casos con candidemia y los compararon con controles de los años 1997 a 2001. La mortalidad fue del 61% en los pacientes que presentaron candidemia y del 12% en los pacientes control. Esta diferencia del 49% eleva el riesgo de muerte 5 veces (RR: 5,1; IC del 95%, 2,9-8,6).

Blot et al¹⁰ realizaron una revisión de la casuística de pacientes críticos sometidos a cirugía cardíaca y quemados, ingresados en áreas de cuidados intensivos de un hospital belga a lo largo de un período de 9 años. Los autores hallaron 73 pacientes críticos no neutropénicos que presentaron candidemia en el transcurso de su estancia en la UCI. Estos casos se relacionaron, en una proporción 1:2, con 146 pacientes a los que en ningún momento se había aislado *Candida* spp. y que correspondían al mismo período de 9 años. Ambos grupos de estudio eran comparables. La mortalidad hospitalaria de los grupos del estudio fue similar. Falleció el 48% de los pacientes que desarrollaron candidemia y el 43% de los pacientes del grupo control. Se observaron diferencias significativas en la mortalidad de pacientes de mayor edad y cuando el retraso del tratamiento fue superior a 48 h.

Morgan et al¹¹ realizaron un estudio poblacional de 743 casos de candidemia y 2.854 controles identificados en bases de datos de altas hospitalarias de Connecticut y Baltimore (Estados Unidos). La mortalidad atribuible fue del 19 y el 24%, respectivamente (OR: 5,3 y 8,5; $p < 0,05$).

Zaoutis et al¹² obtuvieron resultados similares tras analizar una base de datos americana (NIS 2000) que contiene datos sobre altas hospitalarias. En el año 2000 se registraron 8.949 casos de candidemia en Estados Unidos. Para seleccionar los 17.267 controles se empleó un modelo de regresión logística con el que calcular la probabilidad de desarrollar candidemia (*propensity analysis*). Según esta metodología estadística, la mortalidad atribuible a candidemia en la población hospitalaria estadounidense fue del 14,5% (IC del 95%, 12,1-16,9%).

En resumen, la mortalidad asociada a la candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos es extraordinariamente elevada¹³, y resulta difícil saber con exactitud en qué medida empeora esta infección el mal pronóstico del paciente.

Definición

Las peritonitis normalmente se clasifican en función de la causa del proceso inflamatorio, y se dividen en primarias, secundarias y terciarias. En las peritonitis primarias no hay disrupción del tracto gastrointestinal. La peritonitis secundaria es la forma de presentación más frecuente, y es el resultado de un proceso infeccioso local en la cavidad abdominal, con o sin perforación de víscera hueca, pudiendo evolucionar a una peritonitis difusa. La peritonitis terciaria es una entidad mal definida, y se suele referir a la peritonitis persistente o recurrente tras el tratamiento adecuado de una peritonitis secundaria.

Es necesario tener una idea del significado del aislamiento de *Candida* spp. en cualquiera de los fluidos orgánicos y para ello deben tenerse en cuenta las definiciones que se utilizan habitualmente.

Se define *colonización* como la presencia de *Candida* spp. en muestras obtenidas de orina, aspirado traqueal, contenido gástrico, orofaringe o heces. Se considera unifocal cuando *Candida* spp. es aislada en una única localización y multifocal cuando es aislada simultáneamente de varias localizaciones.

Se define *infección candidiásica* por la presencia de uno de los siguientes criterios: a) crecimiento de *Candida* spp. en al menos un hemocultivo; b) fondo de ojo compatible con endoftalmitis candidiásica en un paciente con clínica de sepsis; c) aislamiento de *Candida* spp. en muestras no típicas (p. ej., líquido ascítico, pleural o pericárdico) o en muestras obtenidas de cavidad abdominal durante un procedimiento quirúrgico, y d) candidiasis documentada histológicamente¹⁴.

La peritonitis por *Candida* spp. viene definida por el aislamiento de una especie de *Candida* spp. en una muestra peritoneal obtenida por laparotomía o punción percutánea en pacientes con clínica asociada y factores de riesgo, como la perforación de una víscera abdominal, la dehiscencia de una sutura intestinal con peritonitis, la pancreatitis aguda grave o la presencia de un catéter para diálisis peritoneal (tabla 2).

Tabla 2

Valores predictivos del aislamiento de *Candida* spp. en muestras peritoneales²⁵

Valores predictivos del aislamiento de levaduras según grados					
Grado	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión
A	3	100	40	100	40
B	33	87	46	79	54
C	84	50	67	72	71
D	100	13	100	64	65

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Grado A (0-1 factores de riesgo); grado B (> 2 factores de riesgo); grado C (> 3 factores de riesgo); grado D (4 factores de riesgo).

Diagnóstico

Aunque la infección invasiva por *Candida* es una de las enfermedades infecciosas que se acompaña de mayor morbilidad y mortalidad, no hay una herramienta diagnóstica exacta y precoz que permita detectar las primeras fases de la infección. La presencia de *Candida* spp. en algunas partes del organismo puede tener un significado patológico dudoso, excepto que el aislamiento se haya producido en sangre, fluidos estériles o por estudios histológicos. En el paciente crítico no neutropénico si el diagnóstico se basa solamente en el aislamiento en sangre o por endoftalmitis, la mortalidad puede alcanzar el 60%. Por otro lado, se conoce bien la baja rentabilidad de los hemocultivos, por lo que es imprescindible buscar métodos de diagnóstico precoz que identifiquen a los pacientes con probable infección diseminada por *Candida* spp.¹⁵.

En casos de sospecha de peritonitis por *Candida* spp., el diagnóstico debe basarse, preferentemente, en el análisis de muestras peritoneales de líquido y/o tejido peritoneal. El crecimiento de *Candida* spp. en muestras obtenidas de drenajes en los días posteriores a la cirugía se debe interpretar con cautela. En el caso, por ejemplo, de aislamiento de *Candida* spp. en pacientes con perforación gastrointestinal alta, se considera clínicamente relevante dada la alta mortalidad asociada.

El abordaje diagnóstico de un paciente que presente un cuadro séptico y que probablemente se deba a una infección por *Candida* spp. debe llevarse a cabo desde 3 aspectos: en primer lugar, identificar al paciente que presenta factores de riesgo para tener una infección candidiásica y valorar la respuesta inflamatoria sistémica que tiene en el momento de la infección; en segundo lugar, realizar cultivos tanto de muestras clínicas como de muestras de vigilancia epidemiológica para intentar discernir si el paciente está colonizado o no lo está, y en tercer lugar, las determinaciones serológicas que pueden ayudar en el diagnóstico.

Es necesario conocer el significado del aislamiento de *Candida* spp. en cualquiera de los fluidos orgánicos y para ello deben tenerse en cuenta las definiciones que se utilizan habitualmente y que se han descrito anteriormente.

Estas definiciones y criterios nos pueden orientar las muestras que deben cultivarse para llegar al diagnóstico de candidiasis. No se considera que los datos serológicos sean imprescindibles para llegar al diagnóstico de candidiasis invasiva sino que son, como se verá más adelante, una herramienta de ayuda para el diagnóstico. El problema de la baja rentabilidad de los hemocultivos (40-60%) ha hecho que se desarrollen otros métodos de diagnóstico etiológico.

Métodos microbiológicos tradicionales

No hay recomendaciones claras sobre el sistema de procesamiento de hemocultivos, pero habitualmente se recomienda el sistema lisis-centrifugación, dada la tendencia de los hongos a disponerse intracelularmente. Los medios habituales para hemocultivo tienen la misma eficacia que los específicos para hongos. No obstante, el procesamiento de las muestras sanguíneas se hace habitualmente con sistemas automáticos como BACTEC®. Los cultivos en medios sólidos como el agar Sabouraud suelen considerarse positivos cuando el número de unidades formadoras de colonias por mililitro es ≥ 10 , después de 48 h de incubación. Si es posible, debe realizarse un examen microscópico de fluorescencia aplicando como contraste fluorescente el blanco de calcoflúor, o realizar un examen directo con tinción argéntica que permita realizar el diagnóstico de forma precoz¹⁶.

En muestras con significado clínico debe solicitarse la identificación de la especie, puesto que puede orientar hacia la posibilidad de resistencia a alguno de los antifúngicos empleados. Con ello, evitaremos el empleo de antifúngicos que puedan ser ineficaces. La identificación de la especie se hace por combinación de examen microscópico con patrones bioquímicos mediante sistemas de identificación

comerciales, aunque constantemente se están investigando nuevos sistemas de identificación en el laboratorio¹⁷.

Debe solicitarse al laboratorio la realización de pruebas de sensibilidad de antifúngicos¹⁸. La indicación de esta prueba debe basarse en la importancia de la localización del aislamiento (sangre, fluidos estériles) en las que puede aportar información vital para el manejo del paciente, pero debería realizarse siempre que se haya producido un fracaso terapéutico, en cepas de pacientes que han recibido profilaxis o tratamiento antifúngico previo y, sobre todo, cuando se trate de infecciones por *Candida* no *albicans*. Siempre debe tenerse en cuenta que la correlación entre los resultados in vitro y la evolución de los enfermos depende de muchos factores y no es fácil de predecir.

Métodos independientes de cultivo

El d-arabinitol es un metabolito producido por diferentes especies de *Candida* que puede detectarse utilizando cromatografía de gas-líquido en el suero y orina de pacientes con candidiasis invasiva, si bien requiere técnicas complejas que hacen que su detección resulte poco práctica.

El glucano es un componente importante de la pared celular que se libera durante la infección y puede detectarse (1→3) β-d-glucano en el plasma. No es específico de la candidiasis invasiva, por lo que puede utilizarse en el diagnóstico de varias micosis. Se publicó un estudio multicéntrico¹⁹ en el que se estudiaba la utilidad de la determinación del (1→3) β-d-glucano en pacientes con sospecha de infección fúngica, la mayoría de ellos con candidiasis invasiva. Para un punto de corte de 60 pg/ml, la sensibilidad y especificidad de la prueba fue del 69,9 y el 87,1%, respectivamente, con un valor predictivo positivo del 83,8% y un valor predictivo negativo del 75,1%. Para un punto de corte de 80 pg/ml, la sensibilidad y especificidad de la prueba fue del 64,4 y el 92,4%, respectivamente, con un valor predictivo positivo del 89% y un valor predictivo negativo del 73%.

Por otro lado, el diagnóstico histológico ocupa un papel escaso en cuantía, pero de gran seguridad cuando se llega a la observación de invasión histológica.

Finalmente, hay técnicas de biología molecular basadas en la detección de ácidos nucleicos. Una de estas técnicas es la PCR en tiempo real, que ha demostrado eficacia para el diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas²⁰, por lo que quizá pueda constituirse en una técnica de referencia para el futuro, aunque hoy por hoy está aún lejos de poder llevarse a cabo de manera rutinaria en la práctica clínica diaria.

La complejidad de la composición antigénica de la pared de *Candida* spp. ha permitido la investigación de numerosos marcadores de infección fúngica²¹. Estos antígenos son capaces de desencadenar potentes respuestas inmunológicas. La medición de esta respuesta es la base de los métodos inmunológicos de detección de infecciones por *Candida* spp. entre los antígenos de la pared celular, destaca el manano, un polisacárido muy abundante en las levaduras y micelios de *C. albicans*, constituido por unidades de manosa que forman cadenas centrales largas unidas entre sí por enlaces α-1→6 y cadenas laterales cortas de manosa unidas entre sí por enlaces β-1→2 y α-1→2.

La detección de anticuerpos frente a los componentes antigénicos de la pared celular de la levadura tiene 2 problemas: por un lado, pueden encontrarse títulos altos de anticuerpos en pacientes que están solamente colonizados por *Candida* spp., y por otro, la respuesta de anticuerpos puede estar retrasada, reducida o anulada en pacientes inmunocomprometidos o en situación crítica. Aunque algunas de estas pruebas han demostrado su utilidad en determinadas situaciones, las dificultades de estandarización que presentan hacen que en la práctica clínica habitual no se empleen²².

La combinación de las pruebas aquí descritas podría ser útil para compensar las deficiencias de cada una de ellas. Por otro lado, no hay que olvidar que la endoftalmítis y candidemia, a pesar de una baja

incidencia y prevalencia en el contexto de un paciente con factores de riesgo determinados y con cuadro clínico sugestivo de candidiasis invasiva, es diagnóstico de ésta, y tiene repercusiones en el tratamiento y evolución de los pacientes.

Significado clínico de las muestras abdominales positivas a *Candida* spp.

El significado clínico de los aislamientos de *Candida* spp. que se obtienen a partir de muestras de exudados de la herida quirúrgica o de los drenajes abdominales es un tema muy debatido desde hace muchos años. Generalmente, esta levadura aislada en los cultivos de pacientes con peritonitis o abscesos intraabdominales forma parte de una flora polimicrobiana y su presencia se asociaba a una peor evolución, pero inicialmente se consideró que el hongo no era más que un patógeno colonizante.

La peritonitis por *Candida* spp. es una de las formas más frecuentes de infección candidiásica en pacientes quirúrgicos. Pero, la peritonitis por *Candida* spp. tiene un perfil definido como "el aislamiento de una especie de *Candida* spp. en una muestra peritoneal obtenida por laparotomía o punción percutánea en pacientes con clínica asociada y factores de riesgo, como la perforación de una víscera abdominal, la dehiscencia de una sutura intestinal con peritonitis, la pancreatitis aguda grave o la presencia de un catéter para diálisis peritoneal"²³. Por lo tanto, el aislamiento de *Candida* spp. en drenajes quirúrgicos no es equivalente a la peritonitis por *Candida* spp. y no se incluye en la definición de ésta.

El aislamiento de *Candida* spp. en un drenaje o superficie de una herida quirúrgica puede proceder de 3 fuentes: a) disrupción de la barrera intestinal; b) colonización cutánea en la proximidad, y c) diseminación por vía hematogena de una infección existente en otros focos, en el contexto de una colonización múltiple o candidiasis diseminada.

La diferenciación entre uno y otro mecanismo es de capital importancia, ya que, en el primer caso, además del tratamiento antifúngico es obligatorio el tratamiento quirúrgico; en el segundo caso, frente a levaduras no debía añadirse tratamiento, y en el tercer caso, el tratamiento médico sería la parte fundamental del tratamiento, sin requerir, por tanto, un abordaje quirúrgico. De todos modos, es evidente que también puede haber una mezcla de los 3 mecanismos, lo que dificulta de manera enorme el conocimiento del verdadero papel del aislamiento de levaduras en dichos drenajes.

El primer aspecto que debe considerarse en un paciente en el que se aísla *Candida* spp. en un drenaje es valorar si éste se encuentra en riesgo de infección por *Candida* spp. En pacientes sin factores de riesgo de infección y que se encuentran estables, el aislamiento de *Candida* spp. en drenajes abdominales no debe tener ningún significado patógeno y debe considerarse una colonización. Pero si hubieran factores de riesgo, debe buscarse si esa colonización representa una muestra dentro de una colonización multifocal o es la expresión de la perforación intestinal y de la posible presencia de peritonitis candidiásica.

Los factores de riesgo para candidiasis invasiva/candidemia fueron evaluados por Puzniak et al²⁴, que encontraron 5 factores predictores significativos de infección fúngica diseminada en el análisis multivariante: presencia de catéteres Hickman (OR: 9,5), uso de inhibidores de la acidez gástrica (OR: 6,4), ingreso en UCI (OR: 6,4), presencia de sonda nasogástrica (OR: 3,7) y uso de antibiotioterapia previa (OR: 1,5 por cada antibiótico administrado). Otros factores de riesgo descritos en numerosos estudios son referidos en la tabla 2.

Dupont et al²⁵ identificaron 4 factores predictivos independientes del aislamiento de levaduras en líquido peritoneal en pacientes críticos con peritonitis. Esos factores fueron: fallo cardíaco durante la cirugía, tracto digestivo superior como origen de la peritonitis, sexo femenino y antibiotioterapia previa. A su vez, establecieron una escala donde definían 4 grados de gravedad en función del número de

factores de riesgo; el grado C de la escala, que se corresponde con la presencia de 3 factores de riesgo, presentaba la mejor relación entre sensibilidad y especificidad, valores predictivos negativo y positivo, y la mejor precisión global (tabla 3).

Una forma de analizar el significado del aislamiento de *Candida* spp. en peritoneo es según la mortalidad asociada, comparándola con la mortalidad de los pacientes con peritonitis en los que no se aísla *Candida* spp. La presencia de levaduras en líquido peritoneal se asocia a tasas de mortalidad que oscilan entre el 55-70%. La razón de esta elevada mortalidad todavía hoy en día no se ha explicado bien, aunque la mortalidad aumenta significativamente en los pacientes con candidiasis peritoneal, no sucede lo mismo en todos los pacientes. Así, por ejemplo, las tasas de mortalidad en pacientes ingresados en la UCI en los que se aísla *Candida* spp. en exudado peritoneal es del 55% si se compara con una población similar pero en la que no se aíslan hongos a partir del foco abdominal. Por otra parte, la mortalidad de los pacientes con complicación infecciosa tras cirugía abdominal (de entre los cuales el 7% presentan candidiasis en el exudado intraperitoneal), pero hospitalizados en unidades convencionales, es del 17%. Un reciente estudio llevado a cabo por Montravers et al hace énfasis en el papel que desempeña *Candida* spp. cuando se aísla en líquido peritoneal²⁶. Estos autores demuestran que el pronóstico de la peritonitis por *Candida* spp. depende del tipo de infección. En el estudio que llevó a cabo, la mortalidad y la morbilidad significativamente aumentadas que se observaron en el grupo con peritonitis nosocomial, en las que se aisló *Candida* spp. en líquido peritoneal, apoyaría su papel patógeno (mortalidad del 48% en el subgrupo de pacientes con peritonitis fúngica nosocomial, frente al 28% de mortalidad en el subgrupo control, $p < 0,01$).

En el paciente quirúrgico, la intensidad de la colonización por *Candida* spp. se relaciona con la aparición de infección candidiásica, como demostraron Pittet et al²⁷ hace más de 1 década. Un índice de colonización $> 0,5$ (número de muestras positivas dividido entre número de total de muestras no sanguíneas obtenidas) se relaciona con la aparición de infecciones con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 66%. Desafortunadamente, en el trabajo referido no se mencionan los aislamientos positivos en los drenajes quirúrgicos o en el exudado de una herida, sino que se engloban dentro de las muestras de cribado. Asimismo, el índice de colonización corregido ($> 0,4$), que relaciona el número de colonias aisladas de *Candida* spp.

(medido por métodos semicuantitativos) en cada foco, también se vincula con la aparición de infección con una sensibilidad y especificidad del 100%.

La colonización por *Candida* spp. en más de 2 sitios distintos del organismo se ha propuesto como parámetro para el inicio del tratamiento en pacientes quirúrgicos de alto riesgo; aunque solamente el conocimiento del número de sitios colonizados no sirve para predecir la presencia de infección.

Parece demostrado que deben considerarse de manera distinta el aislamiento de una levadura en un drenaje abdominal, en el postoperatorio inmediato de una peritonitis de la comunidad de tracto intestinal bajo (p. ej., una diverticulitis perforada de sigma), y el aislamiento de la misma levadura en los drenajes de un paciente con una intervención previa de una perforación de una úlcera duodenal, con antibióticos previos, en el que hay la sospecha de dehiscencia de sutura. Aunque en este último caso el aislamiento de *Candida* spp. en los drenajes abdominales o en el exudado de la herida quirúrgica no equivale a la existencia de peritonitis, esto sugiere: en primer lugar, ruptura de la barrera intestinal y, por lo tanto, debe requerir reparación quirúrgica, y en segundo lugar, el inicio del tratamiento antifúngico, como se aconseja en las recomendaciones de los expertos.

Por todo lo anterior, el aislamiento de *Candida* spp. en muestras procedentes de drenajes abdominales o de exudados de herida quirúrgica no es sinónimo de peritonitis por *Candida* spp., para llegar a ese diagnóstico hay que tener en cuenta otros aspectos:

- Valorar los factores de riesgo que presenta el paciente de desarrollar infección candidiásica.
- Conocer si esa muestra abdominal es un aislamiento único o también hay aislamientos de *Candida* spp. en otros focos. Tomar muestras de faringe, recto, aspirado bronquial, orina, piel y sangre. Valorar si hay colonización candidiásica multifocal. También pueden buscarse focos en profundidad (abscesos) accesibles por vía percutánea y tomar muestras directas.
- Hacer exploraciones radiológicas y quirúrgicas para buscar dehiscencia de suturas o necrosis intestinal.
- Si el paciente no tiene factores de riesgo de candidiasis invasiva y está estable, y el drenaje abdominal es el único foco de aislamiento de *Candida* spp., éste se considerará una colonización.

Tabla 3
Tratamiento de la peritonitis candidiásica

Patología	Comorbilidad	Sepsis	Antifúngico	Ejemplos
Perforación de víscera hueca + peritonitis	Ninguna	Ausente	Ninguno	Apendicitis, colecistitis, diverticulitis, úlcus séptico
Perforación de víscera hueca + peritonitis	Inmunodeprimido o con tratamiento inmunosupresor	Presente o ausente	FCZ (primera elección)	Neoplasia sólida, EII, trasplantado
Peritonitis postoperatoria	Sano o con comorbilidades	Presente o ausente	Estable (FCZ) Inestable o <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> (CAS, AFBL, VOR)	Dehiscencia de anastomosis/sutura
Peritonitis nosocomial	Sano o con comorbilidades	Presente o ausente	Estable (FCZ) Inestable o <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> (CAS, AFBL, VOR)	Diverticulitis perforada, isquemia mesentérica, megacolon tóxico
Peritonitis difusa terciaria	Sano o con comorbilidades	Presente	Estable (FCZ) Inestable o <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> (CAS, AFBL, VOR)	Cirugía urgente no resolutive
Peritonitis nosocomial	Sano o con comorbilidades	Presente	Valorar profilaxis Estable (FCZ) Inestable o <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> (CAS, AFBL, VOR)	Perforaciones recurrentes
Peritonitis biliar	Sano o con comorbilidades	Presente	Valorar profilaxis Estable (FCZ) Inestable o <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> (CAS, AFBL, VOR)	Colecistitis gangrenosa, dehiscencia, drenaje biliar

AFBL: anfotericina B liposómica; CAS: caspofungina; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; FCZ: fluconazol; VOR: voriconazol.

Tratamiento

El uso profiláctico de antifúngicos en pacientes ingresados en UCI ha sido y es un tema de gran controversia. Recientes estudios afirman que el uso profiláctico de antifúngicos puede disminuir la incidencia de infecciones fúngicas en grupos seleccionados de alto riesgo. A medida que el número de factores de riesgo aumenta, el riesgo de candidiasis invasiva es mayor. Es más, si se tuvieran en cuenta todos los factores de riesgo descritos, la mayoría de los pacientes ingresados en UCI podrían ser candidatos al uso de antifúngicos de manera profiláctica. Lam et al determinan que estarían indicados los antifúngicos profilácticos en pacientes con perforación intestinal recurrente y/o fugas anastomóticas, puesto que estos pacientes presentan un riesgo extremadamente alto de candidiasis invasiva, y el uso empírico de fluconazol ha demostrado disminuir significativamente la incidencia de infección a un 4%.

No se ha demostrado que este hecho se traduzca en una reducción en la mortalidad. Por otro lado, el uso indiscriminado de antifúngicos puede conllevar al incremento de las resistencias y los efectos adversos.

Por otra parte, no hay evidencia suficiente que soporte el uso rutinario de tratamiento antifúngico empírico. Incluso en pacientes de alto riesgo, el uso empírico de fluconazol no ha demostrado un beneficio significativo. No se recomienda iniciar tratamiento empírico en pacientes con peritonitis primaria o secundaria adquirida en la comunidad. Debería considerarse iniciar tratamiento empírico en pacientes con peritonitis secundaria nosocomial y peritonitis terciaria, puesto que el pronóstico empeora con el aislamiento de *Candida* spp. Las recientes guías de la Infectious Diseases Society of America recomiendan el uso de fluconazol para la prevención de la candidiasis invasiva en pacientes quirúrgicos de alto riesgo ingresados en UCI²⁸.

Dado el emergente aumento de *Candida* spp. resistentes a azoles, se ha hecho necesario valorar el uso de otros antifúngicos en la prevención de candidiasis invasiva intraabdominal. Senn et al²⁹ realizaron un estudio prospectivo donde incluyeron 19 pacientes con perforación intestinal/fugas anastomóticas recurrentes o pancreatitis necrosante donde concluyeron que el uso de caspofungina podría ser eficaz y seguro en la prevención de la candidiasis intraabdominal en este tipo de pacientes quirúrgicos de alto riesgo.

Una terapia antimicrobiana inicial inadecuada se ha asociado con un peor pronóstico en los pacientes críticos con peritonitis. Son pocos los estudios que han examinado el impacto de una profilaxis o una terapia anticipada con antifúngicos en pacientes de cirugía, traumáticos o de la UCI³⁰.

Dado que una tercera parte de los pacientes con perforación gastrointestinal recurrente desarrolla peritonitis por *Candida* spp., Eggmann et al³¹ estudiaron el efecto de la profilaxis con fluconazol en pacientes sometidos a intervención quirúrgica de alto riesgo de infección fúngica invasiva. Para ello, llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (23 pacientes recibieron fluconazol a dosis de 400 mg/día y 20 pacientes, placebo), entre pacientes sometidos a intervención quirúrgica de alto riesgo con perforaciones gastrointestinales recurrentes o dehiscencia de anastomosis. En el grupo tratado con fluconazol, la incidencia de candidiasis peritoneal se redujo del 35 (7 de un total de 20) al 4% (1 de 23) y se redujo de forma significativa la mortalidad atribuida a candidiasis (el 0 frente al 20%; $p = 0,04$). Este estudio indica que un subgrupo de pacientes con cirugía abdominal de alto riesgo de infección fúngica se beneficiaría de profilaxis o terapia antifúngica anticipada. Sin embargo, la sobreutilización de antifúngicos tiene sus inconvenientes, como el desarrollo e inducción de resistencias a azoles, así como el potencial incremento en la prevalencia de infecciones por *C. glabrata*, con sensibilidad dependiente de la dosis a fluconazol o resistencia inducida.

También se ha comprobado que la administración de una única dosis de fluconazol (400 mg) por vía intravenosa durante la inter-

vención de peritonitis secundaria a perforación, tampoco reduce la mortalidad (OR: 0,21; IC del 95%, 0,04-1,06; $p = 0,059$), por lo que esta práctica no estaría fundamentada.

Ante pacientes con candidiasis peritoneal, tanto si son abscesos como peritonitis difusa, hay que pensar en perforaciones o dehiscencia de anastomosis, fundamentalmente del tracto digestivo superior. Aunque es poco frecuente que se desarrolle candidemia, estos pacientes deben recibir tratamiento antifúngico por vía sistémica lo antes posible.

Tanto el fluconazol como la anfotericina B deosoxicolato resultan eficaces en la erradicación de las especies de *Candida* spp. que con mayor frecuencia ocasionan peritonitis fúngica en el paciente crítico no neutropénico. Recomendamos la administración de fluconazol como antifúngico de primera elección en peritonitis candidiásica, puesto que tiene la ventaja de tratarse de un fármaco bien tolerado, que presenta pocos efectos secundarios, así como una biodisponibilidad, una muy buena penetración tisular y una actividad antifúngica de amplio espectro. Con fluconazol se alcanzan valores suficientes en líquido peritoneal para erradicar el microorganismo; además, esta sustancia cubre adecuadamente la mayoría de especies que causan candidiasis peritoneal (*C. albicans* y *C. tropicalis*). El tratamiento está indicado cuando se identifican levaduras en la tinción de Gram del exudado peritoneal y el paciente se halla hemodinámicamente estable. La dosis a administrar es de 10-12 mg/kg/día durante al menos 2-3 semanas o según la respuesta del paciente (resolución del cuadro de fungemia).

En los pacientes inestables hemodinámicamente y/o en situación de disfunción multiorgánica, podremos optar por la administración de caspofungina en dosis de 50 mg al día tras una dosis de carga de 70 mg, o una anfotericina lipídica (Ambisome® a dosis de 3 mg/kg/día o Abelcet® a dosis de 5 mg/kg/día), o voriconazol a dosis de 4 mg/kg cada 12 h tras una carga de 6 mg/kg, siempre y cuando el paciente no haya recibido previamente un derivado azólico (tabla 3).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Blot S, Vandewoude K, De Waele J. *Candida* peritonitis. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:195-9.
- Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP; and the National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular Trend of Hospital-Acquired Candidemia among Intensive Care Unit Patients in the United States during 1989-1999. *Clinical Infect Dis.* 2002;35:627-30.
- Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs.* 2005;65:1611-20.
- Sandven P, Qvist H, Skovlund E; NORGAS Group and the Norwegian Yeast Study Group. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med.* 2002;30:541-7.
- Zaragoza R, Pemán J, Salavert M. Is the use of antifungal management advisable in critical patients with positive isolation of *Candida* spp. from intraabdominal clinical samples? *Rev Iberoam Micol.* 2008;25:203-7.
- 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.
- 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.
- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med.* 1988;148:2642-5.
- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande BJ, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1172-7.
- Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med.* 2002;113:480-5.
- Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:540-7.
- Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1232-9.

13. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C, Martínez-González J, León-Regidor MA, Ibáñez-Lucía P, et al. 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.
14. León C, Álvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MA, Nolla J, Jordá R; and the EPCAN Study Group. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:233-42.
15. Ibáñez-Nolla J, Nolla-Salas M, León MA, García F, Marrugat J, Soria G, et al. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect.* 2004;48:181-92.
16. Gadea I, Cuenca-Estrella M. Recomendaciones para el diagnóstico micológico y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:32-9.
17. Alexander BD, Ashley ED, Reller LB, Reed SD. Cost savings with implementation of PNA FISH testing for identification of *Candida albicans* in blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;54:277-82.
18. Cuenca-Estrella M, Martín Mazuelos E, Álvarez-Lerma F, Ortiz Leyba C, León Gil C. Infecciones por *Candida* spp. en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2005; Supl 3:12-20.
19. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vázquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis.* 2005;41:654-9.
20. Klingspor L, Jalal S. Molecular detection and identification of *Candida* and *Aspergillus* spp. from clinical samples using real-time PCR. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:745-53.
21. Montón J. El diagnóstico microbiológico independiente del cultivo en la candidiasis invasora. Importancia de los marcadores fúngicos. *Rev Iberoam Micol.* 2006;23:20-5.
22. Iruretagoyena JR, Regúlez P, Quindos G, Pontón J. Anticuerpos anti-micelio de *Candida albicans* en dos pacientes de cuidados intensivos con candidiasis invasora. *Rev Iberoam Micol.* 2006;23:50-3.
23. Eubanks PJ, Virgilio C, Klein S, Bongard F. *Candida* sepsis in surgical patients. *Am J Surg.* 1993;166:617-9.
24. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:628.
25. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med.* 2003;31:752-7.
26. 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.
27. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994;220:751-8.
28. 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. *CID.* 2009;48:503-35.
29. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, Demartines N, Bille J, et al. Caspofungin for prevention of intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med.* 2009;35:903-8.
30. Cruciani M, De Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intens Care Med.* 2005;31:1479-87.
31. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1066-72.