

# 5

## EL CASO DE INFECCIOSAS

### CANDIDIASIS DISEMINADA: INFORME SOBRE SEIS CASOS DIAGNOSTICADOS EN EL LABORATORIO DE MICOLOGIA DE LA CORPORACION PARA INVESTIGACIONES BIOLOGICAS (CIB)

\* Sigifredo Ospina O.,

#### RESUMEN

---

---

Se presentan seis casos de Candidiasis diseminada diagnosticados en Medellín entre 1979 y 1989. Los pacientes tenían una enfermedad de base que requirió hospitalización prolongada así como diferentes intervenciones terapéuticas. Todos los pacientes exhibían 2 factores predisponentes comunes a saber, la presencia de un cateter venoso central y haber recibido antibióticos de amplio espectro por largo tiempo. Las manifestaciones clínicas predominantes fueron síndrome febril, bronconeumonía, infección urinaria y diarrea. La Candida se aisló más comúnmente de sangre y de orina. Más del 50% de los pacientes murieron a pesar de la terapia antifúngica.

Palabras clave: Candidiasis diseminada, Factores predisponentes.

#### SUMMARY

---

---

Disseminated candidiasis has become an important and frequent infection in special patients. Six cases diagnosed at the laboratories of the CIB between 1979 and 1989 are reviewed. The patients had underlying diseases which led to prolonged hospitalization and to different therapeutic interventions. All patients had two common predisposing factors, namely, a central venous catheter and broad-spectrum antibiotics. *Candida albicans* was isolated more frequently from blood and urine. More than 50% of the patients died in spite of antifungal therapy.

Key Words: Disseminated candidiasis. Predisposing factors.

\* Estudiante de Postgrado, Programa de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín - Colombia

## INTRODUCCION

Los diferentes adelantos científicos que ayudan a prolongar la vida de las personas tales como los trasplantes y el subsecuente uso de drogas inmunosupresoras, los tratamientos anti-neoplásicos, el extenso uso de esteroides y antibióticos de amplio espectro, la utilización de procedimientos invasivos (catéteres centrales) y otros varios, han contribuido a que una serie de microorganismos antes considerados como flora comensal, se constituyan ahora en causa importante de infección sistémica (1,2,3,4). Los hongos y especialmente las levaduras del género **Cándida** son agentes causales importantes de este tipo de infecciones. Tales levaduras se comportan como oportunistas cuando las condiciones del huésped les son favorables y en ocasiones, causan compromiso sistémico severo.

El término **Candidiasis diseminada** se refiere a un proceso en el cual las lesiones por **Cándida** aparecen al menos en dos sitios corporales; puede haber compromiso primario en unos órganos y secundario en otros; además, las lesiones pueden ser clínicamente inaparentes y existe compromiso de sitios topológicamente "superficiales" (como tracto gastrointestinal y tracto respiratorio). El hallazgo del hongo en dos o más de estos sitios es bastante sugestivo de enfermedad diseminada. La presencia de la levadura en sangre, principalmente si se detecta en más de una ocasión y con diferentes intervalos, también es indicio importante de compromiso sistémico (1,2,3,4).

El diagnóstico se establece tardíamente al no ser considerada la micosis en el diagnóstico diferencial y al restarle importancia al aislamiento del agente a partir de muestras clínicas (1,3,4). A veces es difícil llegar a la confirmación diagnóstica por el laboratorio ya que en ocasiones y ante la alta sospecha de la entidad y el mal estado del paciente, se inician tempranamente las drogas antimicóticas.

Hay informes que hacen pensar que la candidiasis sistémica ha existido desde hace muchos años; sin embargo y de acuerdo a Odds (1) el primer caso completamente documentado fue el de Parillo en 1950; un poco más tarde (1959) Braude y Rock encontraron 3 casos publicados. Cinco años más tarde, Hurley señaló 48 casos en la literatura mundial y a partir de los años 70, fueron más frecuentes los informes de pacientes con candidiasis diseminada (1). Con el ánimo de contribuir a complementar el conocimiento de los diferentes aspectos de la candidiasis sistémica en nuestro medio, se estudiaron retrospectivamente los casos que fueron diagnosticados en la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) entre Agosto de 1979 y Agosto de 1989. De ellos se seleccionaron 6 casos en los cuales fue posible obtener adecuada información para análisis.

## MATERIAL Y METODOS

Para obtener la información preliminar sobre los pacientes con posible diagnóstico de candidiasis diseminada, se revisaron los registros de pacientes en un período de 10 años (Agosto de 1979 y Agosto de 1989), seleccionando -con base en criterios pre-establecidos- los casos que presentaban aislamiento de **Cándida** a partir de muestras patológicas especiales (sangre, biopsia, orina y otros). Con la información obtenida se procedió a localizar las historias clínicas de los pacientes en las Instituciones donde ellos fueron atendidos, historias que se revisaron en busca de datos referentes a edad, sexo, enfermedad subyacente, factores predisponentes, sitio(s) de origen de la muestra(s) que sirvió para la identificación del hongo, tratamiento antimicótico recibido y evolución de los pacientes.

Los exámenes que fueron practicados con el fin de establecer o confirmar la presencia de **Cándida** en las muestras enviadas para estudio fueron: hemocultivo, examen directo, cultivo, identificación de especie con base a formación de tubo germinal, produc-

ción de clamidiosporos y clasificación por pruebas bioquímicas (1,2).

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente estudio aparecen en la Tabla 1. Las edades de los pacientes fluctuaron entre 10 días y 83 años, sin un predominio especial en ningún grupo de edad. Ambos sexos fueron afectados por igual.

Todos los pacientes presentaron enfermedad subyacente, la que obligó a hospitalizaciones prolongadas y por consiguiente, a un variado número de intervenciones terapéuticas. En 5 de los 6 pacientes fue necesario colocar un catéter central, en uno de ellos para hiper-alimentación parenteral y en los 4 restantes, para medición de la presión venosa. En 2 casos, dichos catéteres tuvieron que ser combinados en repetidas ocasiones y por diferentes circunstancias. Los catéteres permanecieron instalados por períodos mayores de 10 días.

Por razón de su enfermedad de base o por las complicaciones infecciosas demostradas o sospechadas, los 6 pacientes recibieron antibióticos de amplio espectro, generalmente más de uno simultáneamente y por varias semanas. Las manifestaciones clínicas que coincidieron con el aislamiento del hongo fueron las siguientes: 1) aparición o acentuación de un síndrome febril, de varios días de evolución, en todos los pacientes; 2) evidencia clínica y radiológica de bronconeumonía, en 3 pacientes; 3) un síndrome diarreico no atribuible a causas parasitarias o infecciosas diferentes a la *Candida*, en 3 casos; 4) síntomas y signos de infección urinaria sin que se hubiese demostrado una bacteria como agente etiológico, en 3 casos.

*Candida albicans* fue aislada de sangre en 3 pacientes, de materia fecal en 2, de catéter central en 2, de cavidad oral en 2 y de material purulento de dren abdominal, en 1. Con una excepción, en todos los pacientes fue aislada de por lo menos 2 muestras to-

madadas de diferentes sitios; en 1 paciente, se aisló el germen de 4 sitios distintos.

Cinco de los 6 pacientes recibieron tratamiento antimicótico; a dosis y por períodos variables, 2 recibieron Anfotericina B, 2 ketoconazole y 1 itraconazole. Con respecto a la evolución de los pacientes, 4 murieron y 2 se recuperaron satisfactoriamente.

## DISCUSION

Los resultados obtenidos (en este estudio) concuerdan con lo descrito en la literatura con respecto a los varios aspectos de la candidiasis diseminada. Es así como en este estudio, resultaron afectadas personas de todas las edades y de ambos sexos; algunas publicaciones sugieren que la mayor incidencia de esta forma de candidiasis está en los extremos de la vida (5,6,7). Más que la edad y el sexo, son las enfermedades subyacentes y los diferentes procedimientos terapéuticos los que predisponen al paciente a sufrir la enfermedad (5,8,9,10,11).

Dentro de los factores predisponentes más consistentemente encontrados en los pacientes del grupo y además de su enfermedad de base, estuvieron la implantación de catéteres centrales así como el uso de antibióticos de amplio espectro, factores que se presentaron simultáneamente en todos los pacientes descritos en este estudio. Se ha sugerido que otro tipo de dispositivos tales como venoclisis, sondas vesicales, nasogástricas o tubos endotraqueales pueden también favorecer la diseminación (4,10); tales dispositivos fueron comprobados en 6 de los pacientes de la presente serie.

Es difícil separar las manifestaciones clínicas producidas por la enfermedad de base y por otras infecciones concomitantes diferentes a las micóticas, de la candidiasis misma. Sin embargo, existen algunos signos o síntomas que orientan hacia el diagnóstico, tales como el empeoramiento del paciente sin una causa justificada, el acentuamiento de un síndrome febril que no mejora con antibioterapia apropiada así como la aparición

Tabla 1: Características de 6 pacientes con candidiasis sistémica

Paciente No.	Edad y sexo	Enfermedad subyacente e intervenciones practicadas	Otros factores predisponentes	Manifestaciones clínicas	Origen, muestra y especie aislada
1	10 a/M	Enfermedad poliquística renal.	Venoclisis, sonda vesical, antibióticos amplio espectro	Infección urinaria candidiasis oral, síndrome febril.	Material boca y orina (punción suprapúbica) C. albicans
2	23 a/M	Fribrilostosis subendocárdica, fibrilación auricular, insuficiencia renal.	Cateter subclavio PVC, venoclisis, antibióticos amplio espectro.	Bronconeumonía, diarrea, síndrome febril.	Sangre y materia fecal C. albicans.
3	25 a/F	Nefrocalcinosis, absceso urinario, peritonitis, pulmón de choque, cirugía abdominal, dren al exterior.	Cateter subclavio PVC, dren abdominal, venoclisis, tubo endotraqueal, antibióticos amplio espectro.	Bronconeumonía, diarrea, síndrome febril.	Punta cateter y material drenaje. C. albicans.
4	68 a/F	Diabetes mellitus descompensada, encefalopatía metabólica.	Cateter subclavio PVC, sonda nasogástrica, venoclisis, sonda vesical, tubo endotraqueal, antibióticos amplio espectro.	Infección urinaria, diarrea, sepsis, síndrome febril.	Material boca, sangre, orina y materia fecal. C. albicans
5	69 a/F	Duodenitis crónica activa, ulcerada y erosiva, gastritis crónica universal, laparotomía, piloroplastia.	Cateter subclavio PVC, sonda vesical, sonda nasogástrica, venoclisis, antibióticos amplio espectro.	Infección urinaria, bronconeumonía, fístula enterica, síndrome febril.	Sangre y orina C. albicans.
6	83 a/M	Fractura de fémur, ICC, reducción quirúrgica, laparotomía exploradora.	Cateter central hiperalimentación, sonda vesical, antibióticos amplio espectro.	Bronconeumonía, síndrome febril	Muestra cateter y hemocultivo. C. albicans.

de síntomas o hallazgos clínicos (y/o radiológicos) indicadores del compromiso de ciertos órganos. Entre estos los pulmones, riñones, hígado y bazo, SNC, TGI y sistema óseo articular son los más frecuentemente afectados (1,4,6,12). Los pacientes informados en este estudio presentaron compromiso de pulmones, riñones y tracto gastrointestinal; en la mayoría de las muestras procedentes de dichos órganos no se identificó otro patógeno diferente al hongo que pudiera explicar la sintomatología.

Las muestras de donde más frecuentemente se aísla el microorganismo y que orientan al diagnóstico, son sangre, orina, materias fecales y catéteres centrales (1,2,10). Los mejores indicadores de la enfermedad sistémica son los hemocultivos pero, desafortunadamente, su sensibilidad no es muy alta, (aproximadamente 50% (1,2,4); esto fue corroborado en nuestro estudio en el cual de 5 pacientes estudiados por hemocultivo, 3 fueron positivos.

La muestra de orina tomada por punción suprapúbica es especialmente valiosa (6), particularmente en niños en quelenes y como se demostró en el único paciente infantil estudiado (caso # 1), los cultivos son regularmente positivos. Las muestras tomadas de cateter tienen valor siempre y cuando el hongo se detecte simultáneamente en sangre periférica o en otro sitio distante (10); esto sucedió en el paciente # 3, en el cual el hongo se identificó en el cateter y en material purulento de drenaje abdominal.

El aislamiento simultáneo del hongo a partir de cavidad oral o de materias fecales y de otro sitio corporal, estaría indicando el origen de la infección sistémica, principalmente cuando el paciente refiere patología del tracto gastrointestinal (1).

La especie de *Candida* más frecuentemente aislada en los pacientes con la micosis diseminada es la *C. albicans*, especie que fue encontrada en todos los pacientes del presente estudio. Sin embargo, pueden aislarse otras especies tales como *C. tropicalis*,

*C. parapsilopsis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondi*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. kefyr* y *C. rugosa* (1,8,9).

La candidiasis diseminada es una enfermedad de alta letalidad aún en presencia de tratamiento antifúngico; la mayoría de las veces, sin embargo, es difícil determinar si la muerte fue causada por la enfermedad de base y sus complicaciones o por efecto directo del hongo. El consenso es que se trata de una suma de factores en los que el hongo juega un papel importante. Cuatro de los pacientes del estudio murieron a pesar de que 3 de ellos alcanzaron a recibir tratamiento antimicótico. La droga de elección y que continúa recomendándose es la anfotericina B, combinada con la 5-fluorocitocina (1,2,4,7,13).

No se recomienda el uso de ketoconazol en el tratamiento de estas formas de candidiasis salvo en casos especiales. Los nuevos imidazoles, aún en investigación, como el itraconazol parecen promisorios pero no existe aún suficiente experiencia (14).

#### REFERENCIAS

1. Odds, F.C. *Candida and Candidosis*. Leicester University Press, England, 1979.
2. Rippon, J. *Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. 3rd. edition, 1988, pp. 532-581.
3. Proceedings of a Symposium. *Candidiasis: A growing concern*. Am. J. Med. 1984, 77 (4D): 48 pages.
4. Meunier-Carpentier, F. *Candidiasis*. Europ. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1989, 8: 438-447.
5. Marsh, P.K., Talley, F.P., Kellum, J., Callow, A., Gorbach, S.L. *Candida Infections in Surgical Patients*. Ann. Surg. 1983, 198: 42-47.
6. Baley, J.E., Kliegman, R.M. and Fanaroff, A.A. *Disseminated fungal infections in very low-birthweight infants. Clinical manifestations and epidemiology*. Pediatrics 1984, 73: 144-152.
7. Baley, J.E., Kliegman, R.M., Fanaroff, A.A. *Disseminated fungal infections in very low-birthweight infants. Therapeutic toxicity*. Pediatrics 1984, 73: 153-157.

8. Meunier-Carpentier, F., Kichn, T.E., Armstrong, D. Fungemia in the immunocompromised host. Changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am. J. Med.* 1981, 71: 363-370.
9. Solomon, S.L., Khabbaz, R.F., Parker, R.H., Anderson, R.L., Geraghty, M.A., Furman, R.M. and Martone, W.J. An outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition. *J. Infect. Dis.* 1984, 149: 98-102.
10. Decker, M. and Edwards, M. Central venous catheter infections. *Ped. Clin. North America*, 1988, 35: 579-612.
11. Radentz, W. .H. Opportunistic fungal infections in immunocompromised hosts. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989, 20: 989-1003.
12. Klein, J. Watanakunakorn Ch. Hospital Acquired Fungemia. Its natural course and clinical significance. *Am. J. Med.* 1979, 67: 51-58.
13. Dupont, B. and Drouhet, E. Cutaneous, ocular and osteoarticular candidiasis in heroin addicts. New clinical and therapeutic aspects in 38 patients. *J. Infect. Dis.* 1985, 152: 577-591.