

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

CANDIDIASIS PERITONEAL:

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO. ESTUDIO PRELIMINAR.

Autor: M^aJosé Hernández Cádiz

Director: prof. A. Artigas Raventós

Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

Septiembre, 2010

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Professor, A.Artigas del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

FA CONSTAR

Que el treball titulat : CANDIDIASIS PERITONEAL: PREVALENCIA I FACTORS DE RISC. ESTUDI PRELIMINAR, ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat M^aJosé Hernández Càdiz , trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d' investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010) , a la convocatòria de setembre.



Barcelona, trenta d'agost de dos mil deu.

<u>Índice</u>	<u>pág.</u>
Resumen	3
Introducción	5
- Peritonitis por candida	10
Material y métodos	16
- Pacientes	16
- Intervención	16
- Variables a estudio	17
- Análisis estadístico	18
Resultados	19
Discusión	21
Conclusiones	22
Anexos	23
Abreviaturas	27
Bibliografía	29

Resumen

Introducción:

La obtención de un cultivo positivo de líquido peritoneal para *Candida spp* en pacientes con clínica asociada, nos capacita para diagnosticar **Candidiasis Peritoneal** (CP), etiología relacionada con mal pronóstico. Es importante conocer sus factores de riesgo y así comenzar un tratamiento empírico precoz.

Los pacientes que reciben tratamiento antibiótico prolongado, la infección nosocomial, el género femenino, afectación del tracto gastro-intestinal superior y la existencia de fallo cardio-vascular intraoperatorio, son los factores de riesgo que se han relacionado con dicha peritonitis.

Objetivos del estudio:

El objetivo principal es conocer la prevalencia de Candidiasis Peritoneal en nuestro hospital y como objetivos secundarios relacionar los posibles factores de riesgo asociados.

Tipo de estudio:

Se realiza un estudio prospectivo, observacional, transversal.

Método:

Se recoge una muestra de 74 pacientes con diagnóstico de peritonitis, de manera consecutiva, entre 2007 y 2010. Durante el acto quirúrgico se aspira líquido peritoneal libre y se procede a su cultivo.

Resultados:

La prevalencia obtenida en nuestro hospital de CP es del 17.6%, de los cuales el 46.15% corresponden a *C.albicans*.

La edad, el sexo, la infección nosocomial y el tratamiento antibiótico previo, no son factores de riesgo. La afectación del tracto gastro-intestinal superior (OR 6.554) y la

aparición de fallo cardio-vascular (OR 5.827), si son factores de riesgo significativos.

Conclusiones:

La prevalencia de CP es del 17.6%.

Los factores de riesgo que predispondrían son: afectación del tracto GI superior como origen de la peritonitis y fallo CV durante el acto quirúrgico.

Éste es un resultado preliminar.

Introducción

Se define **peritonitis** como una inflamación de las membranas peritoneales en general como consecuencia de una infección intraabdominal preexistente y donde se encuentra exudado purulento en la cavidad.

Las peritonitis difieren de otras infecciones por la gran variedad de causas y gravedad de la infección. Con frecuencia tienen una etiología mixta y los resultados son difíciles de interpretar. Además del tratamiento con antimicrobianos adecuados, la cirugía tiene un papel predominante en la resolución de las mismas.

Podemos clasificar las peritonitis en diferentes tipos:

Peritonitis primaria: se define como la infección peritoneal, generalmente monomicrobiana, en la que no se ha detectado una alteración macroscópicamente visible de la integridad del tracto gastrointestinal. La forma más frecuente es la peritonitis espontánea asociada a enfermedad hepática avanzada (ascitis infectada), seguida de la infección en pacientes tratados con diálisis peritoneal.

Peritonitis secundaria: es debida a la perforación de una víscera hueca. Es la más frecuente que diagnostica el cirujano. La flora responsable generalmente es mixta: cocos grampositivos, enterobacterias y microorganismos anaerobios. Se deben tratar con antibioterapia empírica y asociar actuación quirúrgica, para reducir y controlar el inóculo bacteriano.

Peritonitis terciaria: es la infección intrabdominal persistente. Suele afectar a pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos repetidos, ingresados en unidades de críticos y en los que, con mucha frecuencia, coexisten infecciones a distancia. Está relacionada con una alta mortalidad. Los patógenos reponsables de la infección son microorganismos nosocomiales.

Si diferenciamos entre infección *adquirida en la comunidad e infección nosocomial*, los microorganismos (1) más frecuentes responsables de las primeras son bacilos gram negativos, sobretudo E. coli (25-30%), y seguido a distancia, Klebsiella spp y Pseudomona aureginosa (3-6%). A continuación se encuentran microorganismos

anaerobios , fundamentalmente del grupo *Bacterioides fragilis* (8.6-14.3%). También destacan : *Streptococcus* spp (16%), *Staphylococcus* spp (5.2%) y en último lugar *Enterococcus* spp, fundamentalmente *E. faecalis* (4.7%).

En la infección nosocomial continua siendo el *E.coli* la enterobacteria más frecuente (22%) junto a *Enterobacter* spp (12%). La presencia de Enterobacterias es más común que en las infecciones de origen comunitario, incluyendo *Enterococcus faecium* (17%). La prevalencia de bacilos gramnegativos no fermentadores, *P. aureginosa*, sólo es un poco más elevada que en el patrón comunitario, aunque cuando se debe a una infección nosocomial, el índice de resistencias es mucho más elevado.

En ambos tipos, la incidencia de cultivos peritoneales positivos para *Staphilococcus aureus* resistentes a metilina (SARM) y *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, es mínimo.

Debemos resaltar que uno de los factores determinantes de la especie y el fenotipo de la sensibilidad antibiótica de la flora causante está relacionada con el antibiótico recibido anteriormente. De esta manera, los pacientes con peritonitis postoperatorias (infección nosocomial) al recibir cobertura antibiótica previa, presentan cultivos positivos para microorganismos con un patrón de resistencia muy elevado como: *E. coli* y *Klebsiella* productores de betalactamasas, SARM, *Acinetobacter*, *E. faecium* y **Candida**.

Las infecciones por hongos son un problema con importante relevancia para la sanidad, especialmente en Unidades de Críticos (2) ya que han aumentado su incidencia significativamente en los últimos 20 años (3).

Candida spp. es la principal causa de infección fúngica invasiva en pacientes críticos. Hasta hace unos años cuando se obtenía un resultado positivo en un cultivo para *Candida* spp., se consideraba contaminación. Actualmente ya se reconoce como un patógeno muy agresivo que causa una elevada morbi-mortalidad hospitalaria, especialmente en Unidades de Críticos.

La tasa de infección dichas unidades es 2.3 episodios por 10.000 pacientes/día, mucho más superior que la que existe en otras áreas de hospitalización (donde tan sólo es del 0.33 episodios por 10.000 pacientes/día) (3). Esta patología se asocia con una elevada morbi y mortalidad además de generar un muy elevado coste (se estiman 8000 euros en caso de colonización y 16000 en caso de infección).

En los últimos años se ha producido un cambio en la epidemiología en la infección por *Candida* spp., pues si bien, la infección por *C. albicans* sigue siendo la más comúnmente identificada, cada vez se aísla con mayor frecuencia *C. no albicans* (3).

El término **Candidiasis invasiva** abarca una amplia variedad de patologías y puede presentarse como una infección local (tracto urinario, **peritonitis**, endoftalmitis, Neumonía/ empiema/ mediastinitis, infección osteoarticular, meningitis, candidiasis hepatoesplénica, endocarditis, pericarditis, larigitis/epiglotitis) o sistémica (candidemia, candidiasis diseminada aguda). Se excluyen infecciones superficiales o menos graves como candidiasis orofaríngea o esofágica.

En función de años potenciales de vida perdidos e impacto económico, la *Candidiasis invasiva* tiene un coste muy elevado. Se atribuye una mortalidad de 40-50% y un coste medio por episodio de aproximadamente 40000 euros (2), de ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz de dicha entidad.

El diagnóstico de las Infecciones Fúngicas invasivas ofrece muchos problemas, sobre todo debido a la complejidad de los pacientes afectados, la existencia de síntomas clínicos inespecíficos y el cambio en la etiología de las micosis.

Una de las principales dificultades para establecer que estamos ante una infección clínica por *Candida* spp es que forma parte de la flora endógena humana, por lo que es frecuente su identificación en cultivos de muestras consideradas no significativas. La presencia de *Candida spp* en una muestra microbiológica obliga por tanto a distinguir entre colonización e infección:

Colonización: Presencia de una o más cepas de *Candida spp* en una o más muestras no estériles (exudados de heridas o mucosas, orina, heces, líquido gástrico, aspirado bronquial, drenajes, catéteres), con o sin signos de infección diseminada.

Infección: Presencia de una o más cepas de *Candida spp* en una o más muestras significativas (sangre, líquido pleural, líquido pericárdico, líquido peritoneal, líquido articular, biopsias de tejidos, pus o exudado de cavidades o abscesos) que deben obtenerse por un procedimiento estéril (biopsia, punción percutánea, intervención quirúrgica), con sospecha clínica o radiológica de infección.

La existencia de colonización por *Candida spp*. ha sido identificado como un importante factor de riesgo, con un elevado valor predictivo para desarrollar infección por *Candida* (2) .

Otros factores de riesgo para desarrollar dicha infección son: ingreso prolongado en unidades de Cuidados de Críticos, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hemodiálisis, tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro, accesos venosos centrales, nutrición parenteral, fármacos inmunosupresores, enfermedad neoplásica, pancreatitis aguda grave, cirugía y trasplante.

Para poder llegar a diagnosticar infección por *Candida* debemos conjugar varios factores:

- **Sospecha clínica:** La persistencia de criterios de SRIS en un paciente no neutropénico que está recibiendo antibioterapia de amplio espectro con cultivos bacterianos negativos ha de hacernos sospechar la posibilidad de una candidiasis invasora.
- **Recogida apropiada de la muestra**
- **Aplicación de técnicas diagnósticas de laboratorio.**

El cultivo, a pesar de ser el “gold standard” del diagnóstico microbiológico de las infecciones fúngicas invasoras, presenta muchos inconvenientes como la falta de sensibilidad. Sólo es rentable en muestras invasoras, que son difíciles de tomar en enfermos inmunodeprimidos, además de ser lentos y ser muy complicada la diferenciación entre invasión y colonización.

El diagnóstico por la detección de anticuerpos es dificultoso. Al asociar la detección de Ac antimanano junto con la detección de Ag manano, se aumentaría la sensibilidad (S 80% E 93%). La detección de Ac antimicelo aporta buena sensibilidad y especificidad (S 84.4% E 94.7%)

Otra opción es la detección de los ácidos nucleicos mediante técnicas de : PCR, PCR anidada, PCR-ELISA, PCR al tiempo real. Todos estos son métodos en investigación, con una sensibilidad variable (S 78-100%) y una especificidad aproximada del 70%.

Todavía faltan muchos estudios para poder estandarizar estas técnicas diagnósticas.

Por todo lo dicho, el realizar un diagnóstico precoz de Candidiasis invasora continua siendo en la actualidad muy complicado (4) , por lo que se deben buscar ciertas características en los pacientes, que nos ayuden a presumir el diagnóstico y así iniciar un tratamiento precoz que permita mejorar el pronóstico.

Con este fin, destaca la existencia del **Candida Score (CS)** (5): índice que tiene el mérito de ser un sistema de puntuación sencillo y con un punto de corte claro (3 puntos), a partir del cual aumenta el riesgo de presentar Candidiasis Invasiva, y parece superior a la mera cuantificación del grado de colonización . Los ítems que evalúa son: *colonización multifocal*, *Nutrición parenteral*, *cirugía* y *sepsis grave*. Otorga un punto a cada uno de ellos a excepción de la sepsis grave que puntúa doble.

La obtención de un score >2.5 seleccionaría a los pacientes que se beneficiarían de tratamiento antifúngico precoz.

A pesar de todo, la prevalencia de Candidiasis Invasiva es baja en los pacientes críticos, incluso entre los que tienen factores de riesgo, lo que limita su valor predictivo positivo.

Los autores señalan que el principal beneficio del CS es su elevado valor predictivo negativo (97,7% para un CS < 3); sin embargo, al tratarse de una puntuación que se puede repetir tantas veces como se quiera a lo largo de la estancia en Unidades de Críticos, resulta cuestionable la aplicación de los índices habituales de validez de una prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad).

Con estas limitaciones, la utilidad del CS debería medirse no en términos de su capacidad predictiva, sino en función de los resultados clínicos que su uso pudiera aportar (tratamiento adecuado de la infección, ahorro de tratamientos innecesarios, mortalidad, etc.).

Peritonitis por Candida

Cuando se obtiene aislamiento de *Candida* spp. en una muestra peritoneal obtenida por medio de laparotomía o punción percutánea en pacientes con clínica asociada, como perforación de víscera abdominal, dehiscencia de sutura intestinal con peritonitis, pancreatitis aguda grave o existencia de catéter para diálisis peritoneal, estamos capacitados para llegar al diagnóstico de ***Peritonitis por Candida***.(3). Como ya se ha explicado en párrafos anteriores, dicho diagnóstico está relacionado con muy mal pronóstico (4), por lo que, en el momento se diagnostica, o existe sospecha fundamentada, se recomienda tratamiento con antifúngicos por vía intravenosa, por tratarse de una candidiasis grave.

La *Candida albicans* es la especie más frecuentemente aislada (63%), seguida por la *C.Parapsilosis* (17%), *C.tropicalis* (17%), *C.glabrata* y *C. krusei* (menos del 10% entre ambas)(1).

Candida spp coloniza en una elevada frecuencia, de aproximadamente 72%, al paciente quirúrgico, y se ha encontrado en el 3-8% de la Infecciones intrabdominales, sobretodo en las de origen nosocomial. Se trata del quinto patógeno más frecuente aislado en las Unidades de pacientes Críticos y se ha relacionado con

infección de herida quirúrgica con una frecuencia del 7%. También se detecta en abscesos intraabdominales postoperatorios (1).

En los pacientes diagnosticados de Candidemia, el foco inicial es peritoneal en un 17%, de los cuales un 24% son diagnosticados de perforación gastrointestinal y el 11% de pancreatitis grave (1).

Los pacientes que reciben tratamiento antibiótico prolongado, los que presentan dificultad para control del foco de la infección intraabdominal y aquellos que presentan infección nosocomial son los más propensos a padecer infección por *Candida*. De la misma manera, se ha demostrado que la administración de antibióticos con actividad frente a microorganismos anaerobios (piperacilina-tazobactam, metronidazol y clindamicina) promueven la aparición de colonización intestinal por *Candida* spp (1).

Tratamiento infección por candida

Las *Guías IDSA 2009* recomiendan (6) para el tratamiento de pacientes con Candidemia no neutropénicos:

Fluconazol 800 mg primera dosis (12 mg/kg) y después 400 mg (6 mg/kg),
Equinocandina (Caspofungina primera dosis 70 mg y después 50 mg /día),
Micafungina 100 mg/día, *Anidulofungina* dosis inicial 200 mg y después 100 mg/día.

Se recomienda Equinocandina para pacientes con gravedad moderada–severa o que ya han recibido previamente tratamiento con un azol (A-III).

Fluconazol es recomendado para pacientes con menos grado de gravedad y que no han recibido tratamiento previo con azol (A-III).

El cambio de Equinocandina a Fluconazol se recomienda en pacientes que poseen infección por *Candida albicans* sensible a fluconazol y están estables clínicamente (A-II).

Si se detecta infección por *C. glabrata* se prefiere tratamiento inicial con Equinocandina (B-III). No se recomienda cambio a Fluconazol ni Voriconazol sin confirmar previamente la sensibilidad a estos mediante antifungigrama (B-III).

Si la infección se debe a *C. parapsilosis* se recomienda tratamiento con Fluconazol (B-III).

Anfotericina B administrada a dosis de 0.5-1 mg/kg/día o la formulación liposomal a dosis 3-5 mg/kg/día son alternativas al tratamiento si existe intolerancia o disponibilidad limitada de otros antifúngicos (A-I).

Voriconazol a dosis de 400 mg (6 mg/kg) dos veces al día y después 200 mg (3 mg/día) cada 8 horas, es efectivo para el tratamiento de candidemia (A-I), pero ofrece pocas ventajas respecto al Fluconazol y se recomienda como tratamiento oral en casos seleccionados de candidiasis por *C. krusei* o *C. glabrata* sensible a voriconazol (B-III).

La recomendación del tratamiento de la candidemia es de dos semanas después de cultivos negativos y ausencia de síntomas atribuibles a la candidemia (A-III).

Es importante retirar los catéteres intravenosos en los pacientes con Candidemia (A-II).

El tratamiento empírico que recomiendan las Guías cuándo existe sospecha de Candidemia es muy similar al tratamiento:

Fluconazol 800 mg primera dosis (12 mg/kg) y después 400 mg (6 mg/kg), *Equinocandina* (Caspofungina primera dosis 70 mg y después 50 mg /día), *Micafungina* 100 mg/día o *Anidulofungina* dosis inicial 200 mg y después 100 mg/día (B-III).

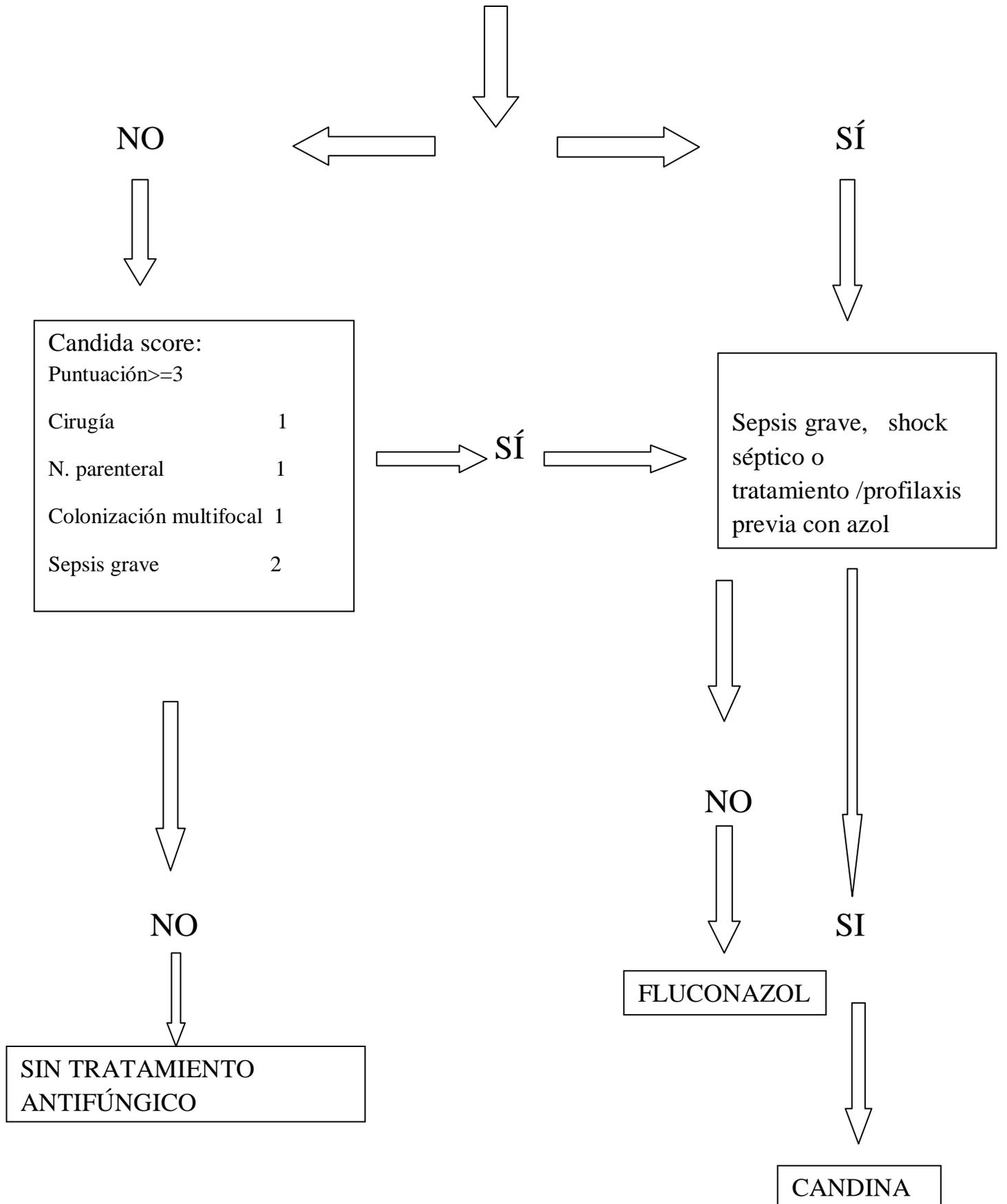
Se recomienda Equinocandina para pacientes con gravedad moderada–severa o que ya han recibido previamente tratamiento con azol o si existe alto riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei* (B-III).

Anfotericina B 0.5 -1 mg/kg/día o Anfotericina liposomal 3-5 mg/kg/día son alternativas al tratamiento si existe intolerancia a otros antifúngicos o no existe acceso a ellos (B-III).

El tratamiento empírico es considerado para tratamiento de pacientes graves con factores de riesgo para infección por Candida (B-III).

Podríamos resumir el tratamiento recomendado en el siguiente algoritmo (1):

INFECCIÓN INTRABDOMIAL DE FOCO GASTRODUODENAL O PRESENCIA DE LEVADURAS EN LÍQUIDO PERITONEAL (1)



Con todo lo anterior, nos planteamos realizar un estudio prospectivo, observacional, cuyo objetivo principal es el de valorar la prevalencia de *Candida* en líquido peritoneal de los pacientes diagnosticados de peritonitis en nuestro medio hospitalario.

Como objetivos secundarios estaría el relacionar ciertos factores de riesgo que nos permitan sospechar la existencia de peritonitis fúngica.

En el estudio retrospectivo realizado por Dupont et al.(7), relacionan el género femenino, afección del tracto gastrointestinal superior como origen de la peritonitis, la antibioterapia 48 horas previa del evento y el fallo cardiovascular intraoperatorio, como factores de riesgo para el desarrollo de Peritonitis Candidiásica.

Nuestros objetivos secundarios es el comprobar, en un estudio prospectivo, si estos factores de riesgo independientes, añadiendo la edad, están realmente relacionados con la aparición de *Candida* en el líquido peritoneal.

Tipo de estudio: estudio prospectivo, observacional, transversal.

Objetivo del estudio: Averiguar la frecuencia de aparición de especies de *Candida* en líquido peritoneal (Candidiasis peritoneal: CP) en pacientes con peritonitis sometidos a tratamiento quirúrgico, así como los posibles factores de riesgo de la misma.

Material y métodos:

Pacientes. Sujetos adultos (edad > 16 años) sometidos a laparotomía con carácter urgente por presentar cuadro clínico compatible con peritonitis. El diagnóstico viene dado por el cirujano en función de la exploración física y/o presencia de leucocitosis en el hemograma y/o un resultado patológico en las pruebas de imagen realizadas (que pueden ser tanto TC abdominal como ecografía). Se incluyen en nuestro estudio cuando se confirma, tras la apertura de la cavidad peritoneal, la presencia de líquido libre en la misma.

Como criterios de exclusión: menores de 16 años, peritonitis primaria e infección catéter peritoneal o infección del líquido ascítico.

El estudio fue realizado entre en Julio 2007 y finaliza en Junio 2010, tras recoger una muestra de n=74 pacientes. Se incluyeron todos los enfermos con dicho diagnóstico de manera consecutiva.

Los datos presentados corresponden a un estudio preliminar, ya que actualmente se continúa recogiendo datos para lograr una “n” mayor y por lo tanto conseguir que los resultados sean más significativos.

Intervención. Los pacientes son valorados por el Anestesiólogo responsable en el antequirófano. Si no existe ninguna contraindicación para el acto quirúrgico, el enfermo se traslada al quirófano correspondiente. Una vez allí, se monitoriza al enfermo. Se inicia la inducción anestésica y se procede a IOT. Cuando el paciente está estable, en un plano anestésico adecuado y con grado de relajación neuromuscular correcta, el cirujano puede proceder a iniciar la intervención apropiada en cada caso.

Se procede a la toma de muestra de líquido peritoneal nada más abrir la cavidad peritoneal, con la estricta esterilidad que conlleva un acto quirúrgico. La muestra recogida debe ser de, al menos, 10 cc. Se procede a la aspiración de la misma con una jeringa de 20cc (*BD DiscarditII^R*) y se deposita en los frascos de cultivo mediante una aguja de 18G (*TERUMO^R 1.2x40mm*). Se introducen 5 cc en frascos de hemocultivo, 2.5cc para aerobios y 2.5cc para anaerobios (*BacT/ALERT^R FN*) donde se realiza cultivo de larga incubación durante 10 días y 5cc en un frasco estéril (*DELTALAB EUROTUBO^R*).

Las muestras se envían al Departamento de microbiología, nada más ser extraídas, y una vez allí comienzan su procesamiento de manera inmediata, ya que se dispone de un laboratorio de 24h. Se procede al cultivo de levaduras y bacterias en medio Agar sangre.

Si el resultado es positivo para hongos, crece en 24-48h, Aún así, los cultivos negativos se dejan 10 días en incubación antes de emitir el resultado definitivo.

Al tratarse el líquido peritoneal de un líquido estéril, cualquier cuantificación de levaduras ya nos da el resultado positivo.

Variables a estudio. En primer lugar se trata de averiguar la frecuencia de aparición de especies de *Candida* en líquido peritoneal, calculando la proporción de pacientes que tienen un resultado positivo en el conjunto de los sujetos con peritonitis.

Las otras variables a estudio son aquellas que pudieran constituir factores de riesgo para la aparición de candidiasis peritoneal. Como posibles factores de riesgo hemos considerado aquellos de los que existe información en la literatura (7) : *edad*, *sexo* (M: mujer; H. hombre); *peritonitis originada en lesión del tracto gastrointestinal superior* : utilizando como límite el ángulo de Treinz.; *fallo cardiovascular* (Fallo CV) entendido como: cualquiera de los siguientes ítems ocurridos en periodo intraoperatorio: FC <54 lpm, PAS<60 mmHg, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, pH arterial 7.27.; *administración de antibióticos en las 24 horas previas* a la toma de la muestra de líquido peritoneal (ATB previa). También hemos considerado desde un punto de vista clínico práctico que el origen de la infección,

comunitario o nosocomial (IN), podría ser un factor que influyera en la presencia o no de candidiasis peritoneal.

Análisis estadístico.

Los datos son presentados en forma de valores absolutos y proporciones en el caso de las variables categóricas o en forma de media \pm desviación standard en el caso de la edad en años cumplidos, que es la única variable continua sometida a estudio.

Para facilitar el análisis, hemos transformado en categórica la variable edad dividiendo a los pacientes en 2 grupos:

los de edad igual o mayor de 65 años cumplidos (grupo edad $>$ 65 años) y los de edad inferior a 65 años cumplidos (grupo edad $<$ 65 años). Estos límites de edad son en cierto modo arbitrarios pero se basan en considerar que hipotéticamente, las personas de edad más avanzada pudieran tener un mayor riesgo de desarrollar CP (8).

Una vez obtenidas y tabuladas las variables, hemos construido tablas de contingencia para cada una de ellas realizando a continuación una exploración de las posibles relaciones bivariantes entre la variable respuesta (CP) y cada una de las variables independientes que pudieran constituir factores de riesgo, mediante una prueba Chi^2 .

Las variables que han dado un valor de Chi^2 significativo, han sido seleccionadas para ser sometidas posteriormente a un análisis de regresión logística (RL).

Una vez obtenido un modelo de RL con las variables seleccionadas, se presentan los resultados finales mostrando la ecuación resultante, el valor del estadístico Chi^2 de Wald con su significación estadística según el valor de "p" y los Odds Ratio (OR) de cada variable predictora con sus intervalos de confianza.

Se realiza la prueba de la razón de verosimilitud del modelo y se evalúa su poder de clasificación comprobando su capacidad para distinguir los sujetos que presentan la variable respuesta y los que no al comparar las predicciones con la muestra estudiada.

Consideramos que un valor alcanza significación estadística cuando el valor de “p” es inferior a 0.05.

Los cálculos han sido realizado con el programa XLSTAT-Pro Addinsoft.

Resultados

Durante el periodo de estudio, hemos analizado un total de 74 pacientes sometidos a laparotomía con diagnóstico de peritonitis. De ellos, un total de 13 (17,6%), presentaron CP de acuerdo con los criterios que hemos establecido previamente para el diagnóstico de la misma.

De todas las Candidas que hemos obtenido: el 46.15% corresponde a *C. albicans*, 15.38%, *C. krusei*, 15.38%, *C. tropicalis*, 7.69% , *C. lusitaniae* ,7.69% *C. dubliniensis* y 7.69% *C. parapsilosis* (figura 1).

De los enfermos que resultan positivos para CP, el 46.15% son diagnosticados como ASA I y II y el 53.84% como ASA III y IV (figura 2).

En la TABLA 1 aparece la distribución de las variables sometidas a estudio, desagregadas según exista o no CP.

En las comparaciones bivariantes realizadas entre la variable respuesta y cada una de las variables independientes sometidas inicialmente a estudio, únicamente *la afectación del tracto gastro-intestinal por encima del ángulo de Treinz (GI sup)* y *la presencia de fallo cardiovascular (Fallo CV)*, muestran relación estadísticamente significativa (TABLA 2), por lo que son ellas 2 las que han sido incluídas en el análisis de RL.

Los resultados de la RL se presentan en la TABLA 3, en la que aparecen los OR con sus intervalos de confianza para cada una de las 2 variables independientes incluídas en el análisis.

Dichos OR reflejan que, los pacientes con lesión GI sup tendrán Candidiasis Peritoneal 6, 554 veces más que aquellos en los que no exista lesión GI sup. En el caso del Fallo CV 5, 827 veces más que los que no lo sufran.

La ecuación resultante es la siguiente:

$$CP = \frac{1}{1 + e^{(-3,10627046025443 + 1,87847426966232 * GI_{sup} + 1,76248261192735 * FALLO CV)}}$$

La prueba de la razón de verosimilitud realizada indica que el modelo estimado es significativo ($\chi^2 = 12,869$; $df = 2$; $p = 0,002$) es decir, que el conjunto de términos incluidos en el modelo (GI sup y Fallo CV) es predictivo de la respuesta (CP).

El porcentaje de clasificaciones correctas realizado por el modelo es globalmente del 83,78%, con una especificidad del 95,08% (el modelo clasifica correctamente a 58 de los 61 pacientes que no tienen CP) y una sensibilidad del 30,77% (el modelo clasifica correctamente a 4 de los 13 pacientes que sí tienen CP).

Aunque la prueba de la razón de verosimilitud es significativa, lo que nos indica que el modelo en principio es predictivo, la validez predictiva del mismo queda cuestionada por el hecho de su escasa capacidad para clasificar correctamente a los pacientes con CP (sensibilidad muy baja: 30,77%), ya que con independencia del porcentaje de clasificación global, se considera que el poder clasificatorio de un modelo sólo es aceptable si la especificidad y la sensibilidad superan el 75%.

Discusión

El objetivo principal del estudio era conocer la Prevalencia de Candidiasis Peritoneal en nuestro medio hospitalario, siendo ésta del 17.6%, algo superior a la encontrada en el estudio de Dupont et al. (12%) (7).

Realizar el diagnóstico de Infección por Candida es complicado, ya que un resultado positivo en el cultivo podría ser reflejo de una simple contaminación por una mala toma de muestra, ya que dicho hongo puede colonizar al ser humano.

En nuestro caso, las muestras de líquido peritoneal se recogieron durante el acto quirúrgico, siempre mediante el mismo procedimiento para intentar evitar, en la manera de lo posible, la contaminación de las mismas. Por este motivo creemos que todos los resultados positivos obtenidos son reales, a pesar que algunos se relacionan con pacientes jóvenes y con patología, en un principio, banal. De igual modo, existen muchos casos de peritonitis terciaria donde la Candida en líquido peritoneal es negativa, así que no sólo el mal estado general del paciente y la comorbilidad asociada nos tendría que hacer pensar en dicha infección.

Como objetivos secundarios queríamos valorar los posibles factores de riesgo para desarrollar Peritonitis candidiásica.

Tras analizar los resultados observamos que: la edad, el sexo femenino, la infección nosocomial y el tratamiento ATB previo no son factores que, en principio, nos debieran hacer sospechar la existencia de Peritonitis Candidiasica.

Por el contrario si existe afectación del Tracto GI sup o fallo CV durante el acto quirúrgico, deberíamos pensar en la posibilidad de aparición de CP.

Los *OR* indican que en los pacientes con **lesión GI sup** tendrán CP 6, 554 veces más que aquellos en los que no exista lesión GI sup y en el caso del **Fallo CV** 5, 827.

De esta manera, con nuestro estudio, podríamos confirmar el Fallo CV como factor de riesgo para Peritonitis por Candida, ya que la primera vez que se relacionan en la literatura es en el trabajo de Dupont et al y como posible causa podría tratarse de

translocación bacteriana que se produjera durante el episodio de shock , secundaria a la isquemia transitoria de la microcirculación intestinal (7).

Como ya señalábamos, el poder predictivo del modelo obtenido queda seriamente cuestionado por el escaso poder explicativo del mismo al presentar una sensibilidad tan baja (S: 30.77%).

En consecuencia, los resultados de nuestro estudio no constituyen una base lo suficientemente sólida para iniciar un tratamiento empírico precoz de la CP.

Por último, recalcamos que los resultados corresponden a un estudio preliminar, y por este motivo , el tamaño muestral es insuficiente, ya que como sabemos, por cada variable sometida a análisis deberíamos contar con 10 sujetos que presenten la alteración (CP) con lo que en nuestro estudio sólo podríamos analizar una variable y estamos analizando dos.

Conclusiones

Así pues:

La prevalencia de Candidiasis Peritoneal en nuestro medio hospitalario es de 17.6%.

Los factores de riesgo que predispondrían a padecer CP son: afectación del tracto GI sup como origen de la peritonitis y fallo CV durante el acto quirúrgico.

Aunque los resultados obtenidos en el estudio son estadísticamente significativos, el poder predictor del modelo es muy cuestionable debido al escaso poder clasificatorio del mismo, condicionado, entre otras razones, por el escaso tamaño muestral.

Anexos

figura 1

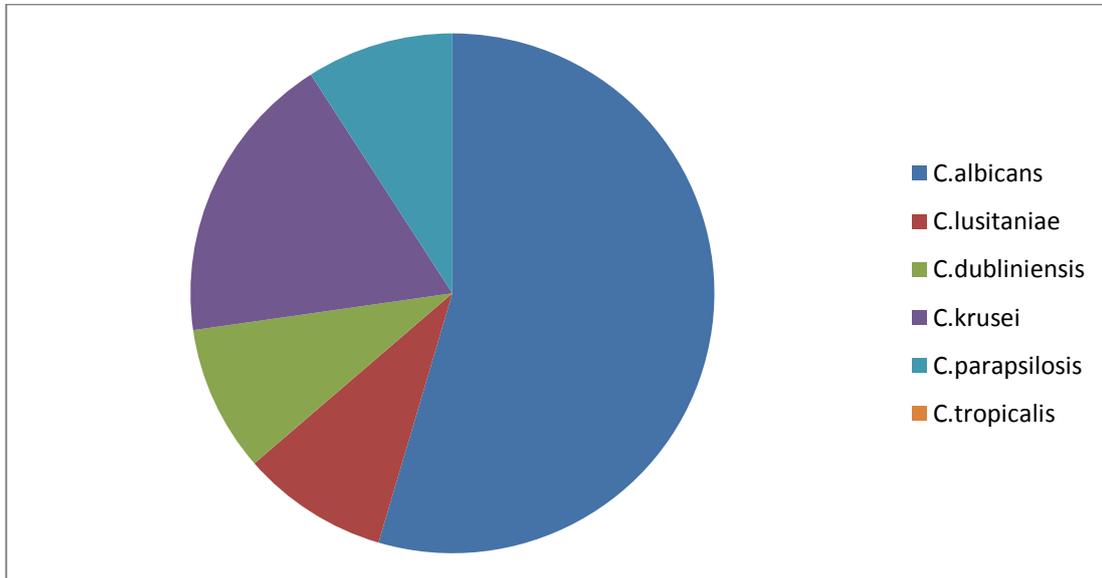


figura 2

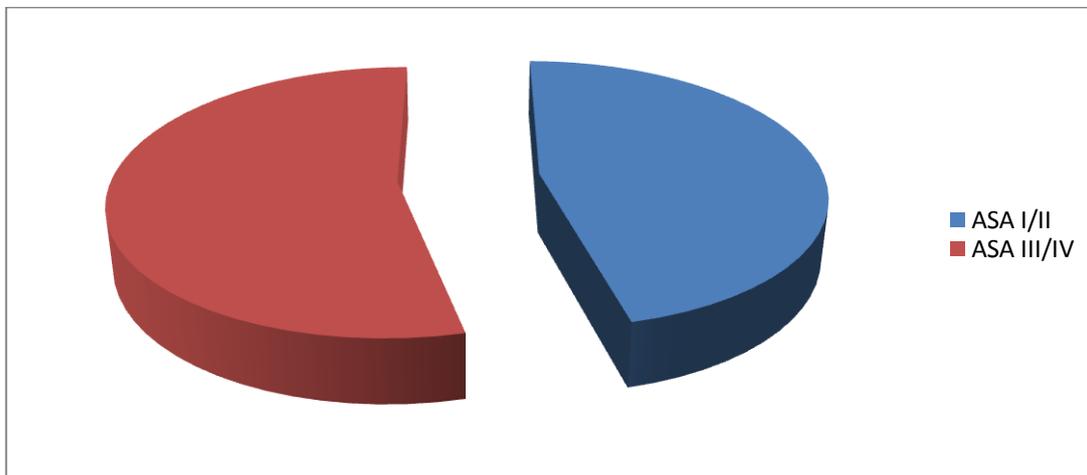


Tabla 1. Características de los pacientes

	CP Sí	CP No	Total
n	13 (17,6%)	61(82,4%)	74
Edad			56,6 ±22,12
Edad > 65	8	27	35 (47,3%)
Edad < 65	5	34	39 (52,7%)
Sexo			
Hombres	8	33	41 (55,4%)
Mujeres	5	28	33 (44,6%)
GI			
superior	6	8	14 (18,9%)
Infec			
Nosoc	4	10	14 (18,9%)
Fallo CV	10	24	34 (45,9%)
ATB previa	10	33	43 (58,1%)

TABLA 2. Comparación de las variables a estudio

	CP Si	CP No	Chi2	1 df	Valor p
Edad					
>65 años	8	27	1,283		0,257
<65 años	5	34			
Sexo					
Hombres	8	33	0,24		0,624
Mujeres	5	28			
GI superior					
Si	6	8	7,626		0,006
No	7	53			
Infec. Nosoc					
Si	4	10	1,444		0,23
No	9	51			
Fallo CV					
Si	10	24	6,093		0,014
No	3	37			
ATB previa					
Si	10	33	2,293		0,13
No	3	28			

CP: Candidiasis peritoneal
df: grados de libertad

TABLA 3. Parámetros RL para las variables incluidas en el modelo

	Valor	Desv típica	Chi2 Wald	Valor p	OR (IC)
Intersección	-3,106	0,715	18,892	<0,0001	
GI superior	1,878	0,738	6,477	0,011	6,544 (1,540 a 27,804)
Fallo CV	1,762	0,759	5,395	0,02	5,827 (1,317 a 25,783)

Abreviaturas

=: porcentaje

>: mayor

<: menor

=: igual

+: más

-: menos

A (I): nivel de evidencia científica A(I)

A (II): nivel de evidencia científica A(II)

A (III): nivel de evidencia científica A(III)

Ac: anticuerpos

Ag: antígenos

ASA: American Society of Anesthesiology

ATB: antibioterapia

B (III): nivel de evidencia científica B(III)

C: candida

cc: centímetros cúbicos

Chi²: prueba de chi cuadrado

CP: candidiasis peritoneal

CS: candida score

CV: cardio-vascular

E: especificidad

etc: etcétera

FC: frecuencia cardíaca

GI sup: gastro-intestinal superior

H: hombre

h: horas

IN: infección nosocomial

lpm: latidos por minuto

M: mujer

mg: miligramos

mg/kg: miligramo por kilogramo

mmHg: milímetros de mercurio

n: tamaño muestral

N. Parenteral: nutrición parenteral

OR: odds ratio

Pág: página

PAS: presión arterial sistólica

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

pH : potencial de hidrógeno

RL: regresión logística

S: sensibilidad

SARM: staphilococcus aureus resistentes a meticilina

SRIS: síndrome respuesta inflamatoria sistémica

Bibliografía

- 1- Guirao X, Arias J, et al: Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intrabdominal. Rev Esp Quimioter 2009; 22(3):151-172.
- 2- Ostrosky-Zeichner L, Peter G, et al: Invasive Candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med 2006; 34(3): 857-863.
- 3- Garnacho J, Leon C, et al: Resumen de las recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico: una visión multidisciplinar. Farm Hosp 2005; 29(4): 283-289.
- 4- Tactic M, Stanic D, et al: Role and importance of fungal infections in intensive care units. Med Pregl 2003; 56 (11): 537-541.
- 5- Leon C, Ruiz-Santana S, et al: Diferenciación entre candidiasis invasiva y colonización por candida: “Candida score”. REMI 2009; 9(5):1364
- 6- Peter G, Carol A, et al: Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2009; 48: 503-535.
- 7- Dupont H, Bourichon A, et al: Can yeast isolation in peritoneal fluid be predictive in intensive care unit patients with peritonitis? Crit Care Med 2003; 31(3): 752-756.
- 8- Barthlen W, Bartels H, et al: Prognostic factors in diffuse peritonitis. Langenbecks Arch Chir 1992; 377(2):89-93.
- 9- Montravers P, Dupont H, et al: Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. Crit Care Med 2006; 34(3):646-652.
- 10- Blo S, Vanderwoede KH, et al: Candida peritonitis. Crit Care 2007;13(2): 195-199.
- 11- Bayer As, Blumenkraantz MJ, et al: Candida peritonitis. Report of 22 cases and review of the English literature. Am J Med 1976; 61(6): 832-840.
- 12- Hsu Fc, Lin PC, et al: Prognostic factors for patients with culture –positive Candida infection undergoing abdominal surgery. J microbial Immunol Infect 2009; 45(5): 378-384.

- 13- Magill SS, Swoboda SM, et al: The epidemiology of Candida colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2009; 249(4): 657-665.
- 14- Leroy O, Gangneux JP, et al: Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1612-1618.
- 15- Zaragoza R, Gimeno C et al. *Microbiología aplicada al paciente clínico*. 1ª Edición: Panamericana; 2008-
- 16- Garnacho J, León C, et al- *I Curso de Infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico*. 1ª Ed.: Entheos;2007.
- 17-Doménech Massons JM, Navarro Pastor JB. *Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa*. 4ªed. Barcelona: Signo; 2008.
- 18- Aguayo Canela M, Lora Monge E. *Cómo hacer una Regresión Logística binaria “paso a paso”(II):análisis multivariante*. www.fabis.org/html/archivos/docuwebs/regresion_logistica_2r.pdf (consultado el 29 de julio de 2010).