



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Aislamiento de *Candida* spp. en ascitis de pacientes con cirrosis hepática



Paula Saludes^a, Cristina Araguás^b, Jordi Sánchez-Delgado^{c,d,*}, Blai Dalmau^c y Bernat Font^e

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^c Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España

^e Unidad de Enfermedades infecciosas, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de enero de 2015

Aceptado el 14 de mayo de 2015

On-line el 17 de julio de 2015

Palabras clave:

Peritonitis fúngica espontánea

Peritonitis fúngica primaria

Cirrosis

Ascites

Antifúngicos

Inmunosupresión

Antibióticos de amplio espectro

Candida

Candida glabrata

RESUMEN

El aislamiento de *Candida* spp. en el líquido ascítico (LA) de pacientes cirróticos es una situación infrecuente en la práctica clínica. Los factores que principalmente se han relacionado con una mayor predisposición a la peritonitis fúngica primaria (PFP) son la exposición a antibióticos de amplio espectro junto con la inmunosupresión, que es una situación característica de estos pacientes. Aportamos 7 episodios de aislamiento de *Candida* spp. en ascitis de pacientes cirróticos detectados en nuestro centro en los últimos 15 años.

© 2015 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Isolation of *Candida* spp. from ascites in cirrhotic patients

ABSTRACT

The isolation of *Candida* spp. in ascites of cirrhotic patients is an uncommon situation in clinical practice. Factors that have been associated with increased susceptibility to primary fungal peritonitis are exposure to broad-spectrum antibiotics and immunosuppression, a typical situation of these patients. We report seven episodes of *Candida* spp. isolation in ascites of cirrhotic patients detected in our hospital during the past 15 years.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Spontaneous fungal peritonitis

Primary fungal peritonitis

Cirrhosis

Ascites

Antifungals

Immunosuppression

Broad spectrum antibiotics

Candida

Candida glabrata

Introducción

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una de las complicaciones más graves de los pacientes cirróticos. Su diagnóstico

y su tratamiento están protocolizados con aparición de frecuentes recidivas y una supervivencia de aproximadamente un 20-30% a los 2 años¹. Producida fundamentalmente por bacilos gramnegativos de origen entérico, su patogenia se explica fundamentalmente por translocación desde la luz intestinal y posterior bacteriemia con afectación de líquido ascítico (LA). En cambio, el aislamiento de *Candida* spp. en el LA de forma espontánea o peritonitis fúngica primaria (PFP) es muy infrecuente a pesar de ser, entre otros, comensal habitual del tracto digestivo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsanchezd@tauli.cat (J. Sánchez-Delgado).

Entre los factores de riesgo para el aislamiento de *Candida* spp. en el LA están fundamentalmente la exposición a antibióticos de amplio espectro, la cirugía previa, la diálisis y otros factores de inmunosupresión, sean primarios o adquiridos, como la propia enfermedad hepática avanzada². Son muy escasas las series descritas, así como las recomendaciones referentes a los criterios diagnósticos e implicaciones terapéuticas que su hallazgo comporta. Por ello, y por la alta morbilidad asociada, aportamos las características clínico-evolutivas de una serie amplia de pacientes con cirrosis en los que hemos aislado *Candida* spp. en el líquido peritoneal.

Métodos

Se identificaron los pacientes cirróticos en los que se aislaron LA positivo para *Candida* spp. entre enero de 1999 y junio 2014 (15 años) de la Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell (Barcelona). Se excluyeron los pacientes con peritonitis secundaria, diálisis peritoneal, pancreatitis, presencia de absceso o pseudoquiste pancreático, disrupción espontánea o quirúrgica del tracto intestinal o vaginal y peritonitis tuberculosa o neoplásica. Se recogieron datos epidemiológicos, demográficos, antecedentes patológicos, grado de insuficiencia hepática, antibiótica previa, datos clínicos y analíticos en relación al aislamiento de *Candida* spp. en LA, así como el tratamiento y la evolución de los pacientes. Los cultivos de LA se realizaron en frascos de hemocultivo (Bact/ALERT® SA Culture media) a 35 °C durante 5-7 días. En todos se realizó funigrama (Sensititre Yeast One® Westlake, EE. UU.).

Resultados

Del total de 183 cultivos positivos para *Candida* spp., solo 7 casos se dieron en pacientes con cirrosis hepática (3,82% del total). Un paciente tuvo 2 episodios separados en el tiempo, por lo que consideramos 7 episodios en 6 pacientes. Todos eran varones, entre 51 y 83 años (edad media 62) y con un estadio Child C. Dos cirrosis eran secundarias al VHC y 4 por etilismo. En la **tabla 1** se recogen las características demográficas, epidemiológicas, microbiológicas, clínicas, datos de LA y de la evolución de los pacientes, así como el tratamiento recibido.

Candida albicans se aisló en 5/7 (71,4%) y *Candida glabrata* se aisló en 2/7 (28,6%). En 2 pacientes se aislaron 2 microorganismos: *C. albicans* y *Enterococcus faecium* en uno, y *C. albicans* y *Enterococcus gallinarum* en otro, sin que se hallaran en ninguno de ellos datos clínicos ni por TAC abdominal de peritonitis secundaria. Dos pacientes tuvieron hemocultivos positivos para *Candida* spp.; en 3 casos (3b, 5 y 6) se aisló *Candida* spp. en el coprocultivo de forma reiterada muy abundante, y uno de ellos, el caso 5, además presentó crecimiento del mismo tipo de hongo también en el cultivo del catéter central. Respecto a las comorbilidades asociadas, 3 eran diabéticos evolucionados, uno recibía nutrición parenteral y en 2 existía un consumo excesivo de alcohol activo.

Todos los pacientes habían recibido antibioticoterapia de amplio espectro entre 9 y 24 días antes del aislamiento de *Candida* spp. en el LA. En el caso 3 se aisló *C. glabrata* en 2 episodios distintos separados en 6 semanas (3a y 3b). En el primer episodio recibía norfloxacin y rifaximina por episodios de PBE y encefalopatía hepática recurrente. Inicialmente ingresó con fiebre, dolor abdominal e insuficiencia renal moderada. Se aisló *C. glabrata* (resistente a fluconazol) en el hemocultivo y en el cultivo del LA. Se trató con caspofungina, con mejoría clínica y negatividad de los cultivos de LA posteriores en la primera semana de tratamiento. El tratamiento se mantuvo durante 2 semanas. A las 6 semanas se volvió a aislar *C. glabrata* solo en LA, por lo que se reinició tratamiento con la misma cobertura. El ecocardiograma y la TC abdominal descartaron

Tabla 1
Características relevantes de los pacientes con peritonitis fúngica espontánea

Caso	Género/edad	Etiología cirrosis	Estadio Child	Antibioticoterapia previa (último mes)	Clínica	Bioquímica LA, Leu/mm ³ PMN (%)	Cultivo LA	Hemocultivo	Coprocultivo	Tratamiento	Pronóstico
1	H/53	Alcohólica	Child C	Ceftriaxona/Ampicilina-Piperacilina-Tazobactam/Teicoplanina	Fiebre	10	<i>C. albicans</i>	Negativo	Negativo	Fluconazol	Muerte 10 días (FMO)
2	H/62	Alcohólica	Child C	Ceftriaxona/Teicoplanina-Piperacilina-Tazobactam/Linezolid	Dolor abdominal	540 (PMN 90%)	<i>C. albicans</i> E. <i>faecium</i>	Negativo	Negativo	Fluconazol	Muerte 10 días (sepsis)
3a	H/63	VHC	Child C	Rifaximina	Fiebre	7.300 (PMN 83%)	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>	Negativo	Caspofungina	-
3b			Child C	Norfloxacin	Ascitis grado 2-3	70	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>	Caspofungina y anfotericina oral	Muerte 1 año (pancreatitis aguda)
4	H/83	VHC	Child C	Ceftriaxona	Ascitis grado 2-3	220	<i>C. albicans</i> E. <i>gallinarum</i>	Negativo	Negativo	-	Muerte 1 año (oclusión intestinal)
5	H/79	VHC	Child C	Piperacilina-Tazobactam	Fiebre	210	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Caspofungina	Muerte 3 días (FMO)
6	H/54	Alcohólica	Child C	Norfloxacin	Dolor abdominal	7.640 (PMN 80%)	<i>C. albicans</i>	Negativo	<i>C. albicans</i>	Fluconazol	Muerte 6 meses (SHR)

C.: *Candida*; E.: *Enterococcus*; FMO: fallo multiorgánico; SHR: síndrome hepatorenal.

un reservorio infeccioso. Se aisló reiteradamente y de forma muy abundante *C. glabrata* en el coprocultivo, por lo que se suspendió la profilaxis antibiótica que recibía y se realizó tratamiento antifúngico sistémico con anfotericina B oral con negativización de los cultivos de LA. Se consideró que se trataba de una recidiva del episodio previo, sin poder descartar, de forma definitiva, una infección persistente pese a la existencia de varios cultivos de LA negativos entre los 2 episodios.

Todos los episodios excepto uno (caso 4) recibieron tratamiento antifúngico. La mortalidad al año fue del 100% de los pacientes, y 3 de ellos fallecieron en los 10 primeros días desde el diagnóstico.

Discusión

La prevalencia real de la infección por *Candida* spp. en LA es desconocida y probablemente infraestimada. Su hallazgo genera dudas acerca de su valor clínico y la necesidad o no de iniciar tratamiento específico.

La colonización por especies de *Candida* aumenta durante un ingreso hospitalario desde un 5–15% hasta un 50–80% en función de los factores de riesgo, como cirugía mayor, nutrición parenteral, diálisis, estancia en unidades de críticos y especialmente la toma de antibióticos de amplio espectro^{2–4}, muy habitual en el cirrótico avanzado con frecuentes reingresos e infecciones asociadas.

También la descontaminación intestinal selectiva con antibióticos orales para disminuir la PBE⁵ o la encefalopatía hepática⁶ ayudan a producir cambios importantes en la microbiología intestinal con la selección de microorganismos resistentes⁷ o el sobrecrecimiento de *Candida* spp.⁸, lo que, unido a los defectos inmunitarios del cirrótico avanzado, favorece la translocación y el paso al LA. Estos datos son similares a los expuestos en la serie de Hwang et al.⁹, en la que la etiología de las PFP respecto a las PBE es predominantemente de origen nosocomial (> 72 h de ingreso) y con presencia de un mayor Child-Pugh (ambos $p < 0,01$). De hecho, en nuestra serie todos los pacientes tenían un estadio muy avanzado de la enfermedad: Child C. A pesar de ello, los aislamientos de *Candida* spp. en LA son muy escasos, posiblemente debido a una mayor dificultad para la translocación de *Candida* spp. a nivel intestinal por su mayor tamaño respecto a la familia *Enterobacteriaceae*.

Ni la clínica ni la bioquímica del LA permiten a priori diferenciar una PFP de una PBE, dado que en la infección por *Candida* spp. también existe en general un predominio de polimorfonucleares (PMN). Aunque Choi et al.¹⁰ cifran en > 310 PMN el *cut-off*, para distinguir entre fungascitis o PFP, a falta de más estudios, se tiende a aplicar los criterios utilizados para la PBE. En nuestra serie, 3/6 pacientes presentaron cultivo positivo para *Candida* spp. con menos de 250 PMN/mm³ en el recuento celular de LA.

La mortalidad de los pacientes con *Candida* spp. en LA es muy alta. En nuestros casos, y a pesar del tratamiento antifúngico, esta fue del 50% a los 10 días y del 100% al año. Cifras similares se describen en la serie de Choi et al., en que, sin tratamiento, reportan una mortalidad durante el ingreso del 27,3% en el grupo de pacientes asintomáticos con *Candida* spp. en LA vs un 50% en aquellos con PFP (con datos clínicos orientativos como la fiebre y el dolor abdominal). Al año la mortalidad fue del 54,4 y del 100%, dependiendo de si existía clínica o no, respectivamente. Hwang describió una mortalidad al mes del 73,3%.

Aunque en algunos de los casos existe resolución clínica sin tratamiento específico, el aislamiento en LA de *Candida* spp. revela un pronóstico desfavorable a muy corto plazo, independientemente de la mayor o menor presencia de PMN y de la clínica concomitante, por lo que, en nuestra experiencia, dada la falta de criterios definidos hasta ahora para valorar el significado clínico real, creemos desaconsejado no iniciar una cobertura empírica inicial con antifúngicos.

Deberemos pensar en la etiología candidiásica ante un paciente con cirrosis avanzada, con un LA de predominio neutrofílico con cultivo negativo en medios ordinarios y presencia de factores de riesgo descritos, así como una evolución tórpida a pesar de tratamiento antibiótico estándar. Pese a estas circunstancias, no se aconseja iniciar tratamiento específico a no ser que existan cultivos positivos.

Tras los casos descritos por Choi et al. y Hwang et al., esta es la tercera serie más amplia reportada y se describe el cuarto caso de peritonitis fúngica espontánea por *C. glabrata*.

Financiación

No ha existido financiación para el desarrollo de este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todos los miembros del equipo de hepatología. Dra. Mercedes Vergara, Dra. Meritxell Casas, Dra. Mireia Miquel y Dra. Montserrat Gil.

Bibliografía

- Navasa M, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int*. 2004;24:277–80.
- Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003;31:752–7.
- Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 1999;27:1066–72.
- Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1119–24.
- Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:818–24.
- Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, et al. Randomised clinical trial: Rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy — a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:853–61.
- Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Minana J, Gana J, Mirelis B, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology*. 1999;29:1064–9.
- Mavromanolakis E, Maraki S, Cranidis A, Tselentis Y, Kontoyiannis DP, Samonis G. The impact of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin on human gut colonization by *Candida albicans*. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:477–8.
- Hwang SY, Yu SJ, Lee JH, Kim JS, Yoon JW, Kim YJ, et al. Spontaneous fungal peritonitis: A severe complication in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:259–64.
- Choi SH, Soo KY, Chung JW, Choo EJ, Kwak YG, Lee YS, et al. Clinical significance of untreated *Candida* species isolated from ascites in cirrhotic patients. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:649–55.