

Infección por hongos en catéteres venosos centrales

Alejandra Pérez Y.¹, Ana María Contreras S.^{1,5},
Paola Zolezzi R.^{1,2}, Carolina Cruz P.³, Carlos Fierro A.^{1,4},
Cecilia Faúndez V.^{2,5}, Isabel Folatre B.^{2,5}, Gustavo Cea S.⁵

Resumen

Objetivo: Presentar nuestra experiencia en el manejo de infecciones micóticas de catéteres venosos centrales (CVC) de larga duración en pacientes pediátricos con enfermedades hemato-oncológicas. **Material y método:** Estudio retrospectivo entre Enero de 1998 y Diciembre de 1999 en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Regional Valdivia. Se registraron 19 pacientes con CVC. **Resultados:** Ocho casos presentaron infección del catéter, 5 por *Cándida*. De estos últimos, todos consultaron por síndrome febril. El tiempo de permanencia del CVC fue en promedio de 208 días (rango 92 y 451 días). La tasa de infección de torrente sanguíneo por hongos asociado a 1 000 días de uso de CVC Hickman es de 1,9%. Todos se manejaron con antifúngicos y retiro del catéter. **Conclusiones:** Las *cándidas* constituyen la causa principal de infección de catéter en el presente estudio. El adecuado manejo de esta infección es el retiro precoz del catéter asociado a una terapia antifúngica oportuna.

(**Palabras clave:** *Cándida*, catéter Hickman). Rev. Chil. Pediatr. 73 (5); 489-494, 2002.

Fungal infections in central venous catheters:

Objective: To present our experience in the management of fungal infections of central venous lines in paediatric haematological-oncological patients. **Methods:** A retrospective study carried out between January 1998 and December 1999 at the Division of Pediatrics, Valdivia Hospital. **Results:** Of 19 children with a central venous line, 8 presented with a central line infection, of which 5 were caused by *Candida*. They presented with fever. The average length of catheter implantation was 208 days (range 92-451). The rate per 1 000 days for fungal infection using the Hickman line was 1.9%. All were treated with line removal and antifungal therapy. **Conclusions:** *Candida* is the main cause of fungal line infections and the appropriate treatment is early line removal and antifungal therapy. (**Key words:** Hickman line, *Candida*). Rev. Chil. Pediatr. 73 (5); 489-494, 2002.

1. Médico. Instituto de Pediatría. Universidad Austral de Chile.
2. Médico. Instituto de Hematología. Universidad Austral de Chile.
3. Médico. Unidad de Infecciones Intrahospitalarias. Hospital Clínico Regional Valdivia.
4. Médico. Servicio de Cirugía Infantil. Hospital Clínico Regional Valdivia.
5. Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Regional Valdivia.

Trabajo recibido el 11 de marzo de 2002, devuelto para corregir el 07 de mayo de 2002, segunda versión el 02 de julio de 2002, aceptado para publicación el 09 de septiembre de 2002.

INTRODUCCIÓN

El uso de un catéter venoso central (CVC) para obtener una vía venosa central confiere grandes beneficios a pacientes oncológicos que requieren una terapia endovenosa prolongada, asegurando la administración del quimioterápico (QT) y disminuyendo el trauma físico y psíquico. Sin embargo, la presencia habitual de neutropenias severas que obligan a usar antibacterianos de amplio espectro y esquemas de QT en las que se deben emplear corticoides, favorecen la infección de los CVC por hongos. Las especies de *Cándida* constituyen actualmente la cuarta causa de infecciones sanguíneas nosocomiales, las que aumentan frente a la presencia de un CVC. *Candida albicans* representa el 50 a 60% de las especies aisladas¹.

Esta comunicación tiene por objeto presentar la experiencia del Hospital Clínico Regional Valdivia (HCRV) en el manejo de infecciones micóticas de catéteres venosos centrales, estableciendo la tasa de infección de torrente sanguíneo por hongos asociada a 1 000 días de uso de CVC de larga duración (Hickman-Broviac) en pacientes pediátricos con enfermedades hemato-oncológicas observadas en un período de 2 años, como un aporte a la casuística nacional.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo de las fichas clínicas de 86 menores de 15 años con patología hemato-oncológica diagnosticados entre el 01 de Enero de 1998 y el 31 de Diciembre de 1999 en el HCRV. A 18 pacientes se les colocó un CVC, debiendo reemplazarse uno de ellos por desplazamiento del original (19 CVC). Los catéteres fueron instalados por el mismo cirujano en pabellón quirúrgico bajo anestesia general y monitorización estricta, empleando una incisión transversa cervical derecha y otra incisión paramamilar derecha. Ambas incisiones se tunelizan para poder instalar el catéter, el que se inserta por denudación en la vena yugular superficial, comprobándose la ubicación central bajo visión radioscópica. El retiro de los CVC fue realizado en pabellón o en sala de procedimientos por el cirujano que los instaló.

Se analizaron los antecedentes de los

18 pacientes a los que se instaló un CVC, consignándose diagnóstico de la enfermedad de base, tipo de catéter, días de uso-permanencia del CVC, causas de retiro de éste, e infecciones de CVC. En los menores que presentaron infección de CVC⁸ se revisó agente etiológico y se calculó la tasa de infección de torrente sanguíneo asociada a 1 000 días de uso de CVC. En los casos de infección del CVC por *Cándida* se analizó edad, sexo, enfermedad de base y fase de tratamiento (según Normas Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas - Ministerio Salud Chile), motivo de consulta, tiempo de uso de catéter previo a la infección, hemocultivos cuantitativos de catéter y periféricos, hemocultivos (sistema BACTEC), proteína C reactiva (VN: < 0,5 mg/dl), y respuesta a la terapia antifúngica frente al uso de Fluconazol 5 mg/kg/día endovenoso. En un caso por decisión del médico tratante se usó Ketoconazol 5 mg/kg/día por vía oral.

El diagnóstico de infección relacionada a catéter se realizó al obtener hemocultivos cuantitativos de CVC y hemocultivos positivos para *Cándida*. Se consideró como positivo hemocultivo cuantitativo central con recuento de colonias 5 veces superior a los hemocultivos positivos para *cándida*, para descartar que se tratara de una candidiasis sistémica que hubiese contaminado el CVC.

RESULTADOS

En los 18 pacientes estudiados se implantaron 19 CVC (uno de ellos con dos catéteres). Once casos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda no B (LLA no B), 2 Sarcoma de Partes Blandas, 2 Leucemia Mieloblástica Aguda, 2 Enfermedad de Células de Langerhans y 1 Neuroblastoma. Todos los catéteres fueron de tipo Hickman-Broviac de un lumen (95%), excepto uno de doble lumen (5%). Los catéteres permanecieron instalados un total de 2 539 días con un rango entre 26 y 451 días de uso.

Las causas de retiro de CVC fueron en 4 casos por desplazamiento, 2 por obstrucción, 2 por término de QMT, 1 por contaminación del CVC por *Cándida* y 8 por infección. Dos catéteres no fueron retirados por fallecimiento de los pacientes.

Se registró un 42% (8 casos) de infección del CVC, siendo en 5 de ellos el agente causal *Cándida* (26,3%). En los tres res-

tantes el origen fue bacteriano: *Klebsiella oxytoca*, *Stenotrophomona maltophilia* y *Burkholderia cepacia* (tabla 1). Considerando que se pesquisaron 8 CVC infectados, la tasa de infección de torrente sanguíneo asociada a 1 000 días de uso de CVC de larga duración, Hickman-Broviac, fue de 3,15%.

De los 5 pacientes infectados por *Cándida*, 3 fueron de sexo masculino, con edades promedio de 5 años 5 meses (rango entre 4 años 7 meses y 6 años). Cuatro con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda no B, 2 en Fase de Mantención y 2 en Fase 2 del Protocolo II (LLA no B - PINDA 96). El quinto restante con diagnóstico de Sarcoma de partes blandas en Etapa de Mantención (SPB - PINDA 1992). El motivo de consulta en todos los casos estudiados de infección por *Cándida* fue un síndrome febril sin foco infeccioso evidente, tres de ellos con neutropenia, con un recuento absoluto de neutrófilos menor de 800. En todos, el hemocultivo cuantitativo de CVC y los hemocultivos fueron positivos para *Cándida*. El tiempo de permanencia del CVC fue en promedio de 208 días, con un rango entre 26 y 451 días. El mayor intervalo de tiempo, de 15 meses, fue en el paciente con diagnóstico de Sarcoma de partes blandas. La tasa de infección de torrente sanguíneo por hongos asociado a 1 000 días de uso de CVC de larga duración fue de 1,9%.

El manejo en los 5 casos fue el retiro precoz del CVC, en promedio 2 días posterior al inicio de la terapia antifúngica. Esta

última se mantuvo por 10 días, y fue en 4 casos con Fluconazol e.v. En el quinto, se usó inicialmente Nistatina, ya que se consideró sólo contaminación, luego con el resultado del hemocultivo positivo, se reemplazó por Ketoconazol v.o. que se mantuvo durante 10 días. En todos los casos, se obtuvo respuesta satisfactoria, objetivada por la evolución clínica y de laboratorio. Los pacientes se mantuvieron hospitalizados durante todo el tratamiento.

En los 3 casos que presentaron neutropenia febril, el tratamiento inicial fue Cloxacilina (200 mg/kg/día e.v.) asociado a Amikacina (15 mg/kg/día e.v.), reemplazado por la terapia antifúngica una vez obtenido el cultivo de CVC positivo para hongos. En los dos restantes, por no presentar neutropenia, se inició el tratamiento antifúngico una vez obtenido el resultado del cultivo. En todos los pacientes se evidenció al inicio un ascenso de la PCR, en promedio de 8,8 mg/dl, con un rango entre 2,6 y 12,8 mg/dl (tabla 2). Posterior a 2 a 3 días de tratamiento se observó un descenso de la PCR, que se relacionó con desaparición de la fiebre, normalización del recuento de los glóbulos blancos y del recuento absoluto de neutrófilos. En el seguimiento a largo plazo no se evidenció recaída. Aunque no se realizó un estudio acucioso para descartar infecciones profundas residuales, nuestros pacientes no presentaron complicaciones, obteniéndose en hospitalizaciones posteriores hemocultivos negativos en todos los casos.

Tabla 1. Infección de CVC en pacientes hemato-oncológicos

Sexo	Diagnóstico	Cultivos	Días de uso CVC
Femenino	Sarcoma de Partes Blandas	<i>Candida albicans</i>	451
Masculino	Neuroblastoma	<i>Burkholderia cepacia</i>	64
Masculino	LLA no B	<i>Candida</i> sp	92
Femenino	LLA no B	<i>Klebsiella oxytoca</i>	83
Femenino	LLA no B	<i>Candida</i> sp	156
Masculino	LLA no B	<i>Candida</i> sp	191
Masculino	LLA no B	<i>Candida albicans</i>	152
Masculino	LLA no B	<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	78

LLA: leucemia linfoblástica aguda

Tabla 2. Características y manejo de los pacientes con infección de CVC por *Cándida*

Caso	Edad	Motivo Consulta	Cultivos CVC	PCR	Tratamiento
LLA no B	4 ã 7 m	Sínd febril + neutropenia	<i>Candida</i> sp	2,6	Fluconazol + retiro CVC
LLA no B	4 ã 10 m	Sínd febril + neutropenia	<i>Candida</i> sp	8,7	Fluconazol + retiro CVC
LLA no B	5 ã 2 m	Sínd febril	<i>Candida</i> sp	10,9	Ketoconazol + retiro CVC
LLA no B	5 ã 9 m	Sínd febril	<i>Candida albicans</i>	12,8	Fluconazol + retiro CVC
Sarcoma de partes blandas	6 ã 0 m	Sínd febril + neutropenia	<i>Candida albicans</i>	9,1	Fluconazol + retiro CVC

LLA: leucemia linfoblástica aguda. Sind: síndrome

DISCUSIÓN

Un método seguro y efectivo de acceso venoso es la implantación de un CVC de larga duración para el cuidado y tratamiento de pacientes con enfermedades malignas², sin embargo, su uso no está exento de complicaciones tales como obstrucción, desplazamiento o infección del catéter. La presencia del CVC constituye una brecha a las defensas del cuerpo, lo que asociado a los episodios prolongados de neutropenia secundarios a la QT, ha significado que la infección de CVC adquiera una importancia creciente^{3,4}. Las infecciones relacionadas con CVC son más frecuentes en pacientes con enfermedades hematológicas que en pacientes con tumores sólidos⁵, debido a que en estos últimos son menos frecuentes los episodios de granulocitopenia⁶, lo que nosotros comprobamos ya que del total de pacientes con CVC infectados 6 de 8 correspondieron a LLA.

Se ha reportado entre un 4% a 56% de infección en pacientes oncológicos con CVC Hickman³, lo que es comparable con nuestro valor de 42% (8/19). La asociación de CVC y fiebre se debe aproximadamente en un 50% a la presencia de microorganismos en sangre⁷. *Staphylococcus aureus*, bacilos gram negativo y *Candida spp* son responsables de un tercio de las infecciones relacionadas con catéter, lo que condiciona un pronóstico más desfavorable⁸. Durante las últimas décadas, la incidencia y severidad de

las infecciones invasivas por hongos ha aumentado⁹. Las especies de *Cándida* representan la cuarta causa de infecciones sanguíneas nosocomiales, constituyendo *Candida albicans* el 50 a 60% de las especies aisladas¹. Las infecciones por hongos de CVC se presentan con mayor frecuencia en pacientes oncológicos. En nuestro trabajo, la infección por *Cándida* del total de catéteres fue del 26,3% (IC 95%; 10,1-51,4%)(5/19); constituyendo el 62,5% del total de los catéteres infectados (5/8)(IC 95%, 25,8-89,7%). Se han identificado más de 150 especies de *Cándida*, pero la de mayor prevalencia como patógeno para el hombre es *Candida albicans*. Esta última es un componente de la flora microbiana del intestino grueso, vagina y cavidad oral. Su poder patógeno radica en su capacidad de adherirse a epitelios y sustancias inertes como prótesis cardíacas y catéteres, siendo éstos últimos una puerta de entrada frecuente¹⁰. Los medios de cultivo bacterianos sólidos permiten el desarrollo de colonias de *Cándida* en 18 a 24 horas; el diagnóstico presuntivo de la especie *albicans* se obtiene mediante la prueba de tubos germinales. Estos hongos crecen bien en frascos aireados para hemocultivos de rutina y sobre placas de agar, no requiriendo de medios especiales para su cultivo. Los hemocultivos bifásicos y la lisis-centrifugación facilitan su aislamiento¹¹, al igual que el sistema BACTEC¹². En el paciente oncológico, frente a la comprobación de *Cándida*, se recomienda retirar el CVC,

responsable de la candidemia, e iniciar tratamiento específico, por el riesgo de desarrollar focos a distancia^{13,14}. Tanto la Anfotericina B como el Fluconazol son drogas efectivas en el tratamiento de candidemias asociadas al uso de CVC¹⁵. La Anfotericina B es una droga de amplio espectro de actividad antifúngica pero con importante toxicidad renal y con menor frecuencia toxicidad medular y elevado costo, por lo cual el Fluconazol es la droga de elección para el tratamiento de *Candida albicans* tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos⁹. No hay diferencias estadísticamente significativas entre la evolución de los pacientes tratados con Anfotericina B o Fluconazol en cuanto a falla de la terapia, tasa de mortalidad y mortalidad directamente relacionada con candidemia, sin embargo, esta última es significativamente más alta entre pacientes a los que no se retira el CVC en forma precoz (78%) comparado con aquellos a los que se les remueve precozmente (34%)¹⁵. La remoción precoz del CVC juega un rol al menos de igual relevancia que el tipo o terapia antifúngica elegida¹⁵, ya que la permanencia del catéter sería la fuente de persistencia de la candidemia¹⁶, razones por las cuales nosotros hemos adoptado esta doble conducta.

La tasa de infección de torrente sanguíneo asociada a 1 000 días de uso de CVC de larga duración Hickman-Broviac de 3,15% es levemente inferior al indicador nacional de 3,7%, cifra conferida por la Vigilancia Epidemiológica Infecciones Intrahospitalarias MINSAL Chile 1998¹⁷, dato que incluye infecciones tanto bacterianas como micóticas de CVC convencionales, Hickman y otros. No nos ha sido posible comparar nuestra tasa de infección de torrente sanguíneo por hongos asociado a 1 000 días de uso de CVC de larga duración de 1,9%, por no existir el registro de este dato a nivel nacional.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, realizado en Valdivia, en los pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica, los hongos constituyen la principal causa de infección de CVC de larga duración, siendo en nuestra serie, la *Candida spp*, responsable de más de la mitad de las infecciones de CVC. No se evidenciaron factores de riesgo asociados ta-

les como tratamiento antibiótico o cortico-esteroideal concomitante, presencia de válvulas derivativas ni nutrición parenteral, además de la presencia del CVC para la infección por cándida. Al analizar 2 539 días de uso de CVC de larga duración, la tasa de infección por hongos asociado a 1 000 días de uso de CVC Hickman-Broviac es de 1,9%. El retiro precoz del CVC asociado a una terapia antifúngica adecuada constituye el pilar fundamental para obtener una buena respuesta clínica, evitando así complicaciones y mortalidad.

REFERENCIAS

1. Tiraboschi IN, Bennett JE, Kauffman CA, et al: Deep Candida infections in the neutropenic and non-neutropenic host: an ISHAM symposium. Med Mycol 2000; 38: 199-204.
2. Pilecki O, Wysocki M, Swiatkiewicz V, et al: Fever in children with hematologic neoplastic diseases and implanted Broviac-Hickman catheters. Pediatr Pol 1995; 70: 213-8.
3. Landoy Z, Rotstein C, Lucey J, Fitzpatrick J: Hickman-Broviac catheter use in cancer patients. J Surg Oncol 1984; 26: 215-8.
4. Lowder JN, Lazarus HM, Herzig RH: Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters: changing spectrum of infection. Arch Intern Med 1982; 142: 1456-9.
5. Rotstein C, Brock L, Roberts RS: The incidence of first Hickman catheter-related infection and predictors of catheter removal in cancer patients. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 451-8.
6. Tanabe N, Goto T, Inagaki J, Kimura K: Septicemia in patients with solid cancers in a Japanese cancer hospital-the significance of candidemia for cancer patients. Jpn J Clin Oncol 1991; 21: 52-8.
7. Lange BJ, Weiman M, Feuer EJ, et al: Impact of changes in catheter management on infectious complications among children with central venous catheters. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18: 326-32.
8. Sitges-Serra A, Girvent M: Catheter-related bloodstream infections. World J Surg 1999; 23: 589-95.
9. Kullberg BJ, de Pauw BE: Therapy of invasive fungal infections. Neth J Med 1999; 55: 118-27.
10. Pearson ML and the Hospital Infection Control Practices Advisory Comite. Guideline for prevention of intravascular-device-related infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 438-73.

11. Body BA, Pfaller MA, Durrer J, et al: Comparison of the lysis centrifugation and radiometric blood culture system for recovery of yeast. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 417-20.
12. Yagupsky P, Nolte FS, Menegus MA: Enhanced detection of *Candida* in blood cultures with BACTEC 460 system by use of the aerobic-hypertonic (8B) medium. *Epidemiol Infect* 1990; 105: 553-8.
13. Edwards JE: *Candida* species. En: Mandell, Douglas, Bennett. Principles and practice of infectious disease. New York, Churchill Livingstone 1995; 2289-306.
14. Walsh TJ, Pizzo PA: Nosocomial fungal infections: A classification for hospital acquired fungal infections and mycoses arising from endogenous flora or reactivation. *Am Rev Microbiol* 1988; 42: 517-45.
15. Cobo P, Aguado JM, Lumberras C, et al: Current treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Amphotericin B or fluconazole? A retrospective study of 62 consecutive patients. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 799-803.
16. Tchekmedyian NS, Newman K, Moody MR, et al: Special studies of the Hickman catheter of a patient with recurrent bacteremia and candidemia. *Am J Med Sci* 1986; 291: 419-24.
17. Otalzo OF, Brenner P: Informe de Vigilancia Epidemiológica de Infecciones intrahospitalarias, MINSAL, Chile 1998.

AVISO A LOS AUTORES

Se recuerda a los autores que los artículos publicados en otro idioma en revistas extranjeras pueden ser propuestos para publicación secundaria si se ajustan a las recomendaciones del Comité Internacional de Revistas biomédicas, *Rev Chil Pediatr* 1999; 70 (2): 145-161