

Celia Cardozo
José Mensa

Manejo de la candidiasis invasiva en el paciente no neutropénico

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona, España

RESUMEN

Entre los agentes etiológicos que con mayor frecuencia producen infección nosocomial se incluye *Candida* spp. La candidemia cursa con tasas de mortalidad superiores al 30%. La instauración temprana de tratamiento antifúngico es esencial para mejorar el pronóstico. A falta de pruebas microbiológicas que permitan establecer un diagnóstico precoz, el tratamiento debe establecerse necesariamente de forma empírica.

Palabras clave: *Candida*, candidemia, equinocandinas

Management of invasive candidiasis in non-neutropenic patient

ABSTRACT

Among the most frequent etiological agents that causing nosocomial infections, there is included *Candida* spp. *Candida*'s bloodstream infection mortality rates are over 30%. Antifungal early treatment is essential to improve the prognosis of this type of infection. Because of the lack of fast enough microbiological tests for early diagnosis, treatment must necessarily be initiated empirically.

Key words: *Candida*, candidemia, echinocandins

Las diferentes especies de *Candida* aisladas en patología humana son sensibles a los azoles, los polienos y las equinocandinas. Los azoles muestran actividad fungistática, en tanto que los polienos y las equinocandinas son fungicidas. Hasta principios de la pasada década, el tratamiento de elección de la infección invasiva por *Candida* spp. fue fluconazol, reservándose las formulaciones lipídicas de anfotericina B para el tratamiento de las infecciones más graves. La experiencia adquirida durante los últimos 10 años en el tratamiento de la candidiasis invasiva con el empleo de las diferentes equinocandinas, ha hecho que diferentes Sociedades Médicas se replantearan las recomendaciones respecto al tratamiento de elección.

Con las tres equinocandinas se han realizado estudios prospectivos, aleatorizados y a doble ciego en los que caspofungina se comparó con anfotericina B desoxicolato¹, micafungina con anfotericina B liposomal² o con caspofungina³ y anidulafungina con fluconazol⁴. No se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia clínica o mortalidad entre caspofungina y micafungina, ni entre estas y anfotericina B. Solo anidulafungina resultó significativamente más eficaz que fluconazol en la tasa de respuesta clínica y la duración de la fungemia⁴. Otros estudios, basados en el análisis retrospectivo de la experiencia de diferentes centros, han confirmado la mayor eficacia del tratamiento con una equinocandina frente al tratamiento con fluconazol^{5,6}. Las equinocandinas tienen una CMI para *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* superior a la del resto de especies de *Candida*. Sin embargo, la eficacia clínica del tratamiento de la infección por *C. parapsilosis* con una equinocandina, no difiere de la obtenida con fluconazol^{7,8}. A la mayor actividad intrínseca de las equinocandinas respecto al fluconazol, hay que añadir el problema del progresivo aumento de la tasa de resistencias a fluconazol. En un estudio prospectivo realizado a lo largo de un año (2010-11), en el que se recogieron 729 episodios de candidemia procedentes de varios hospitales españoles, el 21% de los aislados eran resistentes a fluconazol, incluyendo todos los aislados de *C. krusei*, el 22% de *C. tropicalis* y más del 30% de *C. glabrata*⁹.

Las guías de diagnóstico y tratamiento de la infección por *Candida* spp. de diferentes Sociedades Médicas¹⁰⁻¹⁴, publicadas en los últimos 5 años, consideran a las equinocandinas como

Correspondencia:
José Mensa
Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona, España
E-mail: JMENSA@clinic.ub.es

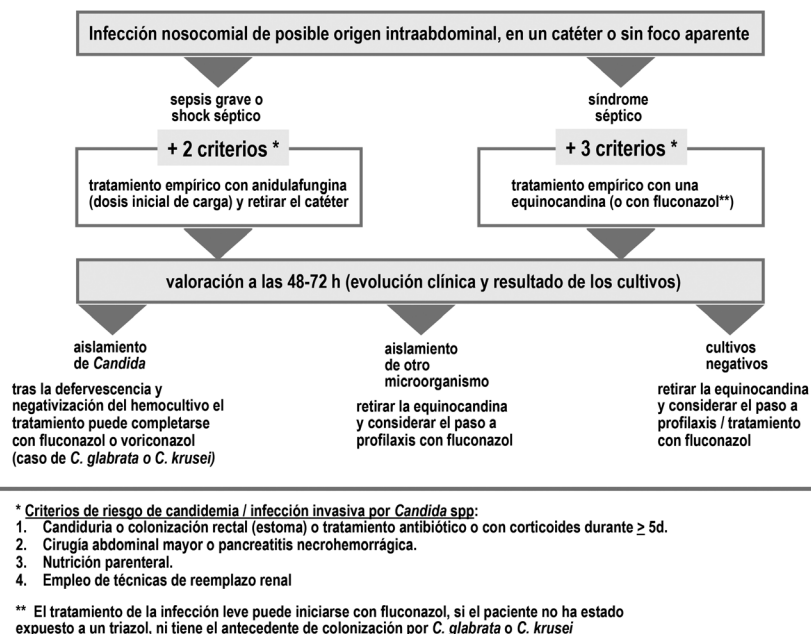


Figura 1 | Indicación de tratamiento antifúngico empírico frente a *Candida* spp.

el tratamiento de elección de la candidiasis invasora y la candidemia, tanto en pautas de tratamiento empírico como en el tratamiento dirigido, salvo en caso de infección por *C. parapsilosis*, en la endoftalmitis y en la infección localizada en el SNC o en las vías urinarias. Tras la defervescencia y estabilidad clínica, si los hemocultivos son negativos, el tratamiento puede seguirse por vía oral con fluconazol o voriconazol, en función de la especie de *Candida* y de su sensibilidad. El tratamiento se mantiene, hasta completar 14 días después del último hemocultivo positivo. Si existe afección primaria o metastásica de un órgano, el tratamiento debe prolongarse hasta la desaparición de la clínica y, como mínimo, durante 4 semanas. Otras recomendaciones comunes a todas las guías, ante un episodio de candidemia, son: 1) la indicación de repetir los hemocultivos, durante el tratamiento, hasta su negativización, 2) la recomendación de retirar o cambiar el catéter venoso, especialmente en caso de infección por *C. parapsilosis* y en el paciente sin neutropenia y/o sin foco aparente de la candidemia¹⁵, 3) la conveniencia de realizar un examen del fondo del ojo. El desarrollo de coriorretinitis es más frecuente en la candidemia por *C. albicans*¹⁶, y 4) la recomendación de considerar la práctica de un ecocardiograma transesofágico.

La probabilidad de curación, las complicaciones sépticas, la duración de la estancia hospitalaria y/o la mortalidad de una infección, se relacionan con la prontitud de inicio del tratamiento antimicrobiano eficaz. Esta afirmación es particularmente cierta cuando la infección cursa con criterios de gravedad o se presenta en un paciente inmunodeprimido. En caso de candidemia, un retraso en el comienzo del tratamiento antifúngico de más de 24 h desde el inicio de la clínica, se

asocia con un aumento significativo de la mortalidad¹⁷, sobre todo si el paciente sufre un shock séptico¹⁸⁻¹⁹. La identificación de *Candida* spp. en un hemocultivo, a menudo requiere 48-72 horas de estudio en el laboratorio, de modo que el inicio temprano de tratamiento antifúngico es siempre una decisión empírica.

Se han publicado varios estudios²⁰⁻²⁴, realizados en su mayoría en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), en los que a partir de la comparación de pacientes con y sin candidemia, se han identificado los factores que, de forma independiente, se relacionan con el desarrollo de ésta. Entre ellos se incluyen: 1) la cirugía abdominal mayor (especialmente del espacio supramesocólico), 2) la pancreatitis necrohemorrágica, 3) la colonización multifocal por *Candida* spp. (especialmente en heces y orina²⁵), 4) el tratamiento con antibióticos de espectro amplio, 5) la nutrición parenteral, 6) el tratamiento con dosis farmacológicas de corticoides, y 7) el empleo de técnicas de reemplazo renal. La probabilidad de desarrollo de candidemia es directamente proporcional al número de factores riesgo presentes y al tiempo de exposición a estos. Cuanto mayor es el tiempo de exposición, menor es el número de factores de riesgo necesarios para la aparición de candidemia. La escala de riesgo conocida como "*Candida score*"²¹ construida a partir de pacientes ingresados ≥ 7 días en la UCI, asigna 2 puntos al desarrollo de un sepsis grave y un punto a cada uno de los siguiente criterios: ingreso en la UCI tras cirugía abdominal, empleo de nutrición parenteral total o colonización multifocal por *Candida* spp. En la serie estudiada, los pacientes con una puntuación superior a 2,5 tenían una probabilidad de sufrir candidemia 7,5 veces superior al resto. En la experiencia de otros autores, con

una puntuación de 3 puntos ningún paciente con sepsis grave tenía infección por *Candida*, en cambio, con 4 puntos el 17,6% y con 5 el 50% sufrían candidemia²⁶.

En la figura 1 se ofrece un algoritmo para la prescripción de tratamiento antifúngico empírico frente a *Candida* spp., en función del origen de la infección, la gravedad y el número de factores de riesgo de infección por *Candida* spp. El tratamiento se inicia con una equinocandina. El volumen de distribución (Vd) de las equinocandinas (0,3-0,5 L/kg) es el espacio extracelular. En el paciente crítico, el Vd aumenta a menudo de forma significativa, con la consiguiente reducción de la Cmax y de la eficacia de la equinocandina cuyo efecto bactericida es concentración dependiente. La semivida de eliminación de las equinocandinas es > 10 horas. Si no se administra una dosis de carga inicial, el tiempo en alcanzar el estado de equilibrio estacionario se demora de 2 a 3 días. Si la infección cursa con criterios de sepsis grave o shock séptico es aconsejable administrar una dosis de carga inicial completa.

BIBLIOGRAFIA

- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
- Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007, 369: 1519-27.
- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Clin Infect Dis 2007; 45: 883-93.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82.
- Eschenauer G, Carver PL, Lin SW, Klinker KP, Chen YC, Potoski BA, et al. Fluconazole versus an echinocandin for *Candida glabrata* fungaemia: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 922-6.
- Andes D, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110-22
- Kale-Pradhan PB, Morgan G, Wilhelm SM, Johnson LB. Comparative Efficacy of Echinocandins and Nonechinocandins for the Treatment of *Candida parapsilosis* Infections: A Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 1207-13
- Fernández-Ruiz M, et al. Initial Use of Echinocandins Does Not Negatively Influence Outcome in *Candida parapsilosis* Bloodstream Infection: A Propensity Score Analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1413-21.
- Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 245-54.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 42: 503-35.
- Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdière M, Rotstein C, Rennie R, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010; 21: e122-50.
- Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, et al. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 2011; 54: 279-310.
- Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 53-67.
- Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles Fd, Salles MJ, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis—a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Soc. Brasileira de Med. Tropical. *Braz J Infect Dis* 2013; 17: 283-312.
- Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:206-13.
- Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular Manifestations of Candidemia. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 262-8.
- Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Clinical impact of time to positivity for *Candida* species on mortality in patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2890-7.
- Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A, et al. Septic Shock Attributed to *Candida* Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1739-46.
- Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N. The Effect of Time to Antifungal Therapy on Mortality in Candidemia Associated Septic Shock. *Am J Therap* 2009; 16: 508-11.
- 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.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for

- early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 730-7.
22. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest* 2003; 124: 2244-55.
 23. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005, 43: 235-43.
 24. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 271-6.
 25. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1624-34.
 26. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 50.