

ACTUALIZACIÓN FARMACOLÓGICA

Indicación de nuevos antimicóticos en pacientes con candidiasis invasiva

Indication of new anti fungal drugs in patients with invasive candidiasis

MsC. Moisés Morejón García *

Hospital Universitario Clínicoquirúrgico "Comandante Manuel Fajardo", La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las infecciones micóticas invasivas han alcanzado tal importante diseminación en las unidades de cuidados intensivos, que hoy constituyen la cuarta causa de infecciones adquiridas en este servicio, con una mortalidad de hasta 50 %. La inmunodepresión propia del paciente en estado crítico, unido a la aplicación de determinados procedimientos traumáticos -- catéteres, sondas, endoscopias, ventilación, intervenciones quirúrgicas abdominales, nutrición parenteral, entre otros --, predisponen a la infección. Al respecto, se está empleando una gama de nuevos antimicóticos (triazoles y equinocandinas) en el tratamiento de pacientes con micosis invasivas, sobre la base de que la creación de protocolos terapéuticos puede disminuir el índice de mortalidad por dichas afecciones.

Palabras clave: candidiasis invasiva, infecciones micóticas, antimicóticos, triazoles, equinocandinas.

ABSTRACT

The invasive fungal infections have reached such an important dissemination in the intensive care units that today they constitute the fourth cause of acquired infections in this service, with a mortality of up to 50%. The immunodepression characteristic of the patient in critical state, together to the application of certain traumatic procedures -- catheters, probes, endoscopies, ventilation, abdominal surgical interventions, parenteral nutrition, among other --, predispose to the infection. In this respect, a range of new antifungal drugs are being used (triazoles and equinocandines) in the treatment of patients with invasive mycosis, on the base that the creation of therapeutic protocols can decrease the mortality index caused by these disorders.

Key words: invasive candidiasis, fungal infections, anti fungal drugs, triazoles, equinocandines.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el amplio desarrollo médico ha mejorado y prolongado la vida a un importante grupo de pacientes con inmunodepresión, trasplantes, neoplasias, neutropenias, sida, entre otros, los cuales tienen gran predisposición al desarrollo de sepsis, sobre todo en su forma grave; por lo que son ingresados frecuentemente en unidades de cuidados intensivos (UCI).¹⁻³

Una vez hospitalizados en este servicio, se añade a su inmunosupresión, la intensidad propia del tratamiento aplicado en la fase crítica, a saber: catéteres, sondas, endoscopias y ventilación, por citar algunos, que provocan la adquisición de infecciones asociadas a

los cuidados sanitarios, causadas con mayor frecuencia por microorganismos multirresistentes, lo cual conduce a la indicación de antibioticoterapias combinadas de amplio espectro. Estos elementos -- unido a una prolongada estancia en la UCI, intervenciones quirúrgicas abdominales, nutrición parenteral, diabetes mellitus, grandes quemaduras, malnutrición, radioterapia y APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) mayor de 20 puntos -- les predisponen a una infección que ha aumentado durante los últimos años: las micosis.⁴⁻⁷

Actualmente las micosis constituyen la cuarta causa de procesos infecciosos en las UCI, y representan aproximadamente de 10-30 % de todas las infecciones, con una mortalidad de hasta 50 %. Un número considerable de afectados por la entidad no son diagnosticados, lo cual empeora de forma ostensible su pronóstico, y eleva los índices de mortalidad por sepsis grave.

El protagonismo en las infecciones micóticas lo ocupa el género *Candida*, que posee 15 especies patógenas que dañan al hombre, pero las más frecuentes en la práctica médica son: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*; de estas, la primera ha sido, como mucho, la más aislada. No obstante, en los últimos años se ha observado un incremento de otras especies, algunas de las cuales presentan sensibilidad diferente a los antimicóticos existentes, lo que complica aún más el cuadro clínico de quienes presenten este tipo de sepsis. Al respecto, la amplia utilización de fluconazol ha reducido la prevalencia de la *C. albicans*, pero ha incrementado la incidencia de otras especies, como la *C. glabrata* y la *C. krusei*, que incluso poseen menor sensibilidad al antimicrobiano.⁸⁻¹¹

De igual manera, el hecho de que la *Candida spp* forma parte de la microbiota humana y de que la infección ocasionada por este microorganismo no presenta signos ni síntomas clínicos específicos, su aislamiento constituye un reto para definir si existe una colonización o una infección.

Cabe señalar que se considera colonización al aislamiento de *Candida spp* de muestras no estériles en heridas, drenajes, mucosas, orinas, aspirado bronquial o gástrico y catéteres, si no se presentan manifestaciones clínicas asociadas.

Asimismo, se considera como infección el aislamiento en cualquier escenario estéril: sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido articular, líquido pericárdico, así como el líquido de biopsias y abscesos profundos con manifestaciones de sepsis.^{12,13}

Las micosis han sido clasificadas como superficiales y profundas; estas últimas son las que afectan a los órganos, la mucosa gastrointestinal y el torrente sanguíneo, y ponen en riesgo la vida del paciente.

Por otra parte, se considera candidiasis invasiva a la candidemia (presencia de candida en sangre) y su posterior diseminación (candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis, entre otras afecciones) en otros órganos profundos.

La gravedad de estas afecciones y sus altos índices de mortalidad, combinado con escasos elementos clínicos, se convierte en un verdadero reto para el médico de asistencia, de modo que se requiere un diagnóstico presuntivo precoz para poder indicar una terapéutica adecuada y efectiva lo más tempranamente posible.

Para su correcto diagnóstico se requiere de un elevado nivel de sospecha y la adecuada valoración de factores de riesgo, síntomas y signos clínicos, así como de la presencia de colonización por *Candida* en otros sitios.^{14,15}

Así, un paciente con sepsis, bajo tratamiento con antibióticos de amplio espectro y estadía prolongada en la UCI, que presente: perforación gastrointestinal, catéter venoso profundo, ventilación mecánica, hemodiálisis, transfusiones múltiples, pancreatitis, nutrición parenteral, tratamiento esteroideo o inmunosupresor y/o diabetes mellitus, con cultivos bacterianos negativos y fiebre mantenida; posee alta probabilidad de presentar candidiasis. Por ello se recomienda buscar lesiones cutáneas o en las mucosas (o ambas), que pudieran representar un foco inicial de micosis profunda, y realizar un examen físico general para localizar afecciones sistémicas; a continuación se deben tomar muestras de sangre para cultivos de *Candida* y de todo presuntivo foco, e iniciar el tratamiento antimicótico de inmediato; además se debe efectuar un fondo de ojo en busca de endoftalmitis.^{16,17}

El arsenal antimicótico ha sido reforzado últimamente; nuevos azoles llamados de segunda generación -- voriconazol, posaconazol y ravuconazol -- han venido a reforzar los anteriores -- fluconazol, itraconazol y ketoconazol --, y la aparición de las equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) han transformado la terapéutica, el pronóstico y la evolución de los pacientes con micosis graves.^{18,19}

En los estudios de tratamiento de la candidiasis en pacientes sin neutropenia, la eficacia de polienos (anfotericin B), azoles y equinocandinas, ha sido similar, solo que la mayor tolerancia y menor toxicidad de los azoles y las equinocandinas favorecen su empleo frente a las distintas formulaciones de anfotericina B.²⁰⁻²²

Las especies del género *Candida* no han quedado exentas del fenómeno de la multiresistencia antimicrobiana, y presentan variadas respuestas frente a los diferentes antimicóticos; de ahí la importancia de conocer la epidemiología de cada unidad para conocer cuál o cuáles son las especies más frecuentes y su sensibilidad, y con ello poder definir cuál será el tratamiento empírico -- incluso el definitivo -- más efectivo frente a cada especie.

Recomendaciones para el tratamiento antimicótico empírico^{9,13,15,16,21,23}

- En pacientes graves se iniciará el tratamiento con equinocandinas.
- En pacientes estables sin criterio de gravedad, se comenzará el tratamiento con fluconazol.
- Una vez recibidos los cultivos, si la cepa es sensible al fluconazol, y el paciente estaba siendo tratado con equinocandinas, se debe utilizar fluconazol.
- Por los niveles de resistencia de la *C. glabrata* y la *C. krusei* frente a los azoles, se recomienda el tratamiento con equinocandinas, excepto que la respuesta al tratamiento empírico sea satisfactoria.
- En los aislamientos de *C. parapsilosis* se recomienda el uso de fluconazol, excepto que la respuesta al tratamiento empírico sea satisfactoria.
- En los pacientes con infección de gravedad moderada, se iniciará tratamiento con una equinocandina y será sustituida por el fluconazol tras la mejoría clínica, o la identificación de la especie y su susceptibilidad.
- El polieno anfotericina B se usará como alternativa si no existen otros antimicóticos, o si existe intolerancia a estos.

- La duración del tratamiento antimicótico será hasta 14 días después del último hemocultivo negativo, la resolución de los síntomas y signos de infección, en ausencia de lesiones metastásicas.
- Si existe endoftalmitis o infección diseminada, la duración del tratamiento se extenderá de 4-6 semanas.
- A todo paciente con candidiasis se le retirará el catéter venoso central.
- En pacientes críticos se debe tratar la infección urinaria por *Candida*.
- Aislamiento de *Candida* en peritoneo es criterio suficiente para comenzar el tratamiento antifúngico.
- No está justificado el tratamiento profiláctico antifúngico en pacientes sin neutropenia.
- No se recomienda el uso asociado de antifúngicos.
- Tratamiento secuencial: si la situación clínica se estabiliza, la especie aislada es sensible y el paciente tolera la administración medicamentosa por vía oral, se debe valorar el cambio de su aplicación por vía endovenosa a la vía oral.

Antimicóticos

Dosis

Fluconazol	- 800 mg entrada - 400 mg / día
Itraconazol	- 200 - 600 mg / día
Ketoconazol	- 200 - 400 mg / día
Caspofungina	- 70 mg entrada - 50 mg / día
Voriconazol	- 200 mg c/ 12 horas entrada - 100 mg c/ 2 horas
Posaconazol	- 400 mg c/ 12 horas entrada - 200 mg c/ 12 horas
Micafungina	- 100 mg / día
Anidulafungina	- 200 mg entrada - 100 mg/ día
Anfotericina B	- 0,5-1 mg/ kg / día - Máximo dosis diaria - 50 mg - Dosis máxima total 2 g
Anfotericin liposomal	- 3-5 mg / kg / día

Recomendaciones preventivas

- Retiro precoz de dispositivos o vías invasivas: catéteres, sondas, cánulas y demás.
- Lavado frecuente de las manos.
- Aplicación de un correcto protocolo de antimicrobianos: tipo, espectro, dosis, intervalo de duración y combinación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis. 2010; 50(8): 1101-11.

2. Person AK, Kontoyiannis DP, Alexander BD. Fungal infections in transplant and oncology patients. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(2): 439–59.
3. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol.* 2007; 45(4): 305–20.
4. Concia E, Azzini AM, Conti M. Epidemiology, incidence and risk factors for invasive Candidiasis in high-risk patients. *Drugs.* 2009; 69(Suppl 1): 5-14.
5. Salavert Lletí M, Jarque Ramos I, Pemán García J. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínico-terapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24(Supl 1): 36-45.
6. Tobar E, Silva F, Olivares R, Gaete P, Luppi M. Candidiasis invasoras en el paciente crítico adulto. *Rev Chil Infect.* 2011 [citado 15 Mar 2014]; 28(1).
7. Guango MI, Santander Luna G, Villamarín Salgado N. Invasive fungal infection. *Medwave.* 2008; 8(11): 3669.
8. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2012; 30(8): 483-91.
9. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Catálogo maestro de guías de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de Candidiasis invasiva en el adulto. Evidencias y recomendaciones. México, D.F.: CENETEX [citado 15 Mar 2014]; 2012.
10. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VE, Nagy E, Dobiasova S, et al. *Candida krusei* a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001-2005. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(2): 515–21.
11. Ajenjo MC, Aquevedo S, Guzmán AM, Poggi H, Calvo M, Castillo C, et al. Perfil epidemiológico de la candidiasis invasora en unidades de pacientes críticos en un hospital universitario. *Rev Chil Infectol.* 2011; 28(2): 118-22.
12. 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(5): 1624-33.
13. Aguado García JM, Ruiz Camps I, Muñoz P, Mensa Pueyo J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(5): 345–61.
14. Ferrada M, Quartin A, Kett D, Morris M. Candidemia in the critically ill: initial therapy and outcome in mechanically ventilated patients. *BMC Anesthesiology.* 2013; 13:37.

15. Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salaverte M, Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus spp* y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 [citado 15 Mar 2014]; 29(6).
16. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(5):345–61.
17. Catalán González M, Montejo González JC. Farmacodinamia y farmacocinética de la micafungina en adultos, niños y neonatos. *Rev Iberoam Micol*. 2009; 26(1): 23-34.
18. Mensa J, De La Camara JM, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132(13): 507–21.
19. Garnock Jones KP, Keam SJ. Caspofungin: in pediatric patients with fungal infections. *Paediatr Drugs*. 2009; 11(4): 259–69.
20. Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006; 6(12): 3008–16.
21. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (Suppl 7): 19-37.
22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors. NCCN 2010; 1 [citado 15 Mar 2014].
23. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5): 503-37.

*Presidente de la APUA-Cuba

Recibido: 30 de mayo de 2014.

Aprobado: 30 de mayo de 2014.

Moisés Morejón García. Hospital Universitario Clínicoquirúrgico "Comandante Manuel Fajardo", Zapata y D, Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: moisesm@infomed.sld.cu