

# INFECTOLOGÍA CRÍTICA A DISTANCIA

**SOCIEDAD ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA.**

**COMITÉ DE INFECTOLOGÍA CRÍTICA.**

**2009**

## *MANEJO DE LAS INFECCIONES POR ORGANISMOS MULTIRRESISTENTES*

**MÓDULO CINCO.**

**INFECCIONES POR *CÁNDIDA SPP.***

**AUTOR: DRA. CARINA BALASINI**



## **Directores**

### **Dra. Monserrat Lloria**

*Médica de planta de Terapia Intensiva de adultos del Hospital Nacional Alejandro Posadas. Miembro del comité de Infectología Crítica de La SATI*

### **Dr. Alberto Cremona**

*Médico Especialista en Terapia Intensiva. Médico Especialista en Terapia Intensiva. Hospital Italiano, La Plata. Miembro del comité de Infectología Crítica de La SATI*

## **Tutores**

### **Dra. Miriam Blanco.**

*Bioquímica-Microbióloga. Co -directora técnica del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Italiano de La Plata (HILP); a cargo del Area de Microbiología del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Alta Complejidad en red "El Cruce" SAMIC de Florencio Varela, Docente del Instituto de Enfermería del HILP y participante del Comité de Infectología Crítica de la SATI.*

### **Dra Mariela Paz**

*Médica Especialista en Terapia Intensiva. Unidad de Traslados de Pacientes Críticos. Hospital Italiano, Bs As. Secretaria del Comité de Infectología Crítica*

### **Dra Rosa Reina**

*Médica Especialista en Terapia Intensiva. Jefe de Sala del Servicio de Terapia Intensiva Hospital San Martín, La Plata. Presidente del Comité de Infectología Crítica.*

### **Dr Juan Videla**

*Médico Especialista en Terapia Intensiva. Médico Especialista en Terapia Intensiva. Presidente Comité de Control de Infecciones. Hospital Francisco Javier Muñiz. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI*

## **Participantes**

### **Dra. Carina Balasini**

*Médica Especialista en Terapia Intensiva y Medicina Crítica. Médica del Servicio de Terapia Intensiva del HIGA San Martín de La Plata y del Hospital Ignacio Pirovano de Capital Federal. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI*

### **Dra. Wanda Cornistein**

*Médica Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Infectóloga Htal Cosme Argerich. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI*

### **Dr. Javier Desse**

*Médico Especialista en Medicina Interna. Especialista en Infectología. Médico de Planta HIGA Diego Paroissien, La Matanza. Jefe Infectología Casa Hospital San Juan de Dios, Ramos Mejía. Especializado en Diseño y Gestión en E-Learning. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI*

## Introducción.

---

Desde los años 80 los hongos son considerados una de las mayores causas de enfermedad en humanos, especialmente en inmunocomprometidos. Un reciente estudio de epidemiología de la sepsis observó que el número de casos anuales de sepsis causada por hongos en los Estados Unidos se **incrementó en un 207% entre 1979 y el año 2000**. McNeil y colaboradores publicaron un análisis de tendencia de mortalidad de las enfermedades infecciosas por múltiples causas de micosis y observaron que en 1980 fallecieron 1557 pacientes, mientras que ese número se elevó a 6534 en 1997, **la mayor parte de las muertes fueron asociadas con *Cándida spp.* y *Aspergillus***.

### ✓ Es importante tener en cuenta:

La *Cándida spp.* es la causa más común de infecciones fúngicas en humanos, que involucra desde una mínima lesión de la mucosa hasta una candidiasis invasiva con afectación multiorgánica.

La candidemia es la cuarta causa de bacteriemias nosocomiales en Estados Unidos y en países desarrollados, está asociada con un incremento en la estadía en Terapia Intensiva (TI) en 15.5 días, una mortalidad atribuible entre 25 y 40% y un costo adicional por episodio de 40000 dólares.

## Objetivos.

---

El objetivo de este módulo es que el alumno adquiera conocimientos sobre:

- a) Características microbiológicas y cuadro clínico de las infecciones producidas por *Cándida spp.*
- b) Diagnóstico de la infección por *Cándida spp.*
- c) Tratamiento antimicótico, adecuándolo a la epidemiología local.
- d) Metodología para la diferenciación y resolución de los diferentes cuadros clínicos graves por *Cándida spp.*

## Microbiología.

---

El género *Cándida spp* forma parte de la microbiota normal de la piel, de las faneras, de las mucosas, del tracto digestivo y genitourinario. Hay una incidencia relativamente alta de colonización y transporte en la piel de los trabajadores de la salud.

Estas levaduras son oportunistas debido a que necesitan factores favorecedores para provocar candidiasis.

Existen tres componentes importantes para la patogénesis de la candidiasis invasiva:

1-La carga fúngica elevada o colonización (generalmente como resultado del uso de antibióticos de amplio espectro)

2-La ruptura de las barreras normales como piel y/o mucosas (como resultado de procedimientos quirúrgicos, trauma, colocación de catéteres, mucositis asociada a quimioterapia y radiación)

3-Las alteración inmunológica (neutropenia o inmunocompromiso), dando como resultado la diseminación y proliferación a tejidos más profundos.

La respuesta inmunológica contra la candidiasis está mediada por inmunidad celular, específicamente por linfocitos T, y por lo tanto, pacientes que presenten deficiencias de estas células, tienen una elevada susceptibilidad a presentar candidiasis mucocutánea recurrente aunque raramente una enfermedad invasiva. En cambio, los pacientes que presentan candidiasis invasiva y candidemia son los que tienen deficiencias de monocitos y polimorfonucleares dado que éstos actúan en contra de las pseudohifas y blastosporas.

Generalmente la infección por *Cándida* es de origen endógeno donde el tubo digestivo constituye la principal puerta de entrada a la sangre, por lesión en la mucosa o por traslocación bacteriana. En otras situaciones es exógeno por la colonización de catéteres o la transmisión a través de las manos del personal sanitario.

Krause demostró que la ingesta de  $1 \times 10^{12}$  de *C. albicans* causa una infección sintomática durante nueve horas y presenta candidemia a las 3 y 6 horas, y candiduria a las 2.75 y 3.5 horas postingesta. Con estos hechos se concluyó que la presencia de *Cándida* en sangre y orina era resultado de una traslocación bacteriana.

**Tener presente que:**

Los pacientes de TI suelen tener periodos de ayuno prolongado, lo que altera las vellosidades intestinales y facilita la translocación de patógenos. Por otro lado, el uso de Antibióticos (ATB) produce la eliminación de la flora intestinal y favorece la proliferación de la *Cándida* en el intestino.

Hay más de 150 especies de *Cándida*, pero sólo nueve se consideran los agentes patógenos más frecuentes para los seres humanos: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* y *C. glabrata*.

## Epidemiología.

Hace 20 años las *C. no albicans* constituían menos del 20% del aislamiento de hongos en sangre. Con el tiempo se ha observado un aumento paulatino de estas especies, posiblemente relacionado con el uso de catéteres venosos centrales (CVC) y la utilización indiscriminada de profilaxis con fluconazol.

Varios trabajos reportados en EEUU, América Latina y Europa han identificado a la *C. Albicans* como la especie más prevalente, que se la aísla entre el 39% y 79% de la población estudiada. La *C. glabrata* presenta una incidencia aumentada en USA, probablemente seleccionada por la utilización de fluconazol.

Sin embargo, en los trabajos realizados en América Latina donde han participado TI de nuestro país se evidencia que las *C. no albicans* superan a las *C. albicans*, con la preponderancia de la *C. parapsilosis*, lo que refleja claramente la relación geográfica con la especie predominante.

Cada una de las especies se asocia a una subpoblación de pacientes: la *C. glabrata* en pacientes ancianos o con algún proceso oncológico subyacente, *C. parapsilosis* en pacientes neutropénicos o al uso de catéteres, *C. tropicales* en pacientes neutropénicos o con leucemia, *C. cruzei* en pacientes con trasplante de médula ósea o leucemia que requirieron tratamiento profiláctico con fluconazol.

**Un estudio realizado en una TI médico quirúrgica demostró que la candidemia por *C. no albicans* estuvo asociada con mayor mortalidad.**

Durante las últimas décadas se ha observado un desarrollo tecnológico y del conocimiento médico que ha permitido aumentar la expectativa de vida de la población y mejorar la supervivencia de pacientes de TI, trasplantados, oncológicos, VIH, DBT, enfermedades crónicas, traumatizados, etc. Esto conlleva un mayor tiempo de internación en TI, en el hospital, mayor utilización de CVC, sondas, respiradores, ATB, etc., lo que predispone a la colonización e infección por *Cándida spp.*

Desde las últimas dos décadas se observa un aumento de la incidencia de infecciones fúngicas nosocomiales. Entre los hospitales pertenecientes al National Hospital Discharge Survey (NHDS) la incidencia de candidiasis invasiva aumento del 20 por 10000 egresos en 1996 a 24 por 10000 egresos en 2003.

En el año 1992 se realizó el estudio EPIC de prevalencia de infecciones nosocomiales en 1.417 TI europeas de 17 países, la tasa de candidiasis invasiva hallada fue del 17%.

En el estudio EPCAN, de prevalencia y prospectivo, llevado a cabo en 73 TI españolas, que involucró a 1.766 pacientes ingresados durante más de una semana, se demostró colonización en el 61% de los pacientes y se observó que el 6,3% desarrollaron candidiasis invasora y el 3,9% candidemia.

La utilidad de reconocer los factores de riesgo es poder identificar aquellos pacientes en los que es razonable realizar pruebas específicas dirigidas al diagnóstico de la infección invasora por *Cándida spp.* e iniciar tratamiento antifúngico empírico precozmente.

**El tratamiento adecuado precoz resulta particularmente importante dada la elevada mortalidad asociada.**

Los factores de riesgo que con mayor frecuencia aparecen en las publicaciones como independientemente asociados a la infección por *Cándida spp.* en pacientes críticos son: neutropenia, quimioterapia, colonización con *Cándida spp.*, uso de ATB, presencia de CVC, hemodiálisis, severidad de la enfermedad, nutrición parenteral, ventilación mecánica, cirugía previa, y la edad.

La estadía en TI está también asociada con un riesgo incrementado de infección por *Cándida*, que se eleva rápidamente después de los 7 días.

Se han desarrollado diversas escalas para evaluar la intensidad de colonización por *Cándida*, las cuales sugieren que ciertos niveles predicen enfermedad invasiva. Actualmente la colonización por *Cándida* se considera un factor de riesgo y no una enfermedad por sí misma. Sin embargo, en la práctica clínica, existen varios aspectos que dificultan el reconocimiento de que estamos ante una infección invasora por *Cándida spp.*, principalmente relacionadas con lo inespecífico de los signos acompañantes.

## Cuadro Clínico y Manejo Terapéutico.

---

Las 2 formas clínicas relevantes de candidiasis son: Candidiasis localizada y Candidiasis invasiva.

### ◆Candidiasis Localizada

**a.-Candidiasis Mucocutánea:** comprende la orofaríngea y la esofagitis.

La **candidiasis orofaríngea** es más frecuente en pacientes HIV +, DBT, Cáncer, Inmunodeprimidos y en pacientes tratados con corticoides inhalados para asma. Se caracteriza por la presencia de dolor, ardor y la evidencia de pseudomembranas.

**Tratamiento:** Clotrimazol buches 10 mg 5 veces/día, nistatina suspensión o pastillas 4 veces por día (B II) Fluconazol 100-200 mg/ día (A-I).

Alternativas: Itraconazol solución 200 mg/ día o voriconazol 200 mg 4 veces /día; o AmB suspensión oral (B-II); echinocandina o AmB-d 0.3 mg/kg día (B-II)

La **esofagitis** por *Cándida* está asociada directamente a las candidiasis orofaríngea, es más frecuente en pacientes con déficit de inmunidad celular como los HIV+. Generalmente está producida por *C. albicans* y se caracteriza por disfagia y pirosis. El diagnóstico se realiza mediante el examen endoscópico que revela una mucosa muy inflamatoria, eritematosa y recubierta con membranas blanquecinas.

**Tratamiento:**

Fluconazol 200-400 mg (3-6 mg/kg) por día (A-I); una echinocandina; o AmB-d 0.3-0.7 mg/kg día (BII)

Alternativa: Itraconazol oral solución 200 mg/día; o voriconazol 200 mg 2 veces por día (A-III).

La duración del tratamiento es de 14-21 días.

**b.-Candidiasis genitourinaria:** Comprende la vulvovaginitis, la balanitis y la uretritis. Es la forma más común de candidiasis mucosa, a menudo ocurre en situaciones asociadas con incremento de los niveles de estrógeno, ATB, glucocorticoides, diabetes, HIV y embarazo. Los síntomas son dispareunia, disuria e irritación vaginal. El diagnóstico generalmente es clínico.

**Tratamiento de candidiasis vulvovaginal:**

Antimicóticos tópicos o fluconazol 150 mg como única dosis para vaginitis no complicada (A-I).

**Candidiasis vulvovaginal recurrente:** fluconazol 150 mg semanalmente por 6 meses.

**c.-Candidiasis de piel y faneras:** Es más frecuente en obesos y diabéticos. El intertrigo es la lesión eritematosa más frecuente que puede sobre infectarse o transformarse en eczema,

se localiza en los grandes pliegues o en los espacios interdigitales. También se pueden observar perionixis, onixis y el granuloma por *Cándida*.

Tratamiento: Azoles tópicos y polienos incluyendo clotrimazol, miconazol y nistatina.

#### ◆Candidiasis invasiva

El término candidiasis invasiva agrupa a una variedad de trastornos graves que incluyen candidemia, candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis, así como también la invasión a órganos profundos.

#### Recordar que:

Puede tener diferentes manifestaciones según el sistema que afecte, presentando diversos signos inflamatorios locales y sistémicos en un espectro que va desde sepsis, sepsis grave, shock séptico y hasta falla orgánica múltiple. No existen criterios diagnósticos específicos, muchas veces no se sospecha y se diagnostica post-mortem.

La infección invasiva generalmente se produce por colonización hematológica, aunque también puede darse por catéteres vasculares, sondas, cuerpos extraños o prótesis.

De manera general, los pacientes con candidiasis invasiva se encuentran críticamente enfermos, con más de un factor de riesgo, la mayoría presenta puntajes elevados en las escalas de APACHE y SOFA. Estos pacientes presentan fiebre que no responde a los antimicrobianos comúnmente utilizados, desarrollando así complicaciones que pueden llevar al shock séptico.

#### Tener presente que:

- Muchas veces es difícil diferenciar entre colonización e infección.
- El estándar de oro para el diagnóstico de infección por *Cándida* es su aislamiento en cultivos de un sitio estéril o su demostración en tejidos.

Ambos métodos tienen baja sensibilidad, lo que propicia que el diagnóstico resulte difícil ya que los hemocultivos son negativos en aproximadamente el 50% y aún con las mejores técnicas de muestreo no alcanza más del 70%. Por otra parte, las técnicas para obtener muestras histopatológicas en algunos casos son invasivas y muy cruentas. La cantidad de *Cándida* en el tejido aumenta la sensibilidad del diagnóstico y facilita su observación.

Ante esta problemática, se han desarrollado nuevas técnicas diagnósticas que han tomado mayor importancia; una recientemente aprobada por la FDA es el ensayo contra el 1,3 B-glucano -un componente de la pared celular que no se encuentra en bacterias, virus o humanos- que ha demostrado tener sensibilidad y especificidad del 70% y 87% respectivamente en pacientes con candidiasis invasiva ya conocida, aunque su papel para el diagnóstico temprano no se ha validado aún. Otro método útil es la determinación de D-arabinitol, un metabolito encontrado en sangre y orina que es producido por la mayoría de las especies de *Cándida* a excepción de *C. krusei* y *C. glabrata*.

Otros métodos diagnósticos estudiados son la determinación de DNA fúngico mediante PCR así como la determinación de anticuerpos contra antígenos fúngicos; sin embargo, carecen de validación. Con respecto a esta última técnica, se han realizado estudios para determinar anticuerpos anti-*Cándida*, tanto mono como policlonales, con sensibilidades y especificidades en rango del 50% a 90% y 15% a 65%, respectivamente. Su principal limitación es que algunas personas pueden tener anticuerpos contra *Cándida* debido a colonización saprófita de

superficies mucocutáneas; además, en pacientes inmunocomprometidos la producción de anticuerpos se encuentra alterada.

En el trabajo publicado por Philip el objetivo fue determinar la eficacia diagnóstica de una prueba de anticuerpos anti-*Cándida*, mediante técnica de ELISA (Syscan3) en pacientes con candidiasis invasiva. Se encontró que esta prueba tiene un valor predictivo negativo razonable, pero aún es necesario evaluar su utilidad clínica en escenarios de alto riesgo como son las TIs. Por lo anterior, estas pruebas, aunque potencialmente útiles, aún son consideradas adyuvantes para el diagnóstico de candidiasis.

Han sido reportados varios scores para la predicción y la identificación de pacientes críticamente enfermos no neutropénicos en riesgo de tener candidiasis invasiva.

El índice de colonización de Pittet y colaboradores, es el resultado de dividir el número de sitios colonizados por el número de lugares cultivados, resultó ser significativamente mayor en pacientes que desarrollaron candidiasis invasiva con un punto de corte de 0.5. Este índice es una estrategia útil para distinguir a los pacientes que deben recibir tratamiento profiláctico o terapia temprana dirigida. En estos pacientes el riesgo de desarrollar candidiasis es tan alto, que el beneficio de iniciar tratamiento antifúngico de manera inmediata sobrepasa sus efectos adversos (como el desarrollo de cepas resistentes).

León y colaboradores publicó un estudio prospectivo, de cohortes, observacional, multicéntrico en el que se incluyeron 1107 pacientes de TI médico- quirúrgicas de España, Argentina y Francia, en el que se evaluó la utilidad del “*Cándida score*” (CS) en pacientes no neutropénicos. El CS fue calculado a través de un modelo de regresión logística encontrando que el punto de corte de  $\geq 3$  para discriminar entre pacientes colonizados y con candidiasis invasiva (CI) (sensibilidad 61% y especificidad 86%) con las siguientes variables:

**nutrición parenteral total x 1, cirugía al ingreso a la TI x 1, colonización multifocal por *Cándida* x 1 y sepsis severa x 2;**

**Un CS  $< 3$  no requiere tratamiento anti fúngico empírico dado que la tasa de CI fue menor al 2.3%.**

#### **a. -Candidemia**

El término candidemia se refiere al aislamiento de alguna especie de *Cándida* en uno o más hemocultivos, nunca debe ser considerado como contaminación y requiere el inicio inmediato de tratamiento antifúngico.

**Es la cuarta causa de infección sanguínea en Estados Unidos, encontrándose entre el 8 y el 10% de las bacteriemias adquiridas en el hospital.**

Es importante determinar el número anual de pacientes con candidemia en cada hospital para monitorear cambios significativos entre distintos periodos, y a su vez, para comparar los resultados con los de otros centros. Sin embargo, esta comparación entre los distintos hospitales muchas veces es dificultosa, dado que la mayoría de los estudios informan los episodios de Candidemia por año, o aquellos que ocurren en el periodo estudiado. Éste número es dependiente del tamaño de la muestra, la duración del periodo estudiado y tipo de población (si pertenecen a una población hospitalaria específica como TI, pacientes trasplantados, quemados, etc.).

La mejor forma de comparar poblaciones es a través de la **tasa de candidemia** que correlaciona el **número de episodios por 1000 o 10000 días de cuidado de los pacientes en una unidad hospitalaria**, esa proporción varía enormemente entre los hospitales y entre las distintas unidades hospitalarias.



La tasa de Candidemia reportada para pacientes de unidades de cuidados intensivos o unidades especializadas en pacientes con cáncer usualmente es más alta cuando se las compara con la de los pacientes internados en salas de medicina interna o cirugía general, lo que podría reflejar la diferencia de severidad de los pacientes.

La Candidemia debida a *C. parapsilosis* tiene menor mortalidad que las otras especies de *Cándida*, incluso cuando esos datos fueron corregidos por la severidad de la enfermedad de base con el APACHE II. En contraste, la candidemia debida a *C. albicans* fue asociada con mayor mortalidad global.

**En pacientes críticos con patología médica, la mortalidad puede llegar al 85%, mientras que la de pacientes quirúrgicos es netamente inferior (45,2%).**

Conviene tener en cuenta que las cifras de mortalidad de las series publicadas dependen de manera importante del porcentaje de pacientes en los que la puerta de entrada del germen es un catéter vascular. En estos casos la retirada del catéter equivale a la extirpación del foco infeccioso y el tratamiento antifúngico va dirigido a erradicar las posibles siembras hematógenas a distancia. En una serie de candidemia con una incidencia de candidemia asociada a catéter vascular de alrededor del 75% la mortalidad fue del 35%.

**El aislamiento de candidemia obliga a buscar infecciones por *Cándida* en sitios profundos solicitando ecografía abdominal, fondo de ojo y extracción de catéteres. La persistencia de Candidemia con tratamiento adecuado obliga a buscar dispositivos intravasculares infectados, focos a distancia o resistencia microbiológica.**

◆ **Candidemia en adultos no neutropénicos:**

Fluconazol dosis de carga 800 mg (12-mg/kg), dosis de mantenimiento 400 mg (6 mg/kg) o una equinocandina (A-1).

Alternativas: LFAmB 3-5 mg/kg día; o AmB-d 0.5-1 mg/kg día; o voriconazol 400 mg (6 mg/kg) en 2 dosis, luego 200 mg (3 mg/kg) (A-I)

Equinocandinas es de elección para gravedad moderada o severa, y para pacientes que recibieron Azoles.

Si el paciente se encuentra clínicamente estable y la *Cándida* aislada puede ser sensible al fluconazol (ej. *C. albicans*) se puede rotar a fluconazol (A-II).

En infecciones por *C. glabrata*, una equinocandina es preferible (B-III), la transición a fluconazol o voriconazol no está recomendado sin la confirmación de la sensibilidad (B-III).

Para infecciones debido a *C. parapsilosis* el tratamiento con fluconazol está recomendado (B-III).

La duración del tratamiento es 14 días luego del último hemocultivo negativo y resolución de la clínica (A III).

**Tratamiento empírico cuando se sospecha candidemia en pacientes no neutropénicos:**

Una equinocandinas o fluconazol dosis de carga 800 mg (12-mg/kg), dosis de mantenimiento 400 mg (6 mg/kg) (BIII)

Alternativas: LFAmB 3-5 mg/kg día; o AmB-d 0.5-1 mg/kg día (B III)

El tratamiento empírico para *Cándida* debe ser considerado en pacientes con factores de riesgo para candidiasis invasiva y sin causa conocida de fiebre.

**Candidemia en adultos neutropénicos:**

Una Equinocandina o LFAmB 3-5 mg/kg día (A II).

Alternativas: Fluconazol dosis de carga 800 mg (12-mg/kg), dosis de mantenimiento 400 mg (6 mg/kg) o

Voriconazol 400 mg (6 mg/kg) en 2 dosis, luego 200 mg/día (3 mg/kg) (B-III).

**Tratamiento empírico en sospecha de candidemia en pacientes neutropénicos:**

LFAmB 3-5 mg/kg día, Caspofungina dosis de carga 70-mg seguida de mantenimiento de 50 mg día (A I), o voriconazol 400 mg (6 mg/kg) en 2 dosis, luego 200 mg/día (3 mg/kg) (B-I).

Alternativas: Fluconazol dosis de carga 800 mg (12-mg/kg), dosis de mantenimiento 400 mg (6 mg/kg); o itraconazol 200 mg (3 mg/kg) (B-I)

En la mayoría de los pacientes neutropénicos es apropiado iniciar tratamiento fúngico empírico luego de 4 días de fiebre persistente a pesar de los ATB.

**b.-Candidemia relacionada a CVC**

La infección se produce a través del catéter y/ o el coágulo de fibrina que se forma alrededor del catéter o por un episodio de candidemia. La *C. parapsilosis* es la que mayor se relaciona al uso de CVC, principalmente a los de nutrición parenteral.

**Al retirar el catéter mejora la enfermedad pero igualmente requiere tratamiento para acelerar el clearance de la infección local y para focos de diseminación hematógena no detectados.**

En la mayoría de los trabajos la remoción del catéter disminuyó la duración de la fungemia, la recurrencia de las infecciones y la mortalidad.

**Importante:**

**Si no se retira el catéter la candidemia persiste en un 82%. Si se retira disminuye la fungemia de 5.6 a 2.6 días ( $p < 0.001$ ), baja la mortalidad del 41% al 21% ( $p < 0.001$ ).**

Por otra parte, las infecciones originadas en catéteres vasculares en pacientes inmunocomprometidos se asocian a sepsis grave con altas tasas de mortalidad, ya que puede involucrar a uno o más órganos.

El tratamiento es el mismo que para candidemia. **Si persiste candidemia a pesar del tratamiento adecuado y de haber retirado el catéter se deben evaluar focos metastásicos como ser endocarditis, tromboflebitis séptica, etc.**

**Tratamiento de tromboflebitis supurada:**

LFAmB 3-5 mg/kg día o Fluconazol 400- 800 mg (6-12 mg/kg) o una Equinocandinas (B III).

Drenaje quirúrgico o resección de la vena es recomendado. La duración del tratamiento es 2 semanas luego de los hemocultivos negativos. Sin embargo, las nuevas guías de bacteriemia por catéter recomiendan un tratamiento de 4 a 6 semanas para tromboflebitis supurada.

### c.-Peritonitis por *Cándida*

La peritonitis por *Cándida* spp. afecta a dos poblaciones de pacientes: los que son sometidos a diálisis peritoneal y los post quirúrgicos principalmente con injuria intestinal. **Los factores de riesgo son: perforaciones gastrointestinales, peritonitis terciaria, pancreatitis, trasplante de hígado y páncreas.**

Motavers encontró que el aislamiento de *Cándida* en líquido peritoneal en pacientes con peritonitis nosocomial representa un factor de riesgo independiente de mortalidad.

La *Cándida* spp. es un componente de la microbiota endógena del tubo digestivo, puede formar parte de la etiología de prácticamente cualquier tipo de infección abdominal. Es frecuente la identificación de *C. albicans*, *C.tropicalis* y *C. glabrata* en peritonitis secundarias y terciarias polimicrobianas por dehiscencia de suturas intestinales.

**Tener presente que la recomendación general es interpretar que existe infección cuando la muestra en la que se identifica el germen es intraoperatoria o se ha obtenido mediante punción directa de la colección intraabdominal.**

Cuando se cultiva *Candida* spp. en las muestras de drenajes es posible que se trate de una simple colonización, principalmente si no hay signos y síntomas de infección sistémica.

El cuadro clínico de la peritonitis por *Cándida* spp. es parecido al de la peritonitis bacteriana.

La *Cándida* spp. también causa infección del tejido necrótico pancreático, frecuentemente es polimicrobiana, y de abscesos pancreáticos en pacientes con pancreatitis aguda grave. Asimismo se han descrito infecciones de la vía biliar y de la vesícula biliar.

#### Tratamiento:

La peritonitis asociada al catéter de diálisis peritoneal se trata con la retirada del catéter y el tratamiento sistémico con AmB o fluconazol (B-III). La nueva colocación del catéter se debe retrasar 2 semanas (B-III). La Amb intraperitoneal se ha asociado con dolor por peritonitis química y, en general, debe evitarse. La peritonitis post quirúrgica por *cándida* se trata con AmB o fluconazol (C-III). El criterio de duración de la terapia no está bien definido y debe guiarse por la respuesta del paciente, en general, 2-3 semanas de tratamiento parece ser necesario.

**Los pacientes quirúrgicos con perforaciones gastrointestinales reiteradas tienen un mayor riesgo de peritonitis por *Cándida* y puede beneficiarse de la profilaxis terapia antifúngica (B-I).**

### d.-Infección urinaria

La candiduria asociada al uso de sonda vesical es un hallazgo común en pacientes hospitalizados directamente relacionado con el uso previo de ATB, el tiempo de internación y de cateterización.

La *Cándida* representa el segundo germen en infecciones urinarias asociadas a sondas vesicales en pacientes de TI, llegando en muchos casos al 30%.

**Es muy difícil diferenciar colonización de infección**, la mayor parte de los trabajos son de vigilancia y no de pacientes de TI con sepsis o shock séptico. Muchas de las definiciones requieren evaluación sintomática que la mayor parte de las veces es imposible en pacientes críticos.

En el caso de la candiduria, podría considerarse  $10^3$  UFC/mL como punto de corte para definir infección, no es necesario repetir el urocultivo para su confirmación.

**Importante: El cambio del catéter resuelve la candiduria en un 30% de los casos; la discontinuación del catéter, como único tratamiento, puede erradicar la candiduria en el 40% de los pacientes.**

Las complicaciones de la candiduria son fiebre, abscesos renales y perirrenales, presencia de una bola fúngica y, en pacientes con alteraciones del árbol urinario, candidiasis diseminada. En estos casos el tratamiento deberá ser antifúngicos sistémicos y en otros casos quirúrgico cuando esté indicado.

Los estudios europeos llegan a la conclusión de que los pacientes de UCI con candiduria tienen mayor mortalidad, posiblemente por la gravedad del paciente, y que el diagnóstico de candiduria debería ser considerado como un marcador de mal pronóstico

#### **Tratamiento:**

Cistitis sintomática: Fluconazol 200 mg (3 mg/kg) diarios por 2 semanas (AIII)

Alternativas: AmB-d 0.3-0.6 mg/kg por 1-7 días; o Flucitosina 25 mg/kg por 7-10 días (B III)

En pacientes con organismos resistentes a fluconazol está recomendada la irrigación de la vejiga con AmB-d (Ej. *C. krusei* y *C. glabrata*).

Pielonefritis: Fluconazol 200-400 mg (3-6 mg/kg) diarios por 2 semanas (B III)

Alternativas: AmB-d 0.5-0.7 mg/kg día con o sin 5-FC; o 5-FC sólo por 2 semanas (B-III)

**Los pacientes con pielonefritis y sospecha de candidiasis diseminada deben ser tratados como una candidemia.**

Bola fúngica urinaria: debe ser removida quirúrgicamente (B-III). Fluconazol 200-400 mg (3-6 mg/kg) día; o AmB-d 0.5-0.7 mg/kg día con o sin 5-FC (B-III)

Irrigación local con AmB-d puede ser utilizado junto con un antifúngicos sistémico.

#### **e.-Endoftalmitis**

**Se recomienda la exploración oftalmológica luego de una candidemia, ya que el 10 al 20% de los pacientes pueden presentar esta afectación con una tasa de mortalidad del 70% al 80%.**

Por otra parte, existen presentaciones de endoftalmitis por *Cándida spp.* invasoras focales que no son hematógenas sino consecuencia de sobre infección luego de cirugía o traumatismo ocular.

La coriorretinitis es una lesión blanco amarillenta y redondeada que afecta la coroides y la retina, es la forma más precoz y más frecuente de presentación. El paciente comienza con pérdida de agudeza visual que evoluciona tórpidamente a catarata, fibrosis vítrea retineana y al desprendimiento de retina. El 78% de autopsias en pacientes con candidiasis invasiva tienen lesiones retinianas, con una incidencia variable en estudios prospectivos de 9 al 37 %. La endoftalmitis en neutropénicos es rara.

La *C. albicans* es la responsable en la mayoría de los casos (90%), ya que presenta mayor capacidad para colonizar y crecer en el ojo.

En pacientes con seguimiento oftalmológico post candidemia se demostró la aparición de lesiones coriorretinianas en los 3 días siguientes a la fungemia y hasta dos semanas después.

Todos los pacientes con sepsis y candidemia asociada deberán tener un examen oftalmológico en el momento del diagnóstico de infección por *Cándida* confirmada, a los 7 días de iniciar el tratamiento antifúngico y 2 semanas después de finalizar dicho tratamiento.

**Tratamiento:**

AMB-d 0.7-1 mg / kg con 5-FC 25 mg / kg cuatro veces por día (A-III), o fluconazol 6-12 mg / kg al día (B-III); Intervención quirúrgica para pacientes con endoftalmitis severa o vitritis (B-III)

LFAmB 3-5 mg / kg al día; voriconazol 6 mg / kg q12h para 2 dosis, luego 3-4 mg / kg q12h, o un

echinocandina (B-III)

Se recomienda terapia alternativa para los pacientes intolerantes o que experimentan fracaso de la AmB y el 5-FC terapia. La duración del tratamiento es entre 4-6 semanas según lo determinado por repetidos exámenes para comprobar la resolución.

**f.-Cándida en Sistema Nervioso Central (SNC)**

**Importante:** La identificación de *Cándida* spp. en el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) es sinónimo de infección y requiere tratamiento antifúngico.

En el 50% de las autopsias de los pacientes con candidiasis invasiva se observa meningitis, y entre un 18 a 50% presentan microabscesos cerebrales (el absceso cerebral es raro). Otras complicaciones observadas son: hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurismas micóticos, trombosis vascular e infarto por vasculitis.

**El físico químico del LCR es generalmente anormal y el cultivo es positivo en el 30% casos, recordar que se requiere mucho volumen para el cultivo (30 cc ó más).**

Aunque el microorganismo accede generalmente por vía hematógena, también puede producirse infección invasora por traumatismo o postquirúrgica como asociadas a shunt ventrículo- peritoneal, pocos casos son debidos a craniectomías y a punciones lumbares.

**Tratamiento:**

LFAmB 3-5 mg / kg con o sin 5 FC durante varias semanas, seguida de fluconazol 400-800 mg (6-12 mg / kg) por día (B-III)

Alternativa: Fluconazol 400-800 mg (6-12 mg / kg) x día para los pacientes incapaces de tolerar LFAmB

Hasta que el todos los signos y síntomas, anormalidades del SNC y radiológicas se hayan resuelto. Se recomienda remover todos los dispositivos intraventriculares.

**g.-Neumonía por *Cándida***

La neumonía por *Cándida* tiene una baja incidencia en pacientes no neutropénicos, se asocia a uso de ventilación mecánica.

**Tener presente que:**

La identificación de levaduras en muestras respiratorias se debe a la contaminación desde la orofaringe y carece de valor diagnóstico, por lo que debe realizarse confirmación histológica y microbiológica mediante biopsia de tejido pulmonar para asegurar el diagnóstico.

Se debe distinguir neumonía primaria (NC) de candidiasis invasiva, la diseminación hematológica puede provocar abscesos pulmonares.

La incidencia de NC reportada es de 0.2 a 0.4% de autopsias de pacientes con cáncer, en contraste el pulmón es siempre uno de los tres órganos más frecuentemente involucrados en los pacientes que mueren con candidiasis invasiva. La *C. albicans* se aísla en un 40 a 70% en NC.

**La terapia antimicótica no está indicada (A III), se requiere evidencia histopatológica para confirmar el diagnóstico.**

#### **h.-Candidiasis diseminada aguda**

Este término se refiere a la infección simultánea por siembra hematológica de varios órganos a distancia. En series de autopsias se describe la presencia de microabscesos hepáticos, cerebrales, renales, esplénicos y pulmonares. La presentación clínica abarca desde la fiebre aislada hasta el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica. La sospecha de candidiasis diseminada se basa en hallazgos de la exploración física como la afectación ocular y las lesiones cutáneas.

#### **Tratamiento:**

Existen tres estrategias importantes para el tratamiento de las micosis invasivas:

- 1) **Profilaxis:** consiste en la administración de antibióticos para prevenir enfermedades en pacientes de alto riesgo.
- 2) **Terapia temprana dirigida:** consiste en iniciar manejo específico para la infección, utilizando marcadores clínicos, radiológicos y de laboratorio en pacientes de alto riesgo.
- 3) **Terapia empírica:** consiste en dar tratamiento a pacientes de alto riesgo que presentan signos y síntomas de la enfermedad aún en ausencia de cultivos positivos.
- 4) **Terapia específica:** consiste en dar tratamiento con el diagnóstico de infección por *Cándida* ya establecido mediante cultivos o estudio histopatológico.

La utilización de profilaxis antifúngica en paciente trasplantados y de TI ha sido evaluada en varios trabajos.

**Para pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos,** el fluconazol en una dosis de 200-400 mg (3-6 mg / kg) al día o LAmB en una dosis de 1-2 mg / kg al día, cada uno por lo menos 7-14 días, se recomiendan como profilaxis postoperatoria de alto riesgo para el hígado (A-I), el páncreas (B-II), y el intestino delgado (B-III).

**Para pacientes en TI,** el fluconazol a dosis de 400 mg (6 mg / kg) al día se recomienda para los pacientes de alto riesgo en adultos en unidades con una elevada incidencia de la candidiasis invasiva (B-I).

**Para pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia,** fluconazol a dosis de 400 mg (6 mg / kg) al día (A-I), posaconazol a dosis de 200 mg 3 veces al día (A-I), o caspofungina a dosis de 50 mg al día (B-II) se recomienda durante la inducción a la quimioterapia. Itraconazol oral a dosis de 200 mg diarios es una alternativa eficaz (A-I), pero ofrece poca ventaja y es menos bien tolerado.

**Para pacientes receptores de trasplante de células madre con neutropenia,** fluconazol a dosis de 400 mg (6 mg / kg) al día, posaconazole a dosis de 200 mg 3 veces al día, o en una dosis micafungin de 50 mg al día se recomienda durante el período de riesgo de neutropenia (A-I).

Garbino y colaboradores compararon dos grupos de pacientes con decontaminación digestiva

selectiva con o sin fluconazol (100 mg al día), demostrando que el 90% de los episodios de candidemia ocurrieron en el grupo placebo, pero la tasa bruta de mortalidad sigue siendo la misma.

Una revisión de cinco meta-análisis sobre este tema apoya una política de profilaxis en determinados pacientes, con una reducción del riesgo de candidiasis invasiva del 50 a 80%. Sin embargo, los datos son menos claros sobre la mortalidad o en la aparición de resistentes a azoles.

Piarroux y colaboradores evaluaron la eficacia del tratamiento preventivo con antifúngicos para prevenir candidiasis invasiva en pacientes críticamente enfermos quirúrgicos.

Demostraron que en los pacientes quirúrgicos con un índice de colonización > 0.4 el tratamiento preventivo con fluconazol disminuyó significativamente la candidiasis de 2,2 a 0%. Los autores concluyeron que una estrategia preventiva puede ser eficaz en prevenir la adquisición de candidiasis en pacientes de TI quirúrgicos.

***Es importante remarcar que en los pacientes críticamente enfermos no hay espacio para el fracaso, la terapia empírica adecuada se asocia independientemente con un menor riesgo de muerte.***

Un estudio realizado en 28 hospitales en España puso de manifiesto que la terapia que se inicia dentro de las 48 h después de la aparición de candidemia se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia.

En otro estudio, Garey y colaboradores demostraron que las tasa de mortalidad era más baja para los pacientes que se inició la terapia en el día 0 (15%) en comparación con el día 1 (24%), día 2 (37%) o posterior (41%).

***Considerar: En el tratamiento de la infección documentada, varios esquemas han sido propuestos según la patología del paciente y teniendo en cuenta los antecedentes y las fallas orgánicas, para evaluar qué droga va a beneficiar más a un paciente individual.***

También es importante remarcar que en hospitales donde no se realiza sensibilidad a los distintos antifúngicos, la elección del antifúngico más adecuado dependerá de la especie. Por ejemplo: si se aísla una *C. glabrata* o *C. krusei* no indicar fluconazol porque son resistentes; lo contrario sucede con *C. lusitaniae* que es resistente a la anfotericina.

#### **Tratamiento en embarazadas.**

La Amb es el tratamiento de elección para candidiasis invasiva en la embarazada. Los Azoles son recomendación C, por lo que no deberían utilizarse. Hay pocos datos sobre Equinocandinas por lo que se consideran recomendación C. Variconazol y Flucitosina están contraindicados en el embarazo con recomendación D.

## Patrones de sensibilidad de las distintas especies de *Cándida*

Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Flucytosine	Amphotericin B	Candins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R <sup>a</sup>
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

**NOTE.** I, intermediately susceptible; R, resistant; S, susceptible; S-DD: susceptible dose-dependent.

<sup>a</sup> Echinocandin resistance among *C. parapsilosis* isolates is uncommon.

## Antimicóticos.

Los agentes antimicóticos sistémicos comprenden cuatro categorías:

- 1) **Polienos:** Anfotericina B desoxicolato (AmB-d), Anfotericina B complejo lipídico (ABLC), anfotericina B liposomal (L-AmB) y Anfotericina B dispersión coloidal (ABCD).
- 2) **Azoles:** fluconazol, intraconazol, variconazol.
- 3) **Equinocandinas:** caspofungina, micafungina, anidulafungina
- 4) **Pyrimidinas fluoradas:** Flucitosina

### Anfotericina B (AmB)

Con la que mayor experiencia se tiene es con AmB-d. Sin embargo, 3 de las formulaciones asociadas a lípidos de anfotericina B se han desarrollado y aprobado para su uso en humanos: ABLC, ABCD y L-AmB. Los nombres de estos compuestos con el de la formulaciones asociadas a lípidos han dado lugar a mucha confusión. Las 3 formulaciones asociadas a lípidos de anfotericina B tienen diferentes propiedades farmacológicas y tasas relacionadas con el tratamiento de los eventos adversos y, por tanto, no deben ser intercambiados sin un examen cuidadoso.

La dosis intravenosa de AmB es 0.6-1.0 mg / kg/ día para la mayoría de las formas de candidiasis invasiva la dosis intravenosa de AmB es de 0,5 a 0,7 mg / kg al día, pero dosis tan altas como 1 mg / kg al día debe ser considerado para las infecciones causadas por *C. glabrata* y *C. krusei*.

La dosis de LFAmB es 3-5 mg / kg por día.

El efecto adverso más frecuente es la nefrotoxicidad y está relacionado con la dosis y/o duración del tratamiento, generalmente suele revertir al suspender la administración del fármaco. El resto de las AmB tienen menor nefrotoxicidad pero son más caras.

Otros efectos adversos: fiebre, temblores, escalofríos, fiebre, etc.

### Triazoles

El fluconazol, el intraconazol y el variconazol demuestran una actividad similar frente a la mayoría de especies de *Cándida*, tienen menos actividad contra *C. glabrata* y *C. krusei*.

En grandes ensayos clínicos, fluconazol demostró eficacia comparable a la de AmB-d para el tratamiento

de candidemia y también se considera estándar para candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal.

El Fluconazol se absorbe fácilmente por vía oral, no es alterada por el consumo de alimentos, pH gástrico, etc., y tiene una gran penetración en el cuerpo vítreo y en el líquido cefalo



raquídeo (LCR), por lo que es utilizado para infecciones intraoculares y del sistema nervioso central.

Fluconazol en orina alcanza concentraciones que son de 10-20 veces las concentraciones en el suero.

La dosis de fluconazol para candidiasis invasiva es con una dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg), seguidos de una dosis diaria de 6mg/kg. Se debe reducir la dosis con clearance de creatinina <50 mL/min.

Itraconazol es generalmente reservado para los pacientes con candidiasis en mucosas, principalmente en aquellos en que ha fracasado el fluconazol. Hay pocos datos del uso de itraconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva. La dosis oral es de 200 mg 3 veces por día por 3 días, luego 200 mg una o dos veces al día.

El voriconazol es eficaz tanto para la cándida en mucosas como en la candidiasis invasiva, su uso clínico más frecuente es como tratamiento oral para los pacientes con *C. krusei* resistentes al fluconazol y para *C. glabrata*. Tiene excelente penetración en el LCR y el cuerpo vítreo. La administración puede ser oral o parenteral con una biodisponibilidad >90%. En adultos, la dosis oral incluye una dosis de carga de 400 mg dos veces al día, seguido por 200 mg dos veces al día. Voriconazol por vía intravenosa es un complejo molecular de ciclodextrina, después de 2 dosis de carga de 6 mg / kg cada 12 h, se recomienda un mantenimiento de 3-4 mg / kg cada 12 horas. Debido al potencial de acumulación de ciclodextrina en los pacientes con disfunción renal, voriconazol por vía intravenosa no se recomienda para los pacientes con un clearance de creatinina < 50 ml / min. Voriconazol oral no requiere ajuste de la dosis en insuficiencia renal, pero es el único triazol que requiere la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

### Equinocandinas

Caspofungina, anidulafungina, y micafungin sólo están disponibles como preparación parenteral.

*C. parapsilosis* es la que menos sensibilidad in vitro presenta a las equinocandinas, lo que plantea preocupación. Sin embargo, esto no se ha demostrado en varios ensayos clínicos.

Son eficaces para el tratamiento de la candidiasis esofágica y la candidiasis invasiva.

Tienen pocos efectos adversos, son administradas una vez al día por vía intravenosa y no requieren ajuste de dosis en insuficiencia renal o diálisis.

La Caspofungina requiere una dosis de carga de 70 mg, seguida de 50 mg diarios, es la única Equinocandinas que requiere reducción de la dosis para pacientes con disfunción hepática moderada a severa.

La dosis de anidulafungina es dosis de carga de 200 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día, y la de micafungina es de 100 mg/día.

### Flucitosina

Flucitosina demuestra amplia actividad antifúngica con excepción para *C. krusei*. El compuesto

sólo está disponible como formulación oral. El fármaco tiene una corta vida media y normalmente se administra en una dosis de 25 mg / kg en cuatro dosis diarias.

Flucitosina demuestra excelente absorción oral después de su administración (80% -90%), y se excreta en su mayoría inalterada en la orina. Por lo tanto, el ajuste de dosis es necesario para pacientes con disfunción renal. Flucitosina rara vez se administra como agente único, pero se suele administrar en combinación con AmB para los pacientes con enfermedades invasivas,

como meningitis o endocarditis por *Cándida*. Ocasionalmente, se utiliza para el tratamiento de la candidiasis del tracto urinario debido a organismos susceptibles.

## Conclusión.

---

Las infecciones por *Cándida* representan la cuarta causa de infección en TI. Como las infecciones invasivas están asociadas con alta mortalidad en los pacientes críticos, es necesario mantener una alta sospecha clínica para implementar métodos de diagnóstico e iniciar una terapia antifúngica apropiada y precoz, conducta esencial para el control de la *Cándida* invasiva y para reducir la mortalidad.

- 1- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):503-35
- 2- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):55-62.
- 3- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med*. 2009 Feb;35(2):206-14
- 4- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, 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 May;37(5):1624-33.
- 5- Pfaller MA, Diekema DJ (2007) Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 20:133-163 Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD (2006) Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25:419-425.
- 6- Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R (1994) Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 220:751-758
- 7- Martinez-Gonzalez J, Leon-Regidor MA, Ibanez-Lucia P, et al (1997) Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 23:23-30
- 8- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study
- 9- Darouiche RO. Candida in the ICU. *Clin Chest Med*. 2009 Jun;30(2):287-93, vi-vii. Review.
- 10- Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans Candida spp. *Crit Care Med* 2008;36(7):2034-9.

## Abreviaturas.

---

CVC: catéter venoso central  
TI: terapia Intensiva  
ATB: antibióticos  
DBT: diabetes  
CI: candidiasis invasiva  
AmB: Anfotericina B  
AmB-d: Anfotericina B desoxicolato  
ABLC: Anfotericina B complejo lipídico  
L-AmB: Anfotericina B liposomal  
ABCD: Anfotericina B dispersión coloidal  
LFAmB: formulación lipídica de Anfotericina B  
5-FC: flucitosina

## ***A modo de autoevaluación y después de la lectura y reflexión del material teórico le proponemos que resuelva el siguiente caso clínico***

Paciente femenina de 50 años de edad con antecedentes de lupus eritematoso sistémico medicada con corticoides. Ingres a UTI en posoperatorio inmediato de obstrucción abdominal por bridas con necrosis intestinal donde se realizó anastomosis intestinal. Queda en ARM, con vía central yugular, sonda vesical y nasogástrica en tratamiento profiláctico con Ampicilina/Sulbactam. Evoluciona con disfunción renal, hemodinámica y respiratoria, pudiéndose retirar los inotrópicos al 3° día.

Al día 4° se coloca vía subclavia de dos lúmenes utilizando uno para alimentación parenteral por imposibilidad de alimentarla a corto plazo y se retira el catéter yugular.

Al día 7 comienza con fiebre persistente e hipotensión que responde a volumen, e infiltrados en base derecha, se toma un aspirado traqueal (AT) más 2 hemocultivos más urocultivo, y los cirujano toman cultivo de líquido abdominal obtenido por aspiración de drenajes. Se decide no rotar vía por tener 3 días y sin ISS. La ecografía es normal. Se cubre empíricamente con Piperacilina/Tazobactam. Posteriormente, se reciben resultados del directo del urocultivo que informa levaduras, por lo que se decide recambiar sonda vesical y realizar nuevo urocultivo, y del directo del líquido abdominal con levaduras que se desestima por ser tomado de un drenaje.

Al día 9 continúa con fiebre, se recibe hemocultivos 2/2 para **Cándida**, urocultivo 10.5 para **Cándida**. Líquido abdominal con **Cándida** y AT con recuento de 10.6 de cocos gran negativos. Se rota esquema a Fluconazol+Imipenem/Cilastatina+Colistin.

Al día 11 continúa con fiebre e inestabilidad hemodinámica. El AT muestra un **Acinetobacter** sensible a Ampicilina/Sulbactam, Piperacilina/Tazobactam, carbapenem, colistin. Se realiza TAC de abdomen con contraste que es normal. **Todas las Cándidas aisladas son parapsilosis**. Se toman nuevos hemocultivos, retrocultivo de catéter, urocultivo y se agrega al esquema vancomicina+ anfotericina B.

Al día 12 la paciente evoluciona con falla renal y requiere diálisis. Al persistir la inestabilidad hemodinámica y venir retrocultivo positivo para **Cándida** se retira el CVC y se indica caspofungin.

El día 13 la paciente fallece.

El día 14 se recibe informe de cultivos del día 11: urocultivo negativo, AT negativo. Hemocultivos y retrocultivos de catéter positivos para **C.parapsilosis**.

### **Preguntas:**

- 1.- En el día 7 ¿había algún argumento para pensar en cubrir empíricamente una **Cándida**?
- 2.- ¿Tiene valor el material extraído de los drenajes?
- 3.- ¿Por qué se rotó la sonda vesical y no se trató?
- 4.- ¿Cuánto suma el **Cándida Score** en el día 7 y que nos indicaba?
- 5.- ¿Qué errores se cometen el día 9?
- 6.- ¿Qué opinan del esquema antifúngico?

Todas las dudas y la resolución del caso clínico se realizarán como discusión en el foro.