

Artículo de revisión

El espectro de la candidiasis en la Unidad de
Terapia Intensiva

María Fernanda Noriega-Iriondo,* Genaro Vázquez-Elizondo,* Raúl Carrillo-Esper**

Resumen

La candidiasis se ha posicionado en los últimos años como una infección con elevada prevalencia e incidencia en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y que se asocia a elevada morbilidad. Los factores de riesgo asociados a esta infección son inmunosupresión, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, desnutrición, politransfusiones, invasión, estancia prolongada en la UTI. Las manifestaciones clínicas están relacionadas a candidemia o al involucro órgano específico o sistémico, pero la fiebre persistente en presencia de factores de riesgo es el signo cardinal. Su diagnóstico constituye un reto ya que no se cuenta con un método altamente sensible y específico, por lo que se han desarrollado varios índices diagnósticos. Se cuenta en la actualidad con varias estrategias terapéuticas, que se implementan de acuerdo al escenario clínico, mediante el empleo de diferentes antifúngicos como los polienos, azoles y/o equinocandinas. Recientemente se han descrito cepas resistentes, sobre todo de especies no albicans de *Candida*, por lo cual la identificación y sensibilidad del agente causal es fundamental para optimizar el tratamiento. El objetivo de esta revisión es alertar a la comunidad médica de la Fundación Clínica Médica Sur sobre esta grave infección emergente en los enfermos internados en la UTI.

Palabras clave: Candidiasis, antifúngicos, índice de Pittet, terapia intensiva.

*Uno ve lo que piensa
y piensa lo que sabe.....*

Introducción

Candida es una levadura unicelular, caracterizada morfológicamente por pequeñas estructuras ovoides de pared delgada cuya reproducción es por gemación. Estos organismos son parte de la flora normal del aparato digestivo y de las superficies mucocutáneas como la piel, orofaringe y vagina.¹ Existen más de 150 especies aunque sólo se reconocen 15 patógenas para el hombre, siendo *C. albicans* encontrada con mayor frecuencia² (Tabla I).

Abstract

*Candidiasis has become an infection with a rising prevalence and incidence in the Intensive Care Units (ICU) within the last years, associated with a high mortality. Risk factors associated with this infection include immunocompromised patients, use of broad spectrum antibiotics, malnutrition, multiple blood transfusions, invasions, prolonged ICU stay. Clinical manifestations are those related to candidemia and specific or systemic organ involvement, but persistent fever in the presence of specific risk factors, is the cardinal sign. Its diagnosis poses a challenge due to the lack of a specific and highly sensitive method, which is why several diagnostic indexes have been developed. These days, there are different therapeutic strategies, used accordingly to the clinical scenario, with the use of antifungals such as polyenes, azoles and/or echinocandins. Recently, resistant strains have been described, especially non albicans *Candida* species, which is why, in order to optimize treatment, it is of the most importance to identify and determine the sensitivity of the causal agent. The intention of this review is to alert the Medical Sur Clinical Foundation's medical community about this severe emerging infection in the ICU patients.*

Key words: Candidiasis, antifungals, Pittet index, intensive care.

Durante más de 20 años (1979 a 2000) la incidencia de infecciones por especies de *Candida* se ha incrementado en un 207%, representando la cuarta y sexta infección nosocomial aislada en sangre en América y Europa. La mortalidad oscila entre el 36% y 63%, lo que constituye un grave problema de salud pública.³

Existen diversos factores que han contribuido al aumento en el número de infecciones fúngicas, siendo la población de pacientes inmunocomprometidos la más afectada, ya que estos pacientes pueden presentar alteraciones en la inmunidad celular o en el número y función de polimorfonucleares, además de aquellos pacientes con alteraciones metabólicas, lesiones que rompan la barrera mucocutánea y edades de

* Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México.

** Jefe UTI Fundación Clínica Médica Sur. Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.

los extremos de la vida. Actualmente se sabe que las unidades de terapia intensiva tienen una alta incidencia debido al tipo de población de alto riesgo que atienden.

El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados al espectro de las infecciones por *Candida* en el enfermo grave, su epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

Epidemiología y factores de riesgo

La candidiasis invasiva es la cuarta causa de infección hematológica nosocomial en EUA;⁶ aproximadamente el 50% de los casos ocurren en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI).² El factor de riesgo más importante es la estancia intrahospitalaria prolongada, aumentado a partir del día 8 de internamiento. Otros factores de riesgo se listan en la *tabla II*.⁴⁻⁶

En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en las especies de *Candida* causantes de enfermedad invasiva. Hace 20 años, las especies no albicans correspondían a menos del 20% de los hongos aislados en sangre aunque con la introducción de los azoles de segunda generación, más de la mitad de las infecciones corresponden a estas especies ahora; constituyendo del 40 al 60% de las reportadas en los casos de enfermedad invasiva.⁴ Vale la pena mencionar que en algunos países de Europa así como ciertos centros de América Latina, *C. parapsilosis* y *C. tropicales*, son aisladas más frecuentemente.⁷ Sin embargo, aún ante la transición epidemiológica observada, *C. albicans* es la especie que con mayor frecuencia se aísla hematológicamente.

Existen varios factores que han favorecido este cambio epidemiológico dentro de los que destacan el uso indiscriminado de antifúngicos profilácticos y la colocación de catéteres intravasculares, sobre todo multilumen. Cada una de las especies no albicans se asocia a una subpoblación de pacientes; por ejemplo, *C. glabrata* se asocia principalmente a pacientes ancianos o con algún proceso oncológico subyacente; *C. tropicalis* se asocia a pacientes neutropénicos o con leucemia; *C. parapsilosis* se asocia a neonatos o al uso de catéteres intravenosos de manera crónica y *C. krusei* es más frecuente en pacientes con trasplante de médula ósea o pacientes con leucemia que recibieron tratamiento profiláctico con fluconazol.²

La importancia de esta transición radica en la resistencia incrementada o a la disminución de la sensibilidad al fluconazol de algunas especies; tal es el caso de *C. glabrata* y *C. krusei*; además existen cada vez más reportes de resistencia al fluconazol en especies típicamente sensibles como lo es *C. albicans*. Este fenómeno representa un reto para el manejo de la enfermedad.^{7,8}

Fisiopatología

Krause demostró que la ingesta de 1×10^{12} de colonias de *C. albicans* causa una infección sintomática durante nueve horas y presenta candidemia a las 3 y 6 horas; de la misma manera que candiduria a las 2.75 y 3.5 horas post-ingesta. La enfermedad sintomática, así como la fungemia desaparecían tras la administración de nistatina en el contexto de un sistema inmune competente. Ante estos hechos, concluyó que la presencia de *Candida* en sangre y

Tabla I. Especies de *Candida* patógenas para el humano.

<i>C. albicans</i>
<i>C. glabrata</i>
<i>C. tropicales</i>
<i>C. parapsilosis</i>
<i>C. kusei</i>
<i>C. guilliermondii</i>
<i>C. lusitaniae</i>
<i>C. dubliniensis</i>
<i>C. pelliculosa</i>
<i>C. kefyr</i>
<i>C. lipolytica</i>
<i>C. famata</i>
<i>C. inconspicua</i>
<i>C. rugosa</i>
<i>C. norvegeni</i>

Ostrosky-Zeichner L and Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med 2006; 34: 857-63.

Tabla II. Factores de riesgo para candidiasis invasiva.

Colocación de catéteres centrales
Insuficiencia renal aguda
Uso de antibióticos de amplio espectro
Nutrición parenteral
APACHE > 20
Diabetes mellitus
Tratamiento con inmunosupresores
Cirugía abdominal (Tracto digestivo alto)
Transplante
Hemodiálisis
Pancreatitis
Desnutrición
Fungemia por especie no-albicans

Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. Crit Care Med 2007; 35: 1077-83.

orina era la resulta de traslocación a través de una barrera intestinal normal. Los pacientes en cuidados críticos suelen tener periodos de ayuno prolongado, lo que altera sus vellosidades intestinales y facilita esta traslocación de patógenos. Por otra parte, el empleo prolongado de antibióticos favorece la proliferación de *Candida* en tubo digestivo por eliminación selectiva de la flora bacteriana, fenómeno que explica el aumento en la susceptibilidad de estos pacientes para presentar tanto infecciones sistémicas como peritoneales.⁹

El término «Candidemia» se refiere al aislamiento de alguna especie patógena de *Candida* en uno o más hemocultivos, lo cual ocurre del 50% al 70% de los pacientes.¹⁰ Un hemocultivo con desarrollo de *Candida* nunca debe ser considerado como contaminación y requiere inicio inmediato de tratamiento antifúngico, así como las medidas generales pertinentes.

Posterior a la colonización, *Candida* se disemina por tres vías principales: la barrera del tracto gastrointestinal, los catéteres intravasculares o por medio de infección fúngica localizada. De un 50% a un 80% de los pacientes que se encuentran hospitalizados en unidades de terapia intensiva se colonizan como mínimo en un sitio con especies de *Candida* durante estancias prolongadas.⁹

Se han desarrollado diversas escalas para determinar la «intensidad» de la colonización por *Candida*, las cuales sugieren que ciertos niveles predicen enfermedad invasiva. Actualmente, la colonización por *Candida* se considera un factor de riesgo y no una enfermedad por sí misma.²

El significado de la candiduria ha sido tema de debate. Es un hallazgo común en pacientes hospitalizados con sondas vesicales durante más de catorce días. En la mayoría de los pacientes representa colonización, más no infección, sin embargo, la mayoría de los estudios que apoyan esta teoría no incluyen pacientes hospitalizados en áreas críticas. Algunos autores sugieren realizar una escala de riesgo basado en la severidad del paciente, debido a la mayor incidencia de candidiasis invasiva con alta tasa de mortalidad.⁹

El término de candidiasis invasiva agrupa a una variedad de trastornos graves que incluyen candidemia, candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis así como involucro profundo de otros órganos y que a su vez excluye otro tipo de enfermedades más superficiales, como candidiasis orofaríngea y esofágica.²

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

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

- 2) 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) Alteración inmunológica (neutropenia o inmunocompromiso), dando como resultado la diseminación y proliferación a tejidos más profundos.¹¹

La respuesta inmunológica contra la candidiasis es 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, a diferencia de los pacientes que presentan deficiencias de monocitos y polimorfonucleares ya que dado que éstos actúan en contra de las pseudohifas y blastosporas presentan candidiasis invasiva y candidemia.²

Existe evidencia contundente sobre el papel de *Candida* aislada en cultivos de líquido peritoneal en infecciones intraabdominales, aunque aún no existe consenso sobre el tema, ya que se ha visto que estos pacientes tienden a tener mayor mortalidad debido a complicaciones de la infección a pesar del tratamiento antifúngico. Motavars investigó este concepto, encontrando que el aislamiento de *Candida* en líquido peritoneal en pacientes con peritonitis nosocomial representa un factor de riesgo independiente de mortalidad.^{12,13}

Cuadro clínico

La candidiasis invasiva puede invadir cualquier órgano, y por lo tanto, presentar una amplia variedad de manifestaciones. Se ha asociado a sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple de la misma manera que los agentes bacterianos.² Los signos de candidiasis, aunque inespecíficos, pueden presentarse de manera temprana, aunque la enfermedad suele diagnosticarse de manera tardía en el curso de estancia hospitalaria en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con una mortalidad aproximada del 40% al 50% a pesar de las nuevas terapias antifúngicas.^{2,14}

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. Son pacientes que por lo general presentan colonización por *Candida* orofaríngea o en tubo digestivo, por lo que la diseminación puede realizarse mediante traslocación intestinal. Estos pacientes presentan fiebre que no responde a los antimicrobia-

nos comúnmente utilizados, desarrollando así complicaciones que pueden llevar al choque séptico.¹⁵

La candidiasis invasiva puede tener diferentes manifestaciones según el sistema que afecte. Las infecciones sistémicas por *Candida* suelen ser inespecíficas y abarcan desde candidemia hasta candidiasis diseminada aguda, presentando diversos signos inflamatorios locales y sistémicos, en un espectro desde sepsis, sepsis grave, choque séptico y hasta falla orgánica múltiple y por tanto, no existen criterios diagnósticos específicos. La infección invasiva generalmente se produce por colonización hematológica, aunque también puede darse por catéteres vasculares, sondas, cuerpos extraños o prótesis.

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. En el sistema urinario provoca cistitis, pielitis o necrosis papilar renal, pueden presentarse múltiples micro-abscesos renales. Vale la pena mencionar que la candidemia se puede presentar cuando un tracto urinario afectado es invadido y representa la segunda causa de infección urinaria en pacientes críticamente enfermos.

La neumonía por *Candida* tiene una baja incidencia en pacientes no neutropénicos, se asocia a uso de ventilación mecánica. La identificación de levaduras en cultivos respiratorios puede deberse a colonización de orofaringe, por lo que debe realizarse confirmación histológica. La diseminación hematológica puede provocar abscesos pulmonares.¹⁸

Se recomienda la exploración oftalmológica en pacientes con factores de riesgo, ya que del 10% al 20% de los pacientes pueden presentar esta afectación con una tasa de mortalidad del 70% al 80%. Otras infecciones que se pueden presentar son la meningitis, la artritis séptica y la tenosinovitis.¹⁵

Diagnóstico

La candidiasis invasiva puede ser catalogada como «probable» y «posible» según la presencia de factores de riesgo, clínicos y microbiológicos; la primera cuando se com-

binan un factor de riesgo del huésped, uno microbiológico y uno o dos clínicos mientras que la segunda se determina cuando hay un factor de riesgo del huésped y uno o dos clínicos. Los diferentes factores se listan en la *tabla III*.

El estándar de oro para el diagnóstico de infección por *Candida* es su aislamiento en cultivo de un sitio estéril o por 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%.⁶

Por otra parte, las técnicas para obtener muestras histopatológicas en algunos casos son invasivas. Dado que estos pacientes suelen presentar trombocitopenia, no es recomendado su empleo rutinario salvo en casos seleccionados. La cantidad de *Candida* en el tejido aumenta la sensibilidad del diagnóstico y facilita su observación.^{6,16}

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 β -glucano —un componente de la pared celular que no se encuentra en bacterias, virus o humanos—^{6,16} 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. Otra sustancia útil que puede emplearse es la determinación de D-arabinitol, un metabolito medido encontrado en sangre y orina que es producido por la mayoría de las especies de *Candida* con excepción de *C. krusei* y *C. glabrata*.¹⁶

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-*Candida*, tanto mono como policlonales, con sensibilidades y especificidades en rango del 50% al 90% y 15% al 65% respectivamente. Su principal limitante

Tabla III. Factores de riesgo para categorizar a la candidiasis invasiva.

Factores del huésped	Factores microbiológicos	Factores clínicos
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia por > 10 días • Fiebre persistente con antimicrobianos de amplio espectro • Infección con VIH • Evidencia de enfermedad injerto contra huésped 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivo positivo • Urocultivo positivo en paciente con sonda urinaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección en vías respiratorias inferiores • Infección en senos paranasales • Neuroinfección

Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 772-85.

es que algunas personas pueden tener anticuerpos contra *Candida* debido a colonización saprófita de superficies mucocutáneas además de que en pacientes inmunocomprometidos la producción de anticuerpos se encuentra alterada.¹⁶

En el trabajo publicado por Philip el objetivo fue determinar la eficacia diagnóstica de una prueba de anticuerpos anti-*Candida*, 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 unidades de terapia intensiva.¹⁰

Por lo anterior, estas pruebas aunque potencialmente útiles, aún son consideradas adyuvantes para el diagnóstico de candidiasis.

Por otra parte, Pittet demostró que la colonización por *Candida* representa un factor de riesgo para la candidiasis invasiva. Ante este hecho, desarrolló una escala para determinar un índice riesgo en cada paciente, así como su manejo. Este índice no se ha validado en estudios prospectivos, pero es una estrategia útil para distinguir a los pacientes que deben de recibir tratamiento profilático o terapia temprana dirigida.

La terapia temprana dirigida se debe iniciar en pacientes con factores de riesgo establecidos, incluyendo colonización por *Candida*. 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). El tratamiento profilático se reserva a un grupo selecto de pacientes en los que el riesgo de desarrollar candidemia es lo suficientemente elevado para que la intervención terapéutica sea benéfica¹⁸ (Figura 1).

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 empírica**, consiste en dar tratamiento a pacientes de alto riesgo que presentan signos y síntomas de la enfermedad aún en ausencia de cultivos positivos.
- 3) **Terapia temprana dirigida**, consiste en iniciar manejo específico para la infección, utilizando marcadores clínicos, radiológicos y de laboratorio en pacientes de alto riesgo.

4) Terapia específica, consiste en dar tratamiento con el diagnóstico de infección por *Candida* ya establecido, ya sea mediante cultivos o estudio histopatológico.

La evidencia que apoya estas estrategias dentro de la unidad de terapia intensiva es limitada y, aunque existen estudios aleatorizados que apoyan el uso de terapia antifúngica profiláctica con fluconazol, no han sido concluyentes, dado que no muestran diferencias significativas en la mortalidad.⁶

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) emitió recomendaciones en el 2004 para el manejo de las micosis. De manera general, los fármacos de primera línea incluyen al fluconazol, la anfotericina B y la caspofungina. La micafungina, la anidulafingina, el posaconazol y el voriconazol son azoles que obtuvieron su aprobación después de la creación de estas guías, y por tanto su utilidad está por ser determinada.³

Por otra parte, para determinar la susceptibilidad de *Candida* se ha desarrollado el NCCLS M27-A. Este método se utiliza para fluconazol, itraconazol y flucitosina, aunque no es útil para determinar susceptibilidad de anfotericina B (Tabla IV). Este aspecto es de suma relevancia en especial para normar el tratamiento de determinada infección.⁸

Para los pacientes críticos se recomiendan manejos agresivos debido a la prevalencia de candidiasis invasiva, el pobre desempeño de los métodos diagnósticos y la alta mortalidad y morbilidad atribuida a estas infecciones.⁷

Existen tres familias de fármacos para el tratamiento de la candidiasis invasiva, a continuación se mencionarán algunos aspectos relevantes de cada una de ellas (Tabla V).

Polienos

Representados por la anfotericina B. Desarrollada en los setentas, por muchos años fue el único antimicótico sistémico disponible hasta la aparición de los imidazoles en 1981. Existen dos tipos: la deoxicolato y las preparaciones a base de lípidos. La más estudiada es la deoxicolato que ha demostrado varios estudios superioridad frente al fluconazol para tratamiento de candidiasis invasiva.^{3,8}

La nefrotoxicidad asociada a infusión ocurre en el 50% al 90% de los pacientes, la cual puede ser disminuida mediante administraciones continuas cada 24 horas o mediante la combinación alternada de flucitosina.¹⁹

De las fórmulas lipídicas, únicamente la anfotericina B liposomal y de complejo lipídico han sido estudiadas para el tratamiento de candidemia, presentando menor toxicidad.

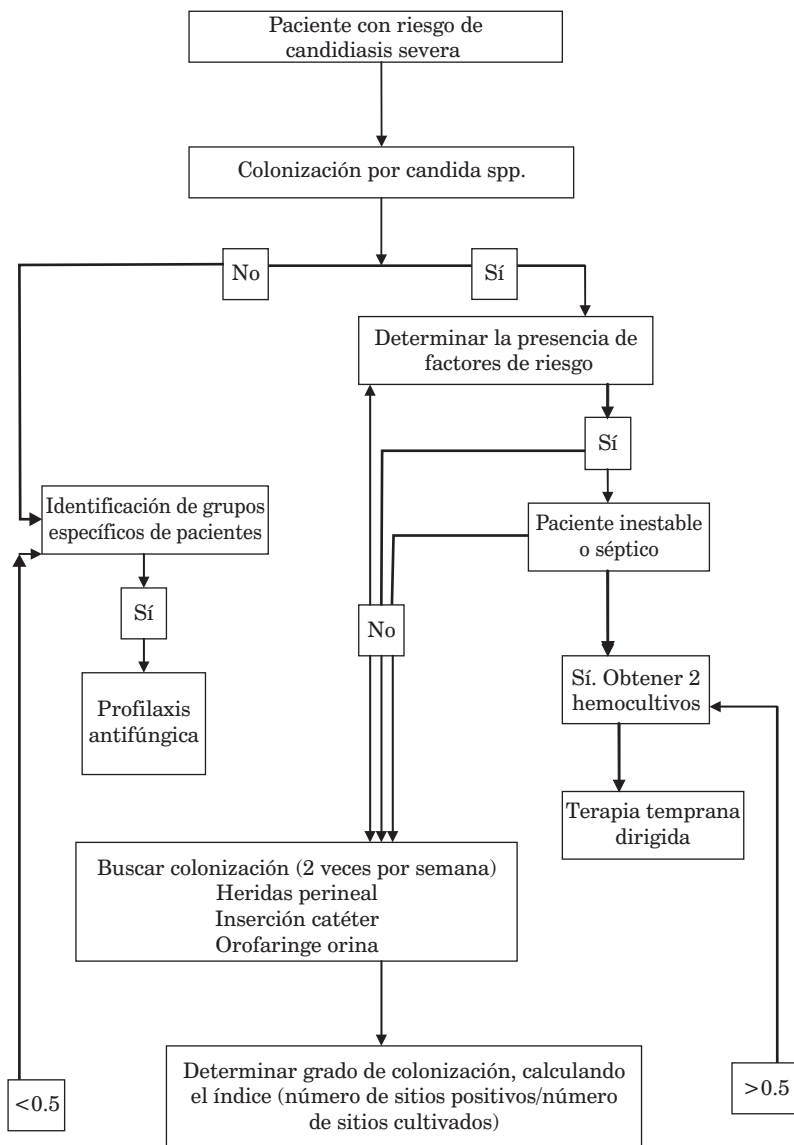


Figura 1. Índice de Pittet para determinar el riesgo de desarrollar candidiasis severa.

dad renal y buena respuesta, sin embargo su alto costo limita su utilización en la práctica clínica.^{2,7}

Imidazoles y triazoles

El fluconazol es el azol más empleado. Es considerado tratamiento de elección para pacientes que no han sido expuestos a fármacos de esta familia; con enfermedad de leve a moderada, sin factores de riesgo para *C. glabrata* (por su elevada resistencia) así como para infecciones genitourinarias. También puede ser considerado como tratamiento de «descalamiento» en pacientes que han presen-

tado mejoría con terapias antifúngicas más agresivas, como equinocandinas o anfotericina B o en aquellos a los que se les realizará cambio a vía oral.^{2,6}

Peiz investigó el fluconazol como terapia profiláctica en una terapia intensiva en pacientes postquirúrgicos que tuvieran un mínimo de estancia de 3 días, sin encontrarse resistencia al fármaco, con una baja prevalencia de especies no albicans y una disminución de la incidencia de infecciones, aunque no evaluó su impacto en la mortalidad.²⁰

Con el advenimiento de los azoles en la década de los ochentas fue posible el inicio de la terapia temprana diri-

Tabla IV. Sensibilidad de especies de *Candida*.

Especie	Fluconazol	Itraconazol	Flucitosina	Anfotericina B
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. tropicales</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD a R	S-DD a R	S	S-I
<i>C. krusei</i>	R	S-DD a R	I-R	S-I
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S a R

R: resistente; S: susceptible; S-DD: susceptible dependiente de dosis; I: intermedio.

Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30: 662-78.

Tabla V. Factores de riesgo para categorizar a la candidiasis invasiva.

Familia	Fármacos	Mecanismo de acción	Indicaciones	Dosis	Toxicidad	Notas
Azoles/triazoles	Fluconazol itraconazol ketoconazol	Alteración de la fluidez de membrana, con aumento de la permeabilidad (Inhibición de la C14- α desmetilasa)	Pacientes no expuestos a azoles con infección leve a moderada	Fluconazol: 200 a 800 mg/día	Hepática Anorexia Ginecomastia	No usar: Neutropenia grave Miocarditis Endocarditis Sistema nervioso central
			Infecciones genitourinarias	Itraconazol: 100 a 200 mg/día	Disminución de la libido	
			Tratamiento de «descalamiento»	Ketoconazol: 400 mg/día (dos meses)		
Polienos	Anfotericina B	Causa poros que destruyen al hongo. (Unión al ergosterol de la membrana celular)	Tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes ya expuestos a azoles o infecciones severas.	5 mg/kg/día; requiere dosis acumulada de 1-2 g para eficacia antifúngica.	Renal	Puede manejarse alternadamente con flucitosina.
Equinocandinas	Caspofungina Micafungina Anidulafungina	Inhibición de la síntesis de la pared celular (Inhibición de la betaglucano sintetasa)	Cepas resistentes a azoles o triazoles; infecciones graves en pacientes de alto riesgo.	Caspofungina: 70 mg bolo y luego 50 mg/día	Hepática Reacciones histamínicas Hemólisis	Útiles en pacientes con resistencia a azoles. La caspofungina no es útil en el sistema nervioso central
				Micafungina: 50 a 100 mg/día	Flebitis.	
				Anidulafungina: 200 mg en bolo y luego 100 mg/día		

Ver referencias en el texto

gida. Actualmente los derivados triazoles de segunda generación poseen actividad antifúngica más amplia.¹⁹ Estos incluyen al voriconazol y el posaconazol.

Equinocandinas

Son la familia de fármacos más nueva para el tratamiento de micosis sistémicas. Existen tres aprobadas por la FDA: la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina. Todas son de administración intravenosa una vez al día. Poseen pocas interacciones medicamentosas y una amplia

actividad fungicida contra *Candida spp*, aunque es un tanto menor contra *C. parapsilosis*. Son útiles en especies de *Candida* resistentes a triazoles.^{2,19}

Diversos estudios han valorado la eficacia de la caspofungina tanto en candidiasis invasiva primaria como en la refractaria con previa exposición a azoles, resultando muy eficaz. Se ha propuesto como primera línea de tratamiento para candidiasis invasiva, en especial para aquellas producidas por especies no *albicans*.²¹ Tiene pobre penetración al sistema nervioso central, por lo que se debe evitar en pacientes con este involucro.²

Reboli comparó la eficacia de la anidulafungina contra el fluconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes críticos y sin exposición previa a azoles. Concluyó que la anidulafungina es más eficaz que fluconazol para el manejo de candidiasis invasiva.²²

Tratamiento en la UTI

Aunque no existe un consenso sobre cuál fármaco debe ser usado en la UTI, la mayoría de los expertos coinciden que el manejo empírico debe ser iniciado con un polieno, una equinocandina o un azol/triazol dependiendo de dos variables críticas: las características epidemiológicas de cada UTI y los factores del paciente, tal como la severidad de la enfermedad, el sitio de infección, la presencia de neutropenia y la presencia de falla orgánica coexistente.⁶

En pacientes con estas condiciones, se aconseja emplear agentes que cubran todas las especies de *Candida* (Polienos o equinocandinas) más que utilizar agentes fungistáticos (Azoles/triazoles), ya que es crítico establecer una terapia efectiva lo antes posible. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que respalden esta teoría.

Otro factor que se debe de considerar antes de iniciar una terapia empírica antifúngica es la presencia de falla orgánica, para evitar el uso de polienos en pacientes con falla renal o equinocandinas y azoles/triazoles si el paciente presenta insuficiencia hepática severa. Del mismo modo debe contemplarse las interacciones medicamentosas. Por último es importante tener en consideración el costo del antifúngico, sin que esto comprometa el tratamiento necesario para el paciente.^{2,6,19}

De acuerdo a las guías de la IDSA, la duración del tratamiento antifúngico debe durar al menos 14 días desde el primer hemocultivo negativo para candidemia (si se excluye enfermedad diseminada) o hasta que se presente resolución de la infección, ya sea clínica, microbiológica o radiológica.^{6,19}

Se desconoce qué tan útil es la terapia antifúngica combinada. Los primeros estudios se enfocaron en el manejo con anfotericina B y flucitosina para infecciones graves, como meningitis, endocarditis y osteomielitis; conceptos aceptados aún en las guías recientes. Aún así, no existe evidencia que apoye este tipo de tratamiento para la candidiasis invasiva.^{6,9}

Además de la terapia antifúngica, es indispensable el considerar el control del sitio de la infección; por ejemplo el retiro de líneas vasculares comprometidas e implantes. Los catéteres canulados representan menor riesgo, por lo

que su retiro no requiere ser inmediato. Los biofilms juegan un papel muy importante tanto en la persistencia como en la proliferación de estas infecciones, donde las equinocandinas y los polioles han demostrado buena actividad y penetración.

Aunque la frecuencia de endoftalmitis es relativamente baja, se recomienda que en los pacientes en riesgo y en especial aquellos con fungemias prolongadas, se realice exploración oftalmológica bajo dilatación. El no apegarnos a esta estrategia puede llevar a recaídas, deterioro del paciente o involucro orgánico.^{2,6,9}

En la población de la UTI, los pacientes febriles, que típicamente se encuentran con mínimo una línea central, recibiendo antibióticos de amplio espectro, con algún grado de inmunosupresión, pueden ser beneficiados de las terapias antifúngicas profilácticas.⁶

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con trauma hospitalizados en UTI, son pacientes de alto riesgo para enfermedades por *Candida*, que presentan reportes de cultivos positivos de hasta un 22% en aquellos sin respuesta a antibióticos y hasta en un 18% en pacientes con tiempo de estancia mayor a 3 días. Los estudios que han tratado de demostrar la utilidad de la profilaxis antifúngica en esta población no han sido muy concluyentes.²³

Se han realizado estudios para evaluar el papel del fluconazol como antifúngico profiláctico. El más representativo es el conducido por Shorr, en el que se demostró que su empleo en pacientes críticos quirúrgicos, disminuye la incidencia de infecciones causadas por hongos, pero aparentemente no tiene un efecto claro en la mortalidad.²⁴ Más aún, el empleo indiscriminado de fluconazol se ha asociado a la aparición de resistencia de ciertas especies de *Candida*. Por lo tanto, a pesar que la terapia empírica mientras se obtiene la identificación y sensibilidad del hongo involucrado pudiera ser benéfica en cier-

Tabla VI. Factores de riesgo por especie específica.

Profilaxis con azoles	<i>C. kruzei</i> , <i>C. glabrata</i>
Neutropenia y trasplante de médula ósea	<i>C. Tropicales</i>
Inserción de cuerpo extraño	<i>C. parapsilosis</i>
Neonatos	<i>C. parapsilosis</i>
Hiperalimentación	<i>C. parapsilosis</i>
Cáncer	Cualquier especie
Quimioterapia	Cualquier especie
Trombocitopenia	Cualquier especie
Edad avanzada	<i>C. albicans</i>
Procedimientos invasivos en UTI	<i>C. albicans</i>
Sepsis aguda	<i>C. albicans</i>

Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2006; 20: 485-506.

tos pacientes, no existe evidencia como para recomendar su uso rutinario²⁵ y ello dependerá del estado de la gravedad del paciente.

Si bien la determinación de la susceptibilidad antifúngica provee al clínico información útil, suele ser de mayor interés en los casos en los cuales las opciones terapéuticas son limitadas, ya sea por factores propios los pacientes, interacciones medicamentosas o fallas en tratamientos previos⁶ así como por presencia de cepas con resistencia incrementada hacia el fluconazol.⁸ Por ende, no debe demorarse la terapia empírica para un paciente grave en donde existan opciones terapéuticas.

Dado que pacientes infectados por especies no albicans, requieren dosis mayores de fluconazol para lograr una curación clínica, es indispensable identificar aquellos pacientes en riesgo de presentar candidemia por especies

no albicans, Krcmery y Bernes definieron estos factores de riesgo;⁵ otros autores llegaron a conclusiones similares²⁰ (Tabla VI).

Conclusión

Las infecciones por hongos del género *Candida* se han posicionado en los últimos años como una entidad de elevada incidencia y prevalencia en los enfermos graves internados en la UTI. Su espectro clínico es proteáctico y va de la colonización a infección grave con involucro multisistémico, sepsis grave y choque séptico. De no diagnosticarse y tratarse de manera temprana y oportuna se asocia a una muy elevada morbilidad y mortalidad. Por lo anterior, el intensivista o el médico que atiende enfermos graves siempre debe considerarla en sus diagnósticos diferenciales.

Referencias

1. Del Palacio A, Alambra A, Cuétara MS. Factores de riesgo de la candidiasis invasora: estratificación. *Rev Iberoamericana Micol* 2006; 23: 29-31.
2. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 485-506.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63.
4. Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med* 2007; 35: 1077-83.5. Cheng MF, Yang YL, Yao TJ et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-albicans *Candida* species. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 22.
6. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 857-63.
7. Bassetti M, Righi E, Costa A et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 21-6.
8. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-78.
9. Lipsett PA. Surgical critical care: fungal infections in surgical patients. *Crit Care Med* 2006; 34: S215-24.
10. Philip A, Odabasi Z, Matiuizi G et al. Syscan3, a kit for detection of anti-*Candida* antibodies for diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4834-5.
11. Aguado JM, García-Rodríguez JA, Gobernado M et al. Profilaxis y tratamiento fúngico en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15(4): 387-01.
12. Montravers P, Dupont H, Gauzit R et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34: 646-52.
13. Rex JH. *Candida* in the peritoneum: passenger or pathogen? *Crit Care Med* 2006; 34: 902-3.
14. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al. EPCAN Study Group. 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.
15. McKinnon PS, Goff DA, Kern JW et al. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001; 136: 1401-8.
16. Jones JM. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 32-45.
17. Del Palacio A, Alambra A, Cuétara MS. Risk factors in invasive candidiasis: stratification. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 29-31.
18. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 772-85.
19. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233: 542-8.
20. Zaas AK, Dodds Ashley ES, Alexander BD, Johnson MD, Perfect JR. Caspofungin for invasive candidiasis at a tertiary care medical center. *Am J Med* 2006; 119: 993.e1-6.
21. Nir-Paz R, Moses AE. Anidulafungin and fluconazole for candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1347-8.
22. Borzotta AP, Beardsley K. *Candida* infections in critically ill trauma patients: a retrospective case-control study. *Arch Surg* 1999; 134: 657-64.
23. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33: 1928-35.
24. Rex JH. Antifungal prophylaxis in the intensive care unit: who should get it? *Crit Care Med* 2006; 34: 1286-7.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo-Esper. Departamento de Medicina. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra Núm. 150, Col. Toriello Guerra, 14050 México, D.F.
E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx