

## Manejo de las Infecciones Micóticas

Abraham Alí Munive, M.D.

Al abordar el tema de la infecciones micóticas en los pacientes hospitalizados, debemos entender que es uno de los campos complejos en la medicina, dado que se sospecha con frecuencia excesiva, se trata de modo innecesario, se da profilaxis más allá de lo que se requiere, pero también hace parte de las entidades subtratadas, lo cual la coloca en los dos extremos del espectro terapéutico.

A pesar que la *Candida* se considera un habitante normal del ser humano, con presencia en el tracto urinario y en el gastrointestinal, se encuentra al acecho del descenso en las defensas para poder convertirse en un importante patógeno. La infección por hongos tiene interesantes características que la hacen ubicua en el humano. Pueden encontrarse generando infecciones de fácil tratamiento como el compromiso local de las mucosas o tener repercusión sistémica que es capaz de generar falla orgánica multisistémica. Podemos considerar que la patogenicidad del hongo se relaciona directamente con la capacidad inmune del organismo. Para que se produzcan infecciones sistémicas se necesita que existan condiciones específicas, como la invasión al torrente sanguíneo o la colocación de cuerpos extraños como equipos médicos (catéteres por ejemplo).

### Generalidades

En Colombia, los datos epidemiológicos de los años 2001-2008 muestran que en Cuidado Intensivo (UCI) la *Candida albicans* es el hongo más común con 50% de incidencia, seguida por la *C. parapsilosis* y *tropicalis* (estas dos suman el 33% de las infecciones); pero es de resaltar que el crecimiento de *Candidas* diferentes a la *albicans* sigue en ascenso. En el año 2007 más del 6% de los hemocultivos positivos fueron causados por *Candida* superando la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Acinetobacter baumannii*. Por tanto en el resto del capítulo la mayoría de los comentarios se relacionan con este hongo.

Los factores de riesgo detectados en Bogotá para la candidiasis invasiva han sido: Estancia en UCI, tratamiento antibiótico o con corticoides, nutrición parenteral, cirugía abdominal y la presencia de cáncer o diabetes. La mortalidad a 14 días fue alrededor de 20% para *C. albicans* y *tropicalis* y de 5% para *C. parapsilosis*, pero al egreso era cercana al 30% en todos los casos. La sensibilidad a fluconazol fue alta en *C. albicans* y *tropicalis* (>90%), *C. parapsilosis* (<85%).

Los hongos suman el 21% de los micro-organismos recuperados de cultivos positivos de las UCIs en el oeste de Europa. La *Candida* es el cuarto organismo más comúnmente aislado después del *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp* y *Escherichia coli*.

Todos las especies de *Candida* son capaces de producir enfermedad, pero lo más frecuente es que la *C. albicans* sea la causante de patologías, pero es necesario determinar la causa real debido a que la resistencia a cada uno de los tratamientos disponibles varía de acuerdo

al tipo específico de hongo causante del problema. Cuando nos referimos a la mortalidad asociada con Candidiasis invasiva estos valores llegan a 0.4/100.000 habitantes por año.

Hace unos años era difícil tener patrones de susceptibilidad para las diferentes especies de Candida, pero cada vez está más expandido su uso. El punto clave es la información sobre la sensibilidad al fluconazol, dado que en ausencia de inmunosupresión es la droga generalmente utilizada como inicio de manejo.

Para iniciar el conocimiento de la candidiasis es necesario comenzar por la entidad de mayor frecuencia de presentación, la candidiasis orofaríngea; se asocia con notoria frecuencia al consumo de antibióticos y de modo curioso a los pacientes que usan dentaduras postizas; las otras condiciones son francamente patológicas y generadoras de inmunosupresión. En el caso de los pacientes que usan inhaladores, que contienen corticoides y no usan las medidas preventivas adecuadas es frecuente su aparición. Todas estas situaciones se manifiestan con la presencia de estructuras algodonosas en la mucosa, dolor local y pérdida del gusto. Es usual que la extensión del compromiso oral llegue hasta el esófago (por lo que se hace necesario explorarlo). Es muy sencillo confirmar el diagnóstico con una preparación de KOH en a cual se aprecian levaduras frecuentemente con pseudohifas.

La esofagitis se presenta de modo frecuente en pacientes con enfermedad maligna de origen hematológico y en aquellos con infección por VIH. Pacientes con este diagnóstico presentan como síntoma cardinal la odinofagia. Aunque se toma biopsia para confirmar el diagnóstico, la relación entre factor de riesgo y el hallazgo endoscópico es prácticamente patognomónico.

Hemos comentado antes que la infección invasiva se relaciona con el deterioro en las defensas del enfermo, pero hay condiciones que se destacan por la mayor frecuencia: Receptores de trasplante de órgano sólido, malignidad hematológica, neutropenia, tratamiento con corticoides, recibir antibióticos de amplio espectro y tener invasiones vasculares. Los pacientes que tratamos en cuidado intensivo cumplen varios factores de riesgo, pero principalmente la población de quemados o con politrauma.

Cuando se aborda el manejo de los paciente es necesario tener presente que existe sensibilidad reducida a los Azoles en el caso de la *C. Glabrata* y *C. Cruzei*; reducida la sensibilidad en el caso de las equinocandinas a la *C. Parapsilosis* y reducida a anfotericina en la *C. Lusitania*.

Hay un conjunto de definiciones que se usan de modo frecuente en el ámbito hospitalario y que es importante destacar: Profilaxis es colocar antifúngico fundamentados en la presencia factores de riesgo, terapia pre-emptive es usarlos en caso de tener índice de colonización positivo, terapia empírica se relaciona con el aislamiento del hongo pero no se conoce la especie y terapia curativa es la que se presenta con aislamiento definido del hongo.

## **Preguntas del ámbito clínico**

Dada la dificultad descrita para el abordaje de los pacientes con sospecha o presencia de infecciones micóticas, es útil dar respuesta a una serie de preguntas que surgen en el ambiente clínico (estas respuestas están principalmente fundamentadas en el último consenso americano sobre el manejo de infecciones micóticas).

¿Se debe utilizar el índice de Pittet y el puntaje de Cándida para estratificar el riesgo?

No hay suficiente evidencia para su utilización, en los artículos originales los valores predictivos positivos y negativos superan tan solo el 50%. Debe hacerse una evaluación integral del paciente y tomar los cultivos dirigidos que se consideren necesarios.

Siempre que haya aislamiento de *Candida* en sangre es necesario el tratamiento con Terapia antifúngica. No se debería asumir que quitar un catéter al que se le atribuya la infección es suficiente y no solo dar el fármaco adecuado, es también importante darlo de modo oportuno.

¿Cuál es la conducta global a seguir ante una Candidiasis diseminada?

Al tener cultivos positivos para *Candida spp* debemos: remover los catéteres centrales si es posible, descartar flebitis y endocarditis séptica, descartar absceso y candidiasis de tejidos profundos (como endoftalmitis) y comenzar antifúngico.

¿Cuál es el tratamiento de la Candidemia en Pacientes No-neutropénicos?

Fluconazol dosis de carga de 800 mg, luego 400 mg/día o una equinocandina como caspofungina (dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg día) o anidulafungina (dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg día). Se prefiere equinocandina en pacientes con enfermedad severa o pacientes que han tenido exposición previa a azoles.

Cambio de equinocandina a fluconazol se recomienda en Pacientes en quienes el aislamiento es muy probablemente susceptible a fluconazol (ej, *Candida albicans*) y el paciente está clínicamente estable.

Para infecciones por *C. glabrata*, una equinocandina es preferida. La transición a fluconazol no se recomienda sin la confirmación de susceptibilidad. Si el paciente recibió fluconazol o voriconazol y mejora clínicamente, con cultivos negativos, continuar los azoles para completar el tratamiento durante un tiempo razonable.

En caso de infección por *C. parapsilosis*, fluconazol es recomendado. Para pacientes que han recibido equinocandinas inicialmente y han mejorado, con cultivos negativos, continuar el uso de una equinocandina es una conducta correcta.

Anfotericina B (0.5–1.0 mg/kg día) o la presentación liposomal (3–5 mg/kg día) son alternativas si hay intolerancia o no disponibilidad de otros agentes antifúngicos. El paso de anfotericina a fluconazol es recomendado para pacientes con alta probabilidad de ser susceptibles a Fluconazol (e.g., *C. albicans*) y están clínicamente estables.

La duración recomendada para el tratamiento de la candidemia sin complicaciones metastásicas es de dos semanas después de la desaparición en la sangre del hongo y resolución de los síntomas atribuibles a candidemia. Tomar cultivo semanal.

La remoción de los catéteres intravenosos es fuertemente recomendada para pacientes no neutropénicos con candidemia.

¿Cuál es el tratamiento de la Candidemia en Pacientes Neutropénicos?

Es recomendado para la mayoría de los Pacientes una equinocandina, anidulafungina con dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg día o caspofungina, (dosis de carga 70 mg, luego

50 mg día) o anfotericina B liposomal (3–5 mg/kg día). Para Pacientes quienes están menos enfermos y no tienen exposición reciente a azoles, usar fluconazol 800 mg dosis de carga y luego 400 mg/día es una alternativa razonable.

Para infecciones debidas a *C. glabrata*, se prefiere una equinocandina; la anfotericina B liposomal es efectiva pero menos atractiva debido al costo. Si el Paciente venía recibiendo azoles y tiene mejoría clínica clara es razonable continuar el tratamiento. Para infecciones debidas a *C. Parapsilosis*, Fluconazol es la Terapia inicial de elección, siendo la anfotericina B liposomal la segunda línea, por las razones descritas antes.

La duración recomendada para el tratamiento de la candidemia sin complicaciones metastásicas es de dos semanas despues de la desaparición en la sangre del hongo y resolución de los síntomas atribuibles a candidemia y de la neutropenia; la remoción del catéter intravenoso debería ser considerado en caso que aplique este concepto.

¿Cuál es el tratamiento empírico al sospechar candidiasis invasiva en Pacientes no neutropénicos?

Fluconazol dosis de carga de 800 mg, luego 400 mg día o una equinocandina; caspofungina (dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg día) o anidulafungina (dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg día). Se prefiere equinocandina en pacientes con enfermedad severa o pacientes que han tenido exposición previa a azoles, en enfermedad severa o con alto riesgo de infección por *C. glabrata* or *C. krusei*. Anfotericina B o liposomal son alternativas si hay intolerancia a los otros antifúngicos o disponibilidad limitada.

Terapia antifúngica empírica debería ser considerada en Pacientes críticos con factores de riesgo para candidiasis invasiva y ninguna otra causa de fiebre conocida y debería basarse en el cálculo clínico de factores de riesgo, exámenes generales de laboratorio y/o datos de cultivos de sitios no estériles. La utilización del antifúngico en estos casos debe ser 10 días.

¿Cuál es el tratamiento empírico al sospechar candidiasis invasiva en Pacientes neutropénicos?

La elección es Caspofungina 70 mg dosis de carga y luego 50 mg/día, anfotericina liposomal 3-5 mg/kg/día o Fluconazol 800 mg/bolo y seguir 400 mg/día y la alternativa es itraconazol 200 mg dos veces al día. Tener en cuenta que nunca usar Azoles de modo empírico en pacientes que los han recibido como profilaxis.

¿Cuál es el tratamiento para ITU debido a especies de Candida?

En candiduria asintomática no se recomienda tratamiento a menos que el paciente pertenezca a un grupo de alto riesgo de diseminación. La eliminación de factores predisponentes a menudo resultan en resolución de la candiduria.

En los pacientes que reciben manipulación urológica, fluconazol a una dosis entre 200-400 mg/ día o Anfotericina B liposomal a una dosis de 0.3–0.6 mg/kg/día por varios días antes y después del procedimiento es recomendado.

En candiduria sintomática con sospecha de candidiasis diseminada, es necesario dar tratamiento como si tuviera candidemia. Para cistitis debida a especies de Candida susceptibles a fluconazol, usarlo a una dosis de 200 mg/día por dos semanas. En caso de resistencia al fluconazol, usar anfotericina B a una dosis de 0.3–0.6 mg/kg/día por 1-7 días. Irrigación de la vejiga con anfotericina B no se recomienda, pero puede ser útil para el tratamiento de Pacientes con especies de Candida resistentes a fluconazol.

En caso de pielonefritis por organismos sensibles a fluconazol, usarlo oral a una dosis entre 200–400 mg/día por 2 semanas. Si hay *Candidas* resistentes a fluconazol, especialmente *C. glabrata*, usar alternativas como la anfotericina B a una dosis de 0.5–0.7 mg/kg/día.

¿Cuál es el tratamiento para la Candidiasis del sistema nervioso central?

Anfotericina B liposomal a una dosis de 3–5 mg/kg día, con o sin Fluocitosina a una dosis de 25 mg/kg 4 veces al día, es recomendada para las semanas iniciales de tratamiento. Fluconazol a una dosis de 400–800 mg (6–12 mg/kg) día, es recomendada como una terapia de descalonamiento después que los pacientes responden a la anfotericina B liposomal y fluocitosina. La Terapia debería continuar hasta que todos los signos y síntomas, las anormalidades del líquido cefalorraquídeo y las anormalidades radiológicas se hayan resuelto. La remoción de los aparatos ventriculares infectados es ideal.

¿Debería usarse la terapia pre-emptive en cuidado intensivo?

No hay suficiente evidencia en la literatura médica que apoye esta estrategia. Puede llevar a un uso innecesario de medicación antifúngica.

¿Debería usarse profilaxis antihongos para receptores de trasplante de órganos sólidos, pacientes de UCI, neutropénicos recibiendo quimioterapia en riesgo de Candidiasis?

Fluconazol a dosis de 200–400 mg /día o Anfotericina B liposomal a dosis de 1–2 mg/kg/día, por al menos 7–14 días, es recomendado como profilaxis postoperatoria para receptores de trasplante de hígado en alto riesgo; pero en algunas unidades de cuidado intensivo no se usa profilaxis, con buenos resultados; por lo cual acatar esta recomendación puede no aplicar. Para el tratamiento de pacientes con trasplante de hígado se prefiere el uso de la Anidulofungina debido a su no interacción con los inmunosupresores.

Para pacientes de UCI, Fluconazol a dosis de 400 mg/día es recomendado para Pacientes en alto riesgo en unidades de adultos con alta incidencia de candidiasis invasiva, en UCIs que tengan baja incidencia de esta patología, la decisión debe tomarse individualmente a la luz de saber que se pueden seleccionar cepas resistentes y conociendo los efectos secundarios del medicamento.

Para pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, usar Fluconazol a dosis de 400 mg/día o caspofungina a dosis de 50 mg/día durante la inducción de la quimioterapia, por el tiempo que dure la neutropenia. En pacientes con falla hepática y renal es necesario ajustar la dosis de Caspofungina.

### **Candidiasis Invasiva**

La Candidiasis invasiva tiene diferentes formas de presentación que pueden ir desde fiebre hasta un florido cuadro de sepsis que no es fácil distinguir de la infección bacteriana severa. En caso de diseminación hematogena, como clínicos debemos buscar lesiones en el ojo y lesiones de aparición súbita en cualquier sitio de la piel (con pústulas no dolorosas en una base eritematosa); si los pacientes están neutropénicos las lesiones pueden tener mayor extensión y ser maculares. El diagnóstico se hace con un “punch” de la piel y el cultivo del mismo. Cuando se hacen estudios patológicos se encuentra que existen microabscesos en diferentes órganos lo cual orienta a la extensión de la enfermedad.

### **Candidiasis de los órganos**

La candidiasis hepatoesplénica es conocida como diseminada y se presenta con fiebre constante elevada en picos, asociada a dolor en hipocondrio derecho, malestar general, náuseas y vómito. El abordaje paraclínico muestra regularmente elevación discreta de transaminasas y de la fosfatasa alcalina. En la evaluación imagenológica se encuentra radiolucencia en el bazo e hígado.

En el caso de infección de tracto urinario el principal reto se relaciona con el hecho de distinguir la colonización de la infección. La infección renal puede ser secundaria a la siembra hematogena y se presenta con microabscesos, pero en algunos casos puede generar “bola de hongos” lo cual habla de la agresividad de la enfermedad.

En el caso del corazón la presentación más agresiva es la endocarditis, se presenta asociada a la candidemia y se relaciona con válvulas protésicas, drogadictos de medicamentos intravenosos o usuarios de catéter central. Puede ser difícil de distinguir de la endocarditis de origen bacteriano y tiene las mismas manifestaciones (Las vegetaciones tienen mayor tamaño que la bacteriana) y puede asociarse a endoftalmitis. La mediastinitis por candida se relaciona prácticamente siempre con cirugía del tórax; en el caso de la pericarditis purulenta debida a candida es una enfermedad muy agresiva, que obliga a pensar no solo en *C. albicans*, también en *C. tropicalis* y *C. glabrata*.

La peritonitis por candida puede ser la complicación de la diálisis en el peritoneo, pero puede asociarse a infección polimicrobiana en caso de perforación intestinal o pancreatitis necrotizante.

La neumonía por candida es muy rara, al igual que el empiema (visto en pacientes con cáncer) y relacionado con infección en la sangre.

En capítulos posteriores se profundizará en cada uno de los antifúngicos disponibles.

### **Lecturas Sugeridas**

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Infectious Diseases Society of America. 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.

Morace G, Borghi E. Fungal Infections in ICU patients: Epidemiology and the role of diagnostics. Minerva Anestesiol 2010; 76: 950- 56.

Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004 Jan 15;38(2):161-89.

Cortes J, et al. VI Encuentro Nacional de Investigadores. Infectio, Vol (12) SL, 2008.

Cortes J, et al. VII Encuentro Nacional de Investigadores. Infectio, Vol (14) SL, 2010.

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; 48:503.

Sandven P, Qvist H, Skovlund E, et al. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30:541.

Grewe M, Tsiotos GG, Luque de-Leon E, Sarr MG. Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1999; 188:408.

Berrouane YF, Herwaldt LA, Pfaller MA. Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in a university hospital. *J Clin Microbiol* 1999; 37:531.

Clancy CJ, Nguyen MH, Morris AJ. Candidal mediastinitis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis* 1997; 25:608.

Malani PN, McNeil SA, Bradley SF, Kauffman CA. *Candida albicans* sternal wound infections: a chronic and recurrent complication of median sternotomy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1316.

Rabinovici R, Szewczyk D, Ovadia P, et al. *Candida* pericarditis: clinical profile and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1200.