



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Caso clínico

Candidiasis invasora en el paciente crítico quemado

Rosario Amaya-Villar

UGC de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de noviembre de 2011

Aceptado el 6 de diciembre de 2011

Palabras clave:

Candidiasis invasiva

Paciente crítico

Quemado

Antifúngicos

Keywords:

Invasive candidiasis

Critically ill patients

Burned

Antifungals

RESUMEN

Antecedentes: Los avances en el tratamiento del paciente crítico quemado han llevado a una supervivencia mayor, pero, a su vez, a un aumento de las complicaciones sépticas, en especial de las infecciones fúngicas. Debido a la dificultad en el diagnóstico y a la elevada mortalidad asociada, se ha planteado el tratamiento antifúngico profiláctico o anticipado en los pacientes quemados de alto riesgo, aunque estas pautas son aún controvertidas. Por otro lado, el manejo de esta entidad constituye un serio problema en los pacientes críticos con fracaso multiorgánico, entre los que se incluye a los grandes quemados, debido a la escasez de antifúngicos. Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevos agentes que han supuesto un progreso en el tratamiento de la infección fúngica invasiva en esta subpoblación.

Caso clínico: Se presenta un caso de una infección fúngica invasiva en un paciente crítico quemado tratado de forma exitosa con una equinocandina. En la discusión se hace referencia a la experiencia publicada y a las pautas de tratamiento actual.

Conclusiones: Actualmente persisten importantes lagunas en el diagnóstico y el tratamiento óptimo de la candidiasis invasiva en el paciente crítico quemado. Son necesarios nuevos estudios prospectivos en esta subpoblación para optimizar su manejo y mejorar los resultados en esta entidad de elevada morbimortalidad.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Invasive candidiasis in severely ill burned patients

ABSTRACT

Background: The advances in burn care therapy have extended considerably the survival of seriously burned patients, exposing them to infectious complications, notably fungal infections. Due to the difficulty in the diagnosis of invasive mycoses and their high associated mortality rates, approaches to prophylactic or pre-emptive antifungal therapy in high-risk burned patients have been proposed, although these guidelines remain controversial. On the other hand, the management of these conditions is a serious problem, especially in critically ill patients with multiorgan failure, including severely ill burn patients due to the shortage of available antifungal agents. However, in the last several years, the range of antifungal agents has been significantly extended, which have led to an improvement in the treatment of invasive fungal infection in this population.

Clinical case: We report a case of invasive candidiasis in a severely ill burns patient successfully treated with an echinocandin. In this case report, current treatment options are discussed, and a review of the literature of previously published cases is made.

Conclusions: There are still significant gaps in our knowledge of the optimal diagnostic and management approach for invasive candidiasis in burn patients. Prospective studies are needed in this population to optimise management and improve outcomes in this state of high morbidity and mortality.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Presentamos el caso de un varón de 40 años de edad, sin antecedentes de interés, que sufrió un accidente laboral al explotar un tanque de combustible en un espacio abierto, originándole quemaduras por llamas. En el lugar del accidente se procedió a la sedación y la analgesia del paciente, a intubarlo para el aislamiento de la vía aérea, y fue trasladado al hospital de referencia. A su ingreso en la unidad de quemados se constató la existencia de un 72% de la superficie corporal total quemada, con un 60% de quemaduras de segundo grado profundo. Fue necesario realizar escarotomía en el antebrazo derecho, en la extremidad inferior derecha, en la extremidad inferior

duras por llamas. En el lugar del accidente se procedió a la sedación y la analgesia del paciente, a intubarlo para el aislamiento de la vía aérea, y fue trasladado al hospital de referencia. A su ingreso en la unidad de quemados se constató la existencia de un 72% de la superficie corporal total quemada, con un 60% de quemaduras de segundo grado profundo. Fue necesario realizar escarotomía en el antebrazo derecho, en la extremidad inferior derecha, en la extremidad inferior

Correo electrónico: ramayav@wanadoo.es

1130-1406/\$ - see front matter © 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

izquierda y en la extremidad superior izquierda, así como retinaculotomía en la extremidad superior izquierda y la mano derecha para evitar el síndrome compartimental. Además se constataron lesiones corneales bilaterales por las quemaduras que se trataron con antimicrobianos y antiinflamatorios tópicos.

Tras el tratamiento quirúrgico de urgencia, se trasladó al paciente a la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde se procedió al seguimiento hemodinámico invasivo mediante sistema PICCO® y se completó la reanimación según los protocolos de la unidad.

En las primeras 48 horas de evolución, el paciente desarrolló un síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) secundario a la respuesta inflamatoria sistémica, con afectación de 4 aparatos o sistemas: respiratorio, hemodinámico, coagulación y renal. Con las medidas de soporte instauradas, el paciente evolucionó satisfactoriamente, con mejoría de la disfunción multiorgánica, aunque sin resolución completa.

Al quinto día el paciente presentó fiebre de 38,5 °C, secreciones bronquiales mucopurulentas, leucocitosis con neutrofilia, deterioro de la oxigenación y un nuevo infiltrado pulmonar derecho. Ante la sospecha de neumonía temprana asociada a ventilación mecánica, se inició un tratamiento antimicrobiano empírico con piperacilina-tazobactam y ciprofloxacino por vía intravenosa, según se establece en las recomendaciones de la comisión de infecciones de nuestro hospital (basadas en las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas [IDSA] y en la epidemiología local). El paciente evolucionó favorablemente; se aisló en cultivo microbiológico del aspirado bronquial $> 10^6$ UFC/ml de *Escherichia coli* sensible a ciprofloxacino, se suspendió la piperacilina-tazobactam y se completó el tratamiento con ciprofloxacino intravenoso durante 10 días más.

A las 3 semanas de evolución reapareció la fiebre, que se acompañó de repercusión hemodinámica, leucocitosis con neutrofilia y aumento de la proteína C reactiva hasta 400 mg/l, sin foco etiológico claro. Además, desarrolló un íleo paralítico que obligó a suspender la dieta oral e iniciar nutrición parenteral. Se realizó rastreo microbiológico mediante hemocultivos, cultivos de aspirado bronquial, cultivos de punta de catéter y urocultivos, y se trasladó al paciente al quirófano de cirugía plástica para continuar el tratamiento quirúrgico de las quemaduras (escarectomías e implantación de injertos), cultivándose además una biopsia de escara. En esta situación, presentó un empeoramiento del SDMO con mayor afectación respiratoria, hemodinámica, de coagulación y renal, motivo por el que se comenzó con hemodiafiltración venovenosa continua.

Ante la situación de shock séptico sin foco etiológico claro, se inició un tratamiento antimicrobiano empírico (según la guía clínica hospitalaria), con imipenem 500 mg por vía intravenosa (i.v.) cada 6h, colistina 2×10^6 unidades i.v. cada 6 h y linezolid 600 mg i.v. cada 12 h. Después de 48 horas con este tratamiento persistió la evolución desfavorable, con especial deterioro de la función hemodinámica. Debido a este empeoramiento clínico, la concurrencia de múltiples factores de riesgo para la infección fúngica invasora (gran quemado, nutrición parenteral, tratamiento antibiótico previo, catéteres intravasculares, hipercatabolismo), y un *Candida score* > 3 , indicativo de candidiasis invasora, se comenzó un tratamiento antifúngico con una equinocandina. Se administró anidulafungina a una dosis de carga de 200 mg i.v. cada 24 h y una dosis de mantenimiento de 100 mg i.v. cada 24 h. A las 36 horas del inicio de este tratamiento, el paciente presentó descenso de la curva térmica y disminución de los requerimientos de aminas vasoactivas. En el rastreo microbiológico realizado, se obtuvieron los aislamientos siguientes: a) de la biopsia de escara se obtuvo un cultivo mixto con 10^5 - 10^6 UFC/ml de *Acinetobacter baumannii* multirresistente, *Enterobacter cloacae*, *E. coli* y levaduras; b) del cultivo de la punta de catéter se obtuvo $> 10^3$ UFC/ml de *A. baumannii* multirresistente y *Candida albicans*; c) en el cultivo del aspirado bronquial se aisló $> 10^6$ UFC/ml de *A. baumannii* multirresistente, y d) de la orina se aislaron $> 10^4$ UFC/ml de *Candida albicans*. Los hemocultivos fueron negativos repetidamente.

Tras el resultado del antibiograma, se mantuvo el tratamiento con imipenem y colistina, se suspendió el linezolid y se continuó el tratamiento con anidulafungina. El paciente presentó una evolución satisfactoria, y se pudo retirar la hemodiafiltración venovenosa continua, con mejoría progresiva de la disfunción multiorgánica, normalización de los reactantes de fase aguda y del recuento leucocitario, así como la retirada del soporte hemodinámico. Todos los cultivos se negativizaron, exceptuando el aislamiento de *A. baumannii* multirresistente en el aspirado bronquial. Se suspendieron el imipenem y la anidulafungina después de 2 semanas de evolución favorable, aunque continuó con colistina intravenosa una semana más hasta comprobarse la negativización de los cultivos y la situación clínica favorable del paciente.

Posteriormente, el paciente pudo ser desconectado de la ventilación mecánica sin más incidencias y se trasladó a la unidad de quemados.

Discusión

La candidiasis es una enfermedad infecciosa emergente, especialmente en los pacientes críticos y grandes quemados, en los que el aumento de la supervivencia observado en las últimas décadas ha llevado a una mayor incidencia de la enfermedad infecciosa, y concretamente de la infección fúngica^{1,3,5,7,14}.

La incidencia de candidemia es difícil de establecer, en gran parte debido a los diferentes criterios utilizados en los estudios realizados. Se estima que entre un 2 y un 21% de los pacientes quemados desarrollan una candidiasis invasiva, con una mortalidad atribuible que oscila entre un 14 y un 70%^{3,7,12,14}. En contraposición, en un reciente estudio de pacientes quemados, agrupados por edad y por superficie corporal total quemada, no se mostró este incremento de la mortalidad¹⁷. Posteriormente, en una revisión realizada en pacientes críticos quemados, Ha et al⁷ concluyeron que la candidemia en esta subpoblación se asociaba a un aumento de la morbimortalidad, con incremento de la estancia hospitalaria, así como de los costes sanitarios asociados. Por otro lado, al valorar la mortalidad en estos pacientes, es esencial tener en cuenta la precocidad en el comienzo del tratamiento antifúngico y la colonización del paciente. Así, Morrell et al¹¹ comunicaron que, en los pacientes con candidemia, un retraso del tratamiento superior a 12 horas o la administración de un antifúngico inadecuado era suficiente para observar un aumento significativo de la mortalidad. Además, en el estudio observacional EPCAN se concluyó que la mortalidad de los pacientes que no estaban colonizados o infectados por *Candida* era muy similar a la de los que tenían colonización en un único foco (el 33,2 frente al 26,5%), pero cuando la colonización era multifocal, la mortalidad era muy superior y muy similar a la del paciente con infección por *Candida* (el 50,9 frente al 57,7%)⁹.

C. albicans es la especie más frecuentemente implicada en la infección fúngica de los pacientes críticos quemados, aunque en los últimos años se está observando un aumento de las infecciones por otras especies del género *Candida*^{1,3,5,7,14}. Recientemente se ha descrito que entre un 30 y un 60% de los pacientes quemados presentan al menos un cultivo positivo para *Candida*, con una incidencia de candidemia del 3-5%⁷. En estos pacientes coexisten numerosos factores de riesgo conocidos para la colonización por *Candida* e infección, como la pérdida de la barrera cutánea, el uso previo de antimicrobianos de amplio espectro, la implantación de catéteres intravasculares, la admisión en UCI, el catabolismo grave secundario a la lesión, la nutrición parenteral total, la ventilación mecánica invasiva y la profilaxis de la úlcera de estrés. Este riesgo se ve incrementado en los pacientes quemados con superficie corporal total afectada superior al 30%, con quemaduras de segundo grado profundo y tercer grado, y aquellos con superficie corporal quemada que no ha sido injertada transcurridos 28 días^{1,5,7}.

Además, es bien conocido que la colonización previa por *Candida* precede a la candidiasis sistémica^{4,7}. Por este motivo, y con el objetivo de estratificar el riesgo de infección fúngica e identificar a los pacientes que se pudiesen beneficiar del tratamiento antifúngico profiláctico, anticipado o empírico, se han desarrollado diferentes índices. Entre ellos destaca el índice de colonización, valorado en pacientes críticos quirúrgicos, que cuantifica el grado de colonización según el número de aislamientos obtenidos de la misma especie en diferentes lugares y el número total de muestras analizadas. Un índice de colonización $\geq 0,5$ fue considerado suficiente para el tratamiento antifúngico anticipado¹⁵. Por otro lado, el *Candida score* —índice para la evaluación de pacientes críticos no neutropénicos con colonización por *Candida*, cuyo fin es predecir el beneficio del tratamiento antifúngico anticipado— estableció el punto de corte en un valor ≥ 3 ⁹. Posteriormente, otro estudio muy reciente del mismo grupo, realizado en 1.107 pacientes críticos no neutropénicos, y cuyo objetivo fue validar el *Candida score*, concluyó que una puntuación > 3 tenía un valor predictivo negativo muy elevado (97%), si bien el valor predictivo positivo era del 13%¹⁰. Recientemente, Posteraro et al¹⁶ compararon la utilidad de la determinación del 1 \rightarrow 3- β -D-glucano en sangre, del *Candida score* y del índice de colonización en el diagnóstico temprano de candidemia en pacientes críticos con sepsis, con el objetivo de decidir el inicio del tratamiento antifúngico temprano en pacientes con riesgo de infección por *Candida*, y concluyeron que la medición del 1 \rightarrow 3- β -D-glucano sola o en combinación con el *Candida score* podría ser de utilidad para el inicio del tratamiento antifúngico temprano. Sin embargo, en esta población específica de pacientes críticos quemados, son necesarios más estudios para identificar a los que probablemente se beneficiarían de este tratamiento antifúngico temprano⁷.

Como se ha descrito previamente, en nuestro paciente se asocian varios factores de riesgo, que junto con la clínica presente y un *Candida score* > 3 —indicativo de candidiasis invasiva— llevó al inicio del tratamiento antifúngico.

En los últimos 20 años ha aparecido un número considerable de nuevos antifúngicos, entre los que se incluyen las candinas (anidulafungina, micafungina y caspofungina). Estos nuevos antifúngicos actúan inhibiendo la enzima 1 \rightarrow 3- β -glucano sintetasa, son más seguros, tienen menos efectos adversos, tienen una alta actividad in vitro frente a *Candida* y pueden utilizarse en presencia de fallo multiorgánico². El desarrollo de estos agentes ha supuesto un avance importante en el tratamiento de la infección fúngica invasiva del paciente hemodinámicamente inestable, además de la instauración temprana del tratamiento adecuado. Además, a diferencia de otros antifúngicos, pueden utilizarse en los pacientes con un fallo orgánico; más específicamente, las candinas pueden administrarse en la insuficiencia renal y hepática, y la anidulafungina puede también utilizarse en la insuficiencia hepática grave. En contraposición, y a pesar del enorme interés y del grave problema terapéutico que representan las infecciones fúngicas en el paciente crítico quemado, las publicaciones sobre el tratamiento antifúngico en esta subpoblación son muy escasas o prácticamente inexistentes.

En este paciente se administró una candina, extrapolando las recomendaciones de la IDSA 2009, las cuales contemplan estos antifúngicos como de elección en pacientes con enfermedad de presentación moderada o grave, exposición previa a azoles o si hay posibilidad de infección por *Candida glabrata* o *Candida krusei*, aunque sin concretar el tratamiento específico en esta subpoblación de pacientes críticos quemados¹³.

Para la elección de la candina se tuvo en cuenta, en primer lugar, sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, las interacciones farmacológicas de cada una de ellas^{6,8}, así como las indicaciones recogidas en la ficha técnica. Así, es necesario tener en cuenta que la anidulafungina está indicada en la candidemia y en los pacientes ingresados en la UCI, y es la candina que menos interacciones tiene, la micafungina y la caspofungina tienen además indicación para la

candidiasis profunda y en los pacientes neutropénicos y, finalmente, la caspofungina está además indicada en la aspergilosis.

Finalmente, además de las escasas alternativas terapéuticas existentes en el paciente crítico quemado con disfunción multiorgánica, no hay que olvidar el problema añadido que supone la limitada capacidad del antifúngico para llegar a las áreas infectadas, así como el aumento del volumen de distribución y del aclaramiento del fármaco que se observa en esta subpoblación, pudiendo acarrear valores terapéuticos subóptimos⁷. Por este motivo, además del antifúngico a utilizar, otro de los aspectos más importantes a tener en cuenta es la dosis a administrar. Para determinar la concentración alcanzada en sangre con estos antifúngicos en esta subpoblación, son necesarios nuevos estudios con el fin de mejorar la dosificación necesaria en esta población específica.

Conclusiones

La candidiasis invasiva es una enfermedad infecciosa emergente, especialmente en los pacientes críticos quemados, los cuales hoy día presentan una supervivencia mayor. En esta subpoblación específica de pacientes críticos hay importantes lagunas en el diagnóstico y el tratamiento de esta infección, debido en gran parte a que los datos de los que disponemos provienen de estudios en pacientes críticos no neutropénicos o pacientes oncológicos neutropénicos, en los que probablemente hay diferencias respecto a los pacientes quemados. Por este motivo, el tratamiento antifúngico profiláctico o anticipado en los pacientes críticos quemados sigue siendo controvertido. Por otro lado, en la elección del antifúngico es fundamental valorar la epidemiología local, la exposición previa a antifúngico, la comorbilidad asociada y la situación clínica del paciente. Las candinas son de elección en esta subpoblación con sospecha o diagnóstico de infección fúngica invasora y disfunción multiorgánica. Finalmente, es necesario realizar nuevos estudios prospectivos en pacientes críticos quemados en los que se evalúen la completa relevancia y potenciales consecuencias del tratamiento antifúngico a utilizar.

Conflicto de intereses

Rosario Amaya ha recibido honorarios de Pfizer en relación con el desarrollo de este manuscrito.

Bibliografía

- Ballard J, Edelman L, Saffle J, Sheridan R, Kagan R, Bracco D, et al. Positive fungal cultures in burn patients: a multicenter review. *J Burn Care Res.* 2008;29:213-21.
- Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med.* 2006;355:1154-9.
- Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, aetiology, morbidity and mortality. *Critical Care.* 2010;14:R188.
- Charles PE. Multifocal *Candida* species colonization as a trigger for early antifungal therapy in critically ill patients: what about other risk factors for fungal infection? *Crit Care Med.* 2006;34:913-4.
- Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:685-702.
- Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:772-85.
- Ha J, Italiano C, Heath C, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. *Burns.* 2011;37:181-95.
- Kett D, Shorr AF, Reboli AC, Reisman AL, Biswas P, Schlamm HT. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Critical Care.* 2011;15:R253.
- León C, Ruíz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F. A bedside scoring system ("*Candida score*") for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006;34:730-7.
- León C, Ruíz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C. Usefulness of the "*Candida score*" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2009;37:1624-33.

11. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3640-5.
12. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, Cancio LC, Jones JA, Kim SH. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns.* 2008;34:1108-12.
13. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
14. Pedrosa AF, Rodrigues AG. Candidemia in burn patients: figures and facts. *J Trauma.* 2011;70:498-505.
15. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994;220:751-8.
16. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)- β -D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Critical Care.* 2011;15:R249.
17. Vinsonneau C, Benyamina M, Baixench MT, Stephanazzi J, Augris C, Grabar S. Effects of candidaemia on outcome of burns. *Burns.* 2009;35:561-4.