



# Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



## Caso clínico

# Particularidades clínicas del paciente crítico con infección fúngica invasora

Marcio Borges-Sá\* y María Aranda-Pérez

Unidad Multidisciplinaria de Sepsis, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de noviembre de 2011

Aceptado el 6 de diciembre de 2011

#### Palabras clave:

Infección fúngica invasiva

*Candida*

Peritonitis candidiásica

Candidemia

Antifúngicos

Equinocandinas

#### Keywords:

Invasive fungal infection

*Candida*

Candidal peritonitis

Candidemia

Antifungal treatment

Echinocandins

### RESUMEN

**Antecedentes:** La infección fúngica invasiva (IFI) es una entidad que engloba diferentes tipos de infecciones por hongos patógenos habituales en el ser humano. En el entorno del paciente crítico, con múltiples y muchas veces simultáneos factores de riesgo y comorbilidades, las más frecuentes son las causadas por especies de *Candida* y *Aspergillus*. Entre las particularidades de la IFI en pacientes críticos podemos destacar tres aspectos: a) el relacionado con el huésped (por ejemplo, factores de riesgo, gravedad clínica); b) el relacionado con el patógeno (sensibilidad, virulencia), o c) el relacionado con el tratamiento antifúngico (espectro de actividad, características PK/PD, seguridad e interacciones). *Candida* es el género fúngico que de modo más frecuente causa IFI en pacientes críticos, y la candidemia, la peritonitis candidiásica y la infección secundaria a catéter son los tipos de infección más comunes. En los últimos años los nuevos tratamientos antifúngicos han ampliado las posibilidades de tratamiento y actualmente las candinas son una clara opción en los pacientes graves con IFI, que en la mayoría de las guías terapéuticas publicadas se han convertido en la primera opción terapéutica.

**Caso clínico:** Se presenta un caso de un paciente crítico, con los factores de riesgo más habituales, disfunción multiorgánica (DMO) y desarrollo de IFI. Se comenta la dificultad para establecer un tratamiento antifúngico desde el inicio, su ajuste y se consideran las diferentes posibilidades terapéuticas según la DMO del paciente. Además, se valoran y discuten las opciones del tratamiento antifúngico según las actuales guías y recomendaciones.

**Conclusiones:** La candidiasis invasora es la infección fúngica más habitual en los pacientes críticos; las presentaciones clínicas más comunes son la candidemia y la peritonitis candidiásica. Las candinas, gracias a su eficacia y seguridad clínica, han abierto nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento de estas infecciones en este tipo de pacientes.

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

### Clinical features of critically ill patients with invasive fungal infection

#### ABSTRACT

**Background:** Invasive fungal infection (IFI) is an entity that encompasses different types of infections caused by different types of those fungi pathogenic for humans. In the setting of critically ill patients with multiple and often-concurrent risk factors and comorbidities the most common are those caused by the *Candida* and *Aspergillus* species. Among the characteristics of IFI in critically ill patients, three aspects can be highlighted: those related to the host (e.g.: risk factors, clinical severity), those related with the pathogen (sensitivity, virulence), or those concerning antifungal treatment (spectrum, features PK / PD, safety, interactions). The fungus that most often causes an IFI in critically ill patients is *Candida*; the most common type infections are candidemia, *Candida* peritonitis and catheter-related infections. In recent years new antifungal treatments have expanded the therapeutic options, with echinocandins as a clear choice, often the first in the latest guidelines in critically ill patients with IFI.

**Case report:** We report the case of a critically ill patient having the most common risk factors, multiple organ dysfunction and development of an IFI. The complexity of establishing an antifungal treatment from the moment of its inception, its setting, and the considerations of the different therapeutic possibilities according to organ dysfunction of the patient are discussed. The antifungal treatment options mentioned in the current guidelines and recommendations are also evaluated.

**Conclusions:** The most common fungal infection in critically ill patients is invasive candidiasis, with candidemia or candida peritonitis being the most frequent clinical presentations. Candins have brought new possibilities for treating these complex patients due to their good safety profile and clinical efficacy.

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

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mborges@hsl.es (M. Borges Sá).

En un amplio estudio europeo sobre candidemia, los pacientes críticos constituyen el segundo grupo en frecuencia (40,2%), tan sólo por detrás de los pacientes quirúrgicos (44,7%), muchas veces ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>23,30</sup>. El porcentaje de aislamientos de hongos en infecciones graves depende de las características de los pacientes, sus factores de riesgos y del tipo de UCI. En una UCI general, alrededor del 15-20% de estas infecciones son secundarias a una IFI<sup>2,6,10,17,24,26,27</sup>. En el estudio ENVIN-HELICS del año 2010, los aislamientos fúngicos (mayoritariamente levaduras) representaron el 12,15%, por detrás de los bacilos gramnegativos (58,9%) y de los cocos grampositivos (27,5%). *Candida albicans* es el quinto patógeno en frecuencia aislado como causa de las principales infecciones intra-UCI (6,54% del total. Datos no publicados). En este mismo estudio, *Candida* es la segunda causa de infección urinaria (25,3%) y *C. albicans* el segundo patógeno causal (15,1%), sólo por detrás de *Escherichia coli*. En varias series, distintas especies de *Candida* constituyen la tercera o cuarta causa más frecuente de infección en aislamientos de sangre<sup>2,6,10,17,24,26,27</sup>. En el último estudio ENVIN-HELICS, los hongos causaron el 9,8% de las infecciones del torrente sanguíneo, tanto primarias como secundarias a catéter, siendo *C. albicans* el cuarto agente etiológico (6,3%)<sup>4,6,10,18,19,24-27</sup>.

En la tabla 1 se detallan los principales factores de riesgo asociados a IFI en los pacientes críticos, entre los cuales destaca el uso previo de antibióticos, la cirugía (principalmente abdominal), la presencia de catéter venoso central, la nutrición parenteral, la ventilación mecánica invasiva, la presencia de fallo renal o hepático, o la colonización multifocal<sup>10,19,23-26,32</sup>.

Las principales características de los pacientes críticos en comparación con otros hospitalizados se relacionan con su gravedad, evaluada por diferentes índices, y con ello de las diferentes disfunciones orgánicas y que se relacionan directamente con el pronóstico<sup>31</sup>.

La mortalidad secundaria referida a una candidiasis invasiva (CI) varía mucho, dependiendo de factores como las características clínicas de los pacientes, su estancia en la UCI, así como de los diseños de los propios estudios. Por ejemplo, la mortalidad de la candidemia varía del 25-55%, mientras que la de la peritonitis candidiásica (PC) del 25-75%<sup>2-4,6,10,17-20,23,24,30</sup>.

Diferentes factores se han asociado a mayor mortalidad de los pacientes con CI:

– la especie de *Candida*: en un estudio multicéntrico la mortalidad asociada a IFI por *C. albicans* era del 38%, mientras que por *Candida glabrata* era del 45%, y de *Candida krusei*, del 55%<sup>30</sup>.

– el tratamiento inadecuado de una CI se relaciona con un pronóstico peor<sup>8,13,25</sup>. En un estudio sobre sepsis en UCI, las CI fueron las infecciones asociadas de forma más frecuente a un tratamiento inadecuado y tenían una mortalidad mayor en comparación con las infecciones bacterianas<sup>13</sup>. Otro estudio demostró que el tratamiento

antifúngico empírico inadecuado en CI tenía asociada una mortalidad significativamente mayor en comparación con los pacientes tratados de forma adecuada (el 46 frente al 27%;  $p = 0,02$ )<sup>25</sup>.

– el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico adecuado se asocia con una mortalidad mayor<sup>7,8,13,16,22,25</sup>.

– los pacientes con mayores valores APACHE II tienen un pronóstico peor<sup>7,10,23,24</sup>.

### Caso clínico

Varón de 63 años con buena calidad de vida, antecedentes de tabaquismo, enolismo leve, hipertensión arterial (en tratamiento con enalapril), obesidad moderada y criterios de enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada. El paciente ingresa en el hospital para una intervención reglada tras el diagnóstico de cáncer de colon derecho (T2N0M0). En la analítica destacan valores bajos de albúmina y proteínas totales en el seno de una desnutrición leve-moderada. Antes del procedimiento quirúrgico, se procede a la colocación de una vía central para administrar nutrición parenteral. Se realizó una resección tumoral y ganglionar con sutura término-terminal. La intervención no presentó complicaciones intraoperatorias ni en el postoperatorio (PO), y se pudo extubar al paciente a la segunda hora de salir de quirófano. Se instauró profilaxis quirúrgica con dos dosis de cefuroxima y se mantuvo la nutrición parenteral total durante 4 días. Los primeros días el paciente permaneció estable, salvo por episodios aislados de febrícula (37,7 °C) sin repercusión clínica. El paciente comenzó a presentar problemas de tolerancia por vía oral a partir del 8.º día después de la cirugía.

En el 10.º día PO el paciente presenta cuadro de fiebre de 38,8 °C con tirtonas, taquicardia (125 latidos por minuto), taquipnea (30 respiraciones por minuto), vómitos, dolor abdominal difuso con leves ruidos hidroaéreos, presión arterial de 110/55 mmHg, frialdad y mala perfusión periférica, tendencia a la somnolencia y SatO<sub>2</sub> del 90%. Ante la sospecha de una infección con criterios de gravedad, se incluye al paciente en el Protocolo de Manejo Integral de Sepsis Grave del hospital y se extrae sangre para hemocultivos, urocultivo y una analítica completa. Entre los resultados de la analítica destacaban los siguientes: glucemia de 199 mg/dl, creatinina de 2,5 mg/dl, urea de 88 mg/dl, leucocitos de 29.000/l (90% de neutrófilos), hemoglobina de 12 g/dl, plaquetas 90.000/l, coagulopatía con cociente internacional normalizado de 2,4, proteína C reactiva de 270 mg/l, procalcitonina de 23 mg/l, lactato plasmático de 3,1 mmol/l, bilirrubina total de 2,3 mg/dl, bilirrubina directa de 1,9 mg/dl, transaminasa glutamicoxalacética de 145 U/l, gammaglutamil transpeptidasa de 200 U/l y fosfatasa alcalina de 300 U/l.

La radiografía de tórax presentaba un discreto derrame pleural en ambas bases pulmonares con pérdida de volumen. En la exploración realizada por el cirujano de guardia, en el paciente destacaba palidez y frialdad cutáneas, somnolencia, pero sin focalidad motora, auscultación cardíaca con taquicardia, pero sin soplos aparentes, y murmullo vesicular disminuido en ambas bases pulmonares. En la exploración abdominal se apreció dolor difuso, ausencia de ruidos hidroaéreos, palpación timpánica, signos de irritación peritoneal difusa, ausencia de masas y herida quirúrgica con mal aspecto y supurante (no tenía drenajes). Se inicia tratamiento antibiótico con meropenem, fluidoterapia y oxigenoterapia con FiO<sub>2</sub> del 40%.

Con estos hallazgos se decide realizar una tomografía computarizada (TC) abdominal urgente, en la que se observa la presencia de gran cantidad de líquido peritoneal distribuido de forma difusa, aire extraluminal y dudosa colección subhepática. Con esta información el paciente pasa directamente al quirófano llegando con marcada hipotensión arterial (80/55 mmHg) y saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) del 90% con una fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) de 0,5. Antes de la intubación presenta un cuadro compatible con nueva bacteriemia, con temperatura de 39,8 °C.

**Tabla 1**  
Factores de riesgo para una infección fúngica invasiva en pacientes críticos

Posquirúrgicos (principalmente de cirugía abdominal)	Neutropénicos
Nutrición parenteral total	Colonización multifocal
Uso previo de antifúngicos	Uso previo de antibacterianos (principalmente de amplio espectro)
Fallo renal	Hemodiálisis
Presencia de vía venosa central	Ventilación mecánica invasiva
Cáncer sólido	Uso de quimioterapia u otros inmunosupresores
Edad (en sus extremos, pacientes prematuros o ancianos)	Gravedad clínica (según índices)
Uso de esteroides	Pancreatitis (nosocomial)

Adaptada de Guery et al<sup>11</sup>.

En la intervención quirúrgica con laparotomía media, se observa gran cantidad de pus en el peritoneo que se envía para cultivo. Se observa también colección purulenta subhepática, dehiscencia de la sutura término-terminal del colon derecho y lesión en una asa intestinal con solución de continuidad. Se realiza limpieza con lavado abundante, colostomía derecha y sutura de la lesión intestinal.

El paciente (con oliguria e hipotermia de 35 °C) llega a la UCI desde quirófano muy inestable, precisando noradrenalina a 0,6 µg/kg/min, fluidoterapia, ventilación mecánica con FiO<sub>2</sub> de 0,7 y presión positiva al final de la espiración de 7 cmH<sub>2</sub>O. Se decide retirar la vía central (aunque visualmente no había signos de infección) y se envía para cultivo, extrayendo sangre para nuevos hemocultivos. El tratamiento antibiótico pautado antes de entrar en quirófano (meropenem, 1 g cada 8 h por vía intravenosa [i.v.]) se amplió con linezolid (600 mg cada 12 h i.v.).

Se calculó el índice SOFA total que fue de 9, con fracaso de cinco órganos, un índice APACHE II de 24 y un SAPS II de 59 puntos. La puntuación del *Candida score* fue de 4 (2 puntos por sepsis grave, 1 por nutrición parenteral y 1 punto por cirugía abdominal). En la sesión clínica se discute la validez de éste, ya que el paciente no había estado ingresado más de una semana en UCI y no había estudio de colonización multifocal.

En las horas siguientes el paciente presentó una discreta estabilización hemodinámica, con noradrenalina a razón de 0,45 µg/kg/min, la concentración de lactato descende hasta 2,3 mmol/l (aclaramiento superior al 10%), inicio de la diuresis y normalización de la acidosis metabólica. Seguía presente un gradiente alvéolo/arterial elevado con algunos infiltrados alodanosos bilaterales.

En los hemocultivos y en el cultivo del líquido peritoneal se aíslan abundantes bacilos gramnegativos (dos estirpes distintas), cocos grampositivos en cadena y levaduras. En el urocultivo también se aislaron levaduras. Sin embargo, el cultivo del broncoaspirado y del catéter venoso central fueron negativos. Con estos hallazgos se decide mantener la misma pauta antibiótica empírica con meropenem, linezolid y añadir anidulafungina. El examen de fondo de ojo realizado esa misma mañana no reveló hallazgos significativos.

En los días siguientes el paciente mejora. Se disminuye progresivamente la noradrenalina, se normaliza el lactato y mejoran los parámetros de ventilación mecánica invasiva y las funciones renal, hematológica y hepática.

Al tercer día, después de la segunda cirugía, se conoce el aislamiento en líquido peritoneal y hemocultivos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasa de espectro ampliado, *Enterococcus faecium* (sensible a carbapenem) y *C. glabrata*. Se decide mantener el tratamiento antibiótico con meropenem y anidulafungina y suspender el linezolid. El aislamiento de *C. glabrata* es sensible a equinocandinas, anfotericina B y voriconazol, y sensible dependiente de la dosis a fluconazol. Tras mantener un debate en la

unidad de sepsis y en la UCI, se decide mantener la anidulafungina por varias razones: la situación de inestabilidad clínica del paciente (que aunque hubiera mejorado seguía con disfunción de cuatro órganos), y que la dosis adecuada de fluconazol para una candidemia y PC por *C. glabrata* no está claramente definida (hay antecedentes en la bibliografía de mayor incidencia de fallo terapéutico con esta especie con fluconazol).

Los hemocultivos de control realizados al 6.º día de tratamiento fueron negativos, por lo que se mantuvo el tratamiento con anidulafungina hasta completar 14 días desde esta fecha. La evolución del paciente fue muy buena, por lo que fue dado de alta de la UCI tras 12 días de ingreso y luego dado de alta hospitalaria a los 18 días de la segunda intervención.

## Discusión

El caso presentado es un caso típico de CI grave en paciente crítico. La mayoría de los estudios con pacientes en UCI describen los casos de estos pacientes y aquellos con candidemia o sepsis por catéter, estos últimos generalmente menos graves. Nuestro paciente es un enfermo crítico con fracaso multiorgánico grave, con un shock séptico abdominal de etiología polimicrobiana, en la que destaca una PC y candidemia secundaria por *C. glabrata* sensible dependiente de la dosis a fluconazol. El paciente presentaba muchos de los clásicos factores de riesgo para una CI: cirugía abdominal previa, nutrición parenteral, catéter venoso central y neoplasia sólida.

El aislamiento de *Candida* en el cultivo de líquido peritoneal debe evaluarse en el contexto clínico de cada paciente, ya que puede tratarse de una colonización o ser la causa de una infección<sup>1,4-6,10,20,23-25,32</sup>. Lógicamente, en un paciente sin indicios de infección/sepsis, su aislamiento correspondería a una colonización. Para poder diferenciar entre colonización o infección, hay que considerar aspectos como la localización de la lesión digestiva (perforación, dehiscencia, etc.), el tiempo de desarrollo de ésta, si se trata de una sepsis abdominal comunitaria o nosocomial, así como si el paciente tiene uno o varios factores de riesgo.

En la inmensa mayoría de los estudios, *C. albicans* es el agente causal más frecuente de CI<sup>1-5,10,23-28,30,32</sup>, y *C. glabrata* es la segunda especie en frecuencia en muchos estudios, principalmente europeos<sup>1-5,7,23-27,30,32</sup>. Aunque siempre se debe considerar la epidemiología local en el momento de iniciar un tratamiento antifúngico ante la sospecha de una CI, en un paciente con sepsis grave de origen nosocomial hay que valorar una cobertura antifúngica de amplio espectro, con actividad frente a *C. glabrata*. En un interesante estudio multicéntrico australiano, se identificaron dos variables como factores de riesgo independientes para el aislamiento de especies de *Candida* no *C. albicans* o potencialmente resistentes a fluconazol: a) el tratamiento previo con azoles, y b) el antecedente de cirugía abdominal<sup>28</sup>.

En un reciente estudio prospectivo y multicéntrico con 271 pacientes con CI, y en el que había 93 PC, *C. albicans* se aisló en el 58% de los casos seguida de *C. glabrata* (20%). La tasa de resistencia o de sensibilidad dependiente de la dosis a fluconazol en este estudio fue del 28%, mayoritariamente presente en *C. glabrata* y *C. krusei*<sup>20</sup>. En este mismo estudio, al evaluar a los pacientes con PC, se concluyó que el tratamiento antifúngico había sido inadecuado en el 20% de los casos, por lo que se precisó sustituir el fluconazol por una candina o por voriconazol en el 32% de los casos.

En nuestro paciente se ha procedido al manejo integral de la sepsis grave con el control del foco (cirugía abdominal urgente y retirada del catéter venoso central), resucitación con fluidoterapia, noradrenalina, esteroides a dosis de insuficiencia suprarrenal relativa y el inicio con un antibacteriano de amplio espectro en la primera hora. Pero, al final, el inicio de tratamiento empírico antifúngico en un paciente con factores de riesgo, con un *Candida score* en un punto de corte de riesgo para CI y con elevada gravedad, se retrasó 6 horas<sup>1,3,11,12,16,24,33</sup>. Este retraso probablemente sea uno de los principales

**Tabla 2**

Factores a considerar en el momento de instaurar un tratamiento antifúngico en un paciente crítico

Comorbilidades
Situación inmunitaria en el momento
Tipo y localización de la infección
Gravedad de la sepsis según índices
Tipo y gravedad de la(s) disfunción(es) orgánica(s)
Situación hemodinámica (incluida la presión arterial, los valores del lactato plasmático, la necesidad de drogas vasoactivas)
Si tiene algún método de depuración extrarrenal o hepática
Parámetros PK-PD
Espectro y actividad intrínseca del antifúngico
Epidemiología local (actualizada)
Incidenia de cepas de <i>Candida</i> potencialmente resistentes
Efectos secundarios
Potenciales interacciones medicamentosas

**Tabla 3**

Adaptado desde recomendaciones IDSA 2009, SEIMC 2011 y de las recomendaciones españolas de tratamiento de infecciones abdominales 2009

Condición	IDSA	SEIMC	AEC/SEQ/SEMICYUC
Crítico moderado/grave	Equinocandina (=) A-III	Equinocandina (=) A-I	Equinocandina (=)
Tratamiento antifúngico empírico	Equinocandina (=) B-III	Equinocandina (=) A-I	Equinocandina (=)
Estable pero con riesgo de infección por especies de <i>Candida</i> resistentes a fluconazol	Equinocandina (=) A-III	Equinocandina (=) A-I	Equinocandina (=)
Candidiasis invasiva por <i>Candida glabrata</i>	Equinocandina (=) B-III	Equinocandina (=) B-III	Equinocandina (=)

=: similar eficacia/indicación; AEC: Asociación Española de Cirujanos; IDSA: Infectious Diseases Society of America; SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias; SEQ: Sociedad Española de Quimioterapia.

**Tabla 4**Opciones terapéuticas antifúngicas en pacientes críticos basadas en las recomendaciones de la IDSA<sup>24</sup> y SEIMC<sup>1</sup>

Condición	Primera opción	Comentario
Paciente crítico (con DO)	Equinocandina (=)	Alternativa AnfoBL
Fallo renal moderado/grave	Equinocandina (=)	Evitar AnfoBL y voriconazol con control de los niveles
Fallo hepático (Child-Pugh B-C)	Equinocandina, preferentemente anidulafungina	Evitar voriconazol; caspofungina necesita ajuste Child-Pugh C bajando la dosis a 35 mg/día; micafungina con nota de precaución en ratas (actividad oncogénica potencial)
Uso previo de azoles	Equinocandina (=)	Alternativa AnfoBL
Hemofiltración	Equinocandina	Experiencia publicada con micafungina y anidulafungina
Peso mayor de 80 kg	Equinocandina	Caspofungina necesita ajuste (subir dosis a 70 mg/día)
Colonización previa por <i>Candida glabrata</i> o <i>Candida krusei</i>	Equinocandina	Alternativa AnfoBL o voriconazol

=: similar eficacia/indicación; AnfoBL: anfotericina B formulación lipídica/liposomal; DO: disfunción orgánica; IDSA: Infectious Diseases Society of America; SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

factores modificables asociados al peor pronóstico de los pacientes críticos con CI, tal como han descrito varios autores.

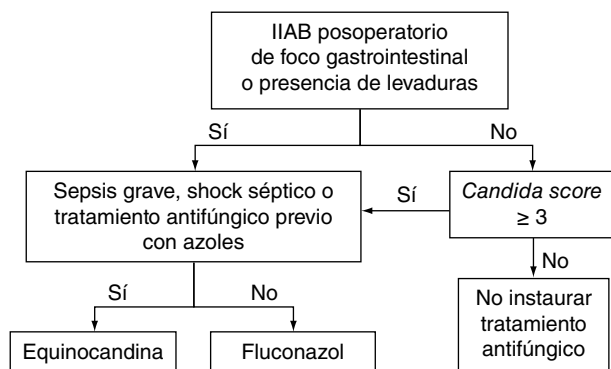
En las últimas guías publicadas de tratamiento empírico de infecciones fúngicas invasivas, como las de la Infectious Diseases Society of America o la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, se ha modificado el planteamiento inicial del tratamiento antifúngico y, principalmente, las indicaciones de cada antifúngico (tablas 3 y 4)<sup>1,3,4,9,11,12,24,33</sup>. A la hora de instaurar un tratamiento antifúngico en este tipo de pacientes, deben considerarse aspectos como el tratamiento previo con un azol (generalmente fluconazol) por el riesgo de tratarse de una especie de *Candida* resistente a éste. Otro aspecto sería el caso de riesgo o infección probada por *C. glabrata*, ya que es una especie potencialmente resistente a fluconazol y con una probabilidad mayor de fallo terapéutico<sup>1,11,25,34</sup>. Por último, también debe valorarse la epidemiología local y la gravedad del paciente.

Otro factor que se ha incorporado en citadas recomendaciones/guías es la presencia de la denominada inestabilidad clínica del paciente, situación habitual en la mayoría de los pacientes críticos<sup>1,3,9,12,24</sup>. La inestabilidad suele referirse a fallo hemodinámico en términos generales, sin considerar otras variables, como por ejemplo la hiperlactemia plasmática, que suele ser mejor marcador de perfusión tisular que la propia presión arterial. En general, el impacto de presentar las otras disfunciones orgánicas no están claramente definidas en las guías en el momento de plantear iniciar uno u otro tratamiento antifúngico, salvo el fracaso renal o hepático por su implicación en la necesidad potencial de ajuste de dosis o contraindicación. Por ejemplo, en el momento del diagnóstico del abdomen agudo secundario a la peritonitis nosocomial, nuestro paciente tenía elevados valores en índices indicativos de gravedad que implican una

mayor morbimortalidad y desarrollo de fallo multiorgánico: shock (con hiperlactemia), insuficiencia respiratoria aguda (con criterios de SDRA), fracaso renal agudo oligúrico, coagulopatía de consumo con trombopenia, insuficiencia hepática leve y encefalopatía séptica. Por ello, en líneas generales, lo más adecuado sería probablemente valorar la presencia y la gravedad de estas diferentes disfunciones orgánicas, y no sólo la hemodinámica, para iniciar el tratamiento con un antifúngico de espectro y seguridad mayores, como exigía nuestro paciente.

En las recientes recomendaciones españolas de tratamiento empírico de la infección abdominal realizadas por varias sociedades científicas nacionales, se clasifica al paciente según el tipo de peritonitis (comunitaria o nosocomial), la presencia/ausencia de factores de riesgo de mala evolución y criterios de gravedad (incluidos biomarcadores y ciertos índices), y se plantean las diferentes opciones de tratamiento antibacteriano y antifúngico<sup>12</sup>. Así, en el caso de PC comunitaria grave o nosocomial (incluida aquella después de una endoscopia terapéutica) sin factores de riesgo de mala evolución, la primera opción sería fluconazol. Pero en estos mismos grupos, o en los pacientes con peritonitis recidivante-persistente (terciaria) con factores de riesgo de mala evolución, las opciones serían equinocandina o fluconazol. La elección de uno u otro antifúngico estará condicionada por una exposición previa a fluconazol y de si se trata de un paciente con criterios de sepsis grave o shock séptico, donde se utilizaría empíricamente una equinocandina (fig. 1).

Los estudios prospectivos, aleatorizados, de doble ciego que comparaban diferentes tratamientos antifúngicos en CI, principalmente candidemia, no presentaban diferencias significativas en la eficacia clínica o erradicación microbiológica entre las distintas pautas hasta el estudio de no-inferioridad de Reboli et al<sup>29</sup>, que comparaba la ani-



**Figura 1.** Planteamiento del tratamiento antifúngico en paciente con peritonitis candidiásica. Adaptado de Guirao et al<sup>12</sup>.

dulafungina frente al fluconazol (tabla 5). En este estudio, la anidulafungina presentaba ventajas significativas en los análisis siguientes: la eficacia global (el 75,6 frente al 60,2%;  $p < 0,05$ ), eficacia frente a infecciones por *C. albicans* (el 81 frente al 62%;  $p < 0,05$ ) y cirugía reciente (el 83 frente al 59%;  $p < 0,01$ ). Este estudio no definía bien los subgrupos ni la estratificación de gravedad, por lo que es complejo extrapolar a los pacientes críticos. En 2011, en un subanálisis de este estudio se valora su impacto en los pacientes graves, clasificados como tal si presentaban al menos una de estas variables: pacientes con APACHE II  $\geq 15$ , ingreso en la UCI o evidencia de sepsis grave (sepsis más alguna disfunción orgánica)<sup>14</sup>. Se clasifican como pacientes graves 163 pacientes del total de 245 incluidos en el ensayo (66,5%). Cuando se compara la tasa de eficacia global al final del tratamiento con anidulafungina o fluconazol, se obtienen mejores resultados con la equinocandina: pacientes con gravedad moderada/grave (el 70,8 frente al 54,1%;  $p = 0,03$ ; *odds ratio* [OR] = 16,7%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2-31,5), pacientes con APACHE II  $\geq 15$  (el 68,3 frente al 46%;  $p = 0,02$ ; OR = 22,3%; IC del 95%, 4,3-40,2) o pacientes con sepsis grave y fracaso multiorgánico (el 76,3 frente al 29,2%;  $p = 0,003$ ; OR = 47%; IC del 95%, 21,3-72,8)<sup>14</sup>.

A la vista de las enseñanzas de este caso de CI en UCI y de las recientes evidencias, en todo paciente con sospecha de PC con varios factores de riesgo, criterios de elevada gravedad, incluidas múltiples disfunciones orgánicas, el tratamiento antifúngico debe instaurarse del modo más temprano posible, siendo las equinocandinas la principal opción terapéutica por su perfil de eficacia clínica y seguridad. Debido a la falta de evidencia comparativa entre ellas, la elección de la equinocandina a utilizar en estos pacientes no es tan sencilla. Para su elección actualmente se utilizan varios criterios, desde clínicos hasta económicos: características PK/PD, necesidad de ajuste de la

**Tabla 5**  
Eficacia global y mortalidad de la candidiasis invasiva en el metaanálisis de los diferentes estudios con antifúngicos

Antifúngico	Respuesta clínica (%)	Mortalidad (%)
Fluconazol	63	28,4
Voriconazol	65	25,8
Itraconazol	69,3	21,8
Anfotericina B deoxicolato	65,4	30,9
Anfotericina B liposomal	72,9	39,9
Anidulafungina	77,4	20,7
Caspofungina	76,1	33,8
Micafungina	75,9	39,1

Adaptada de Mills et al<sup>18</sup>.

dosis (muy complicado en un paciente crítico), experiencia publicada en determinada situación (por ejemplo, pacientes sometidos con hemofiltración o neutropénicos), riesgo potencial de interacciones farmacológicas o de efectos secundarios y su coste<sup>1,3,11,15,20,24,33</sup>.

## Conclusiones

La candidiasis invasora es la infección fúngica más habitual en los pacientes críticos; las presentaciones clínicas más comunes son la candidemia y la peritonitis candidiásica. Las candidinas, gracias a su eficacia y seguridad clínica, han abierto nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento de estas infecciones en este tipo de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores han recibido honorarios de Pfizer en relación con el desarrollo de este manuscrito.

## Bibliografía

- Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:345-61.
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey*. *Clin Infect Dis*. 2001;33:177-86.
- Borges M. Colorectal cancer patient. *Mycoses*. 2010;53:7-9.
- Borges M, Morales R. Serious peritonitis and use of antifungals: prophylaxis, empirical and anticipated therapy. What we must do? *Med Intensiva*. 2006;4:29-37.
- Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003;31:752-7.
- Eggmann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:772-85.
- Garey KW, Rege M, Pai MO, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:25-31.
- Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:2742-51.
- Garnacho J, León C, Almirante B, Álvarez F, Cuenca M, García JA, et al. Recomendaciones terapéuticas en el paciente crítico no neutropénico. Conferencia de consenso. *Med Intensiva*. 2005;3:43-52.
- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, 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;35:55-62.
- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med*. 2009;35:206-14.
- Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Alvarez-Lerma F, et al. Guidelines for the empirical antibiotic treatment of intra-abdominal infections. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2010;57:41-60.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146-55.
- Kett D, Shorr A, Reboli A, 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 candidemia. *Crit Care*. 2011;15:R253.
- Kuse ER, Chetochisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis. *Lancet*. 2007;5:1519-27.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. 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.
- Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol*. 2006;44:1782-7.
- Mills EJ, Perri D, Cooper C, Nachega JB, Wu P, Tleyjeh I, et al. Antifungal treatment for invasive *Candida* infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2009;26:23-9.
- Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med*. 2006;34:646-52.
- Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O, AmarCand study group. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. perito-

- nititis in intensive-care units. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1061-7.
21. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smetana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002;347:2020-9.
  22. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MJ. Delaying empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:3640-5.
  23. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med. 2006;34:857-63.
  24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al; 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;48:503-35.
  25. Parkins M, Sabuda D, Elsayed S. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. J Antimicrob Chemother. 2007;60:613-8.
  26. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20:133-63.
  27. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. Diagn Microbiol Infect Dis. 1998;331:327-32.
  28. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: risk factors for non-*albicans Candida* spp. Crit Care Med. 2008;36:2034-9.
  29. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007;356:2472-82.
  30. Tortorano AM, Pemán J, Benhart H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:317-22.
  31. Vincent SL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34:344-53.
  32. Zaragoza R, Pemán J. Diagnostic and therapeutic approach to fungal infections in critical care settings: different options but the same strategy. J Invasive Fungal Infect. 2007;1:50-8.
  33. Zaragoza R, Pemán J. Invasive fungal infections in critically ill patients: different therapeutic options and a uniform strategy. Rev Iberoam Micol. 2006;23:59-63.