



Estrategias de tratamiento: profilaxis, tratamiento empírico, precoz (anticipado) y dirigido de candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico

Amalia del Palacio¹, Almudena Alhambra¹ y M^a Soledad Cuétara²

¹Servicio de Microbiología, Unidad de Micología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid y ²Servicio de Microbiología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid

Resumen

Para el manejo antifúngico de los enfermos críticos no neutropénicos con candidiasis invasora hay cuatro estrategias terapéuticas: profilaxis, tratamiento empírico, precoz (anticipado) y dirigido. Todas estas modalidades de tratamiento en relación con las estrategias de riesgo y los datos microbiológicos de técnicas indirectas diagnósticas de candidiasis invasora serán discutidas en este trabajo.

Palabras clave

Profilaxis, Tratamiento empírico, Precoz, Dirigido, Candidiasis invasora

Management strategies: prophylaxis, empirical and pre-emptive treatment and treatment of established invasive candidiasis in the critically ill non-neutropenic patient

Summary

In critically ill non neutropenic patients there are four broad approaches for the management of antifungal treatment for invasive candidiasis: prophylaxis, empirical, pre-emptive therapy and treatment of established infections. All these approaches in relationship with risk strategies and microbiological indirect laboratory techniques for establishing invasive candidiasis will be discussed.

Key words

Prophylaxis, Empirical, Pre-emptive therapy, Treatment, Invasive candidiasis

La candidiasis invasora (CI) presenta en la práctica dos importantes escollos: la gran dificultad diagnóstica por los procedimientos microbiológicos tradicionales y la elevada morbimortalidad [13,18,19]. El impacto del diagnóstico temprano de CI sobre la morbimortalidad es importante en los enfermos críticos no neutropénicos: la instauración de tratamiento antifúngico precoz disminuye significativamente la mortalidad en enfermos críticos con candidemia (40% frente a 78% con instauración de tratamiento tardío) [13]. Por otro lado, en enfermos críticos la mortalidad en enfermos tratados (35%) es significativamente menor que en los que no recibieron ninguna clase de tratamiento (88%) [18,12].

Hace ya una década varios grupos de trabajo nacionales [2] e internacionales [7] llegaron a consensos para establecer recomendaciones sobre el tratamiento antifúngico en enfermos inmunocomprometidos.

Los enfermos críticos no neutropénicos están compuestos por una población heterogénea, que incluye distintas situaciones clínicas: receptores de trasplante de hígado, páncreas, intestino y enfermos quirúrgicos en que existen otras comorbilidades (principalmente bacterianas), distintos factores de riesgo con grados distintos de inmunosupresión y tratamientos concomitantes que pueden dar lugar a interacciones en la terapia antifúngica.

Existen diversas estrategias de tratamiento de CI en el enfermo crítico: 1) profilaxis, 2) tratamiento empírico, 3) tratamiento precoz (anticipado) y 4) tratamiento dirigido.

La estrategia a seguir en el futuro en el enfermo crítico actualmente es objeto de debate y discusión, debiéndose tener en cuenta la relación costo/beneficio, relación entre posible riesgo y beneficio, siendo objeto de debates continuos si la profilaxis dirigida y basada en los distintos factores de riesgo es más útil que el tratamiento precoz (anticipado) [14]. Este debate en parte se aclarará, a medida que los procedimientos microbiológicos evolucionen y mejoren el diagnóstico de CI mediante técnicas diagnósticas independientes de cultivo.

Dirección para correspondencia:

Dra. Amalia del Palacio
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avenida de Córdoba s/n
28041 Madrid, España
Tel.: +34 91 390 8239/8634
Fax: +34 91 565 3765
Email: apalacioh.hdoc@salud.madrid.org

Las guías de tratamiento de la sociedad de Infectología de EE.UU. [22] han sido recientemente actualizadas por Pappas et al. [15].

Profilaxis de CI en el enfermo crítico

La profilaxis es un tratamiento preventivo en poblaciones de pacientes definidos en los que la prevalencia de CI es alta y acompañada de gran morbimortalidad, como por ejemplo en enfermos con pancreatitis aguda grave en que la incidencia de CI se sitúa en torno al 37% [4,6]. Otro ejemplo son los receptores de trasplante hepático que permanecen en UCI prolongadamente o con creatinina > 2mg/dl [24]. La finalidad de la profilaxis es prevenir la mortalidad y la morbilidad elevadas asociadas a CI [3,11,21,23]. Es importante recordar que al menos el 50% de las candidemias se diagnostican en los enfermos críticos.

Los enfermos que se benefician de la profilaxis están asintomáticos clínicamente y no existen en ellos datos microbiológicos que indiquen que existe infección. La incidencia general de CI en los enfermos de UCI se sitúa en torno al 2% [20]. Sin embargo no todos los enfermos críticos tienen el mismo riesgo de CI: se trata de buscar subgrupos de alto riesgo donde la incidencia de CI se sitúa en torno, o por encima del 10% [20]. Esto se consigue estratificando a los enfermos según diversas estrategias [14], buscando subgrupos de riesgo elevado [15]. La clave consiste en la selección de los enfermos, ya que la profilaxis tiene inconvenientes y es controvertida debido básicamente a: 1) toxicidad/interacciones, 2) coste, 3) relación riesgo/beneficio y 4) selección posible de cepas resistentes.

En la tabla 1 se encuentran recogidos los tres estudios de profilaxis más importantes [8,9,16]. En los tres estudios fue estudiado el fluconazol como agente profiláctico. El estudio de Eggiman et al. [8] (ver Tabla 1) se basa en que los enfermos con perforaciones gastrointestinales se asocian con peritonitis candidiásica de forma significativa. En este estudio, a pesar del limitado número de enfermos incluidos (23 en el grupo tratado con fluconazol y 20 en el grupo placebo), sus resultados resultan concluyentes, por estar muy bien seleccionados los enfermos.

El estudio de Pelz et al. [16] (ver tabla 1) es también concluyente y demuestra que el tiempo de estancia en UCI es un importante factor de riesgo, pues hasta el día 14 no aparecieron diferencias significativas en la incidencia de CI, siendo la probabilidad de la misma 40%.

Finalmente, el estudio de Garbino et al. [9] en enfermos de alto riesgo con ventilación mecánica de al menos 48 h resulta concluyente porque reduce la incidencia de *Candida*, especialmente la candidemia, aunque no hubo diferencia en la mortalidad. La estrategia seguida en este estudio fue incluir enfermos en que se esperase una estancia superior a cuatro días en UCI y más de 48 h de ventilación mecánica.

Todos estos estudios demuestran que la profilaxis con fluconazol es eficaz en reducir la incidencia de CI, siempre que la inclusión de enfermos utilice criterios muy estrictos. Estos estudios son todos unicéntricos y necesitan hacerse a gran escala en estudios multicéntricos. En los hospitales en que dominen las especies no-*Candida albicans* por presión ecológica del fluconazol, habrá en el futuro que elegir antifúngicos con un espectro más amplio.

Profilaxis de CI en receptores de trasplantes de órgano sólido

En los enfermos trasplantados de hígado dos o más factores de riesgo como son los listados en la tabla 2, son considerados de tener un riesgo alto de candidiasis [23], pudiendo ser tratados con anfotericina B, anfotericina liposómica y fluconazol [15]. El estudio más amplio y convincente es el de Winston et al. [24] en el que la reducción de CI bajaba del 23% al 6%.

En los receptores de páncreas el riesgo de CI es menor que en los receptores de hígado, aunque actualmente se necesitan estudios prospectivos controlados que determinen el beneficio de la profilaxis. En los enfermos receptores de trasplante de intestino delgado, aunque hay pocos datos, parece existir necesidad potencial de profilaxis [15].

Tratamiento empírico de CI

El tratamiento empírico consiste en el tratamiento antifúngico a enfermos críticos con signos y síntomas de micosis sistémica (CI), sin que exista confirmación microbiológica, histológica ni serológica [23]. Es importante señalar que los estudios de tratamiento empírico no se diseñan para prevenir la enfermedad (no se puede prevenir una enfermedad que el clínico ya sospecha que se ha adquirido). Cuando se disponga de mejores pruebas diagnósticas de CI, no será necesario el tratamiento empírico. En el contexto de UCI, se dará tratamiento empírico a un enfermo con fiebre que no remite con antibióticos, y con niveles altos o ascendentes de PCR (proteína C reactiva).

Tratamiento precoz (anticipado)

El tratamiento precoz se puede definir como la administración de antifúngicos a enfermos ya infectados (existe evidencia de infección fúngica con técnicas microbiológicas indirectas: "marcadores fúngicos") pero sin que existan signos y/o síntomas clínicos de infección, con la finalidad de prevenir el desarrollo de enfermedad sintomática. El tratamiento precoz o adelantado, también ha sido denominado como profilaxis secundaria [17]. El tratamiento adelantado se basa en la utilización de nuevas téc-

Tabla 1. Estudios prospectivos randomizados, doble ciego controlados con placebo de profilaxis antiinfecciosa.

Referencia	Nº pacientes	Estrategia criterios inclusión	Incidencia CI (%)	Resultado
Eggiman et al. [8]	43	Perforación GI* recurrente	Placebo 35 Fluconazol 4	Significativo
Pelz et al. [16]	260	≥3 días estancia prevista en UCI	Placebo 15.3 Fluconazol 8.5	Significativo
Garbino et al. [9]	204	≥4 días estancia prevista en UCI Ventilación mecánica ≥48 horas	Placebo 16 Fluconazol 5.8	Significativo

*GI: gastrointestinal

Tabla 2. Factores de riesgo de CI en receptores de trasplante hepático.

- Retrasplante
- Creatinina >2 mg/dl
- Coledocoyunostomia
- Uso intraoperatorio \geq 40 unidades de sangre
- Colonización por *Candida* spp. detectada \leq 2 días antes y tres días después del trasplante

nicas independientes de cultivo [10]. Lo más ventajoso sería que estos marcadores fúngicos de infección fuesen utilizados de forma seriada, prospectiva, en los enfermos críticos que fuesen estratificados con mayor riesgo de padecer CI y durante todo el tiempo que persista el riesgo, utilizándose distintas estrategias de estratificación [1,14].

Tratamiento dirigido

Cuando existe confirmación microbiológica, histológica o clínica de CI se establece el tratamiento dirigido [15]. El mayor escollo es que en este caso se suele instaurar el tratamiento de forma tardía y esto tiene consecuencias pronósticas negativas.

Perspectivas futuras de manejo terapéutico en el enfermo crítico con CI: algunas consideraciones

- Es de desear que en un futuro inmediato cambien las distintas modalidades de tratamiento de CI en enfermos críticos y receptores de trasplantes de órgano sólido mediante **estudios prospectivos multicéntricos de estratificación de riesgo**.
- La finalidad de definir las poblaciones de **alto riesgo** permitirá seleccionar aquellas en que la incidencia de CI se situará por encima del 10%. Esto permitirá racionalizar la profilaxis y el tratamiento empírico de CI.
- El diagnóstico de IFI (infección fúngica invasora) con nuevas técnicas microbiológicas independientes del cultivo, es un área en desarrollo inicial en los enfermos de UCI, y si permitiesen establecer un diagnóstico específico y adelantado de CI ¿harían que se utilice el tratamiento precoz (anticipado) en lugar de la profilaxis y del tratamiento empírico?
- ¿Permitirán estas pruebas establecer el pronóstico de CI y la monitorización del tratamiento antifúngico? ¿Serán coste-efectivas?

- Al haber un cambio en el manejo terapéutico, ¿habrá impacto en la morbimortalidad de CI?
- ¿Las nuevas técnicas microbiológicas proporcionarán al intensivista confianza diagnóstica que conduzca a la no utilización de tratamiento profiláctico y empírico, evitando así posibles interacciones, toxicidad y selección de cepas de *Candida* resistentes por presión ambiental?
- Un punto importante a tener en cuenta es que la validación de las pruebas indirectas microbiológicas deberá hacerse de forma prospectiva y durante todo el tiempo que dure el riesgo en enfermos estratificados con una incidencia igual o preferentemente superior al 10%, con lo que el valor predictivo positivo de éstas será elevado. La validación deberá fundamentarse en estudios amplios multicéntricos.
- En el futuro las distintas pruebas diagnósticas de CI (detección de antígenos, metabolitos, anticuerpos y ADN de *Candida* por PCR con procedimientos homogéneos) tendrán que ser validados con criterios uniformes y estrictos de consenso internacional y aplicables a los enfermos críticos de alto riesgo y receptores de órganos sólidos ya que los criterios existentes actualmente [1] no pueden ser aplicados a estas poblaciones y deben por consiguiente ser reconsideradas [5].

El autor (A. del Palacio) tiene financiación de los proyectos de la Fundación Mutua Médica Madrileña y del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III (PI040776).

Bibliografía

1. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infection in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
2. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1994; 20: 522-528.
3. Calandra T, Marchetti O. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients undergoing surgery. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S193-S194.
4. De Waele JJ, Vogalaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 208-213.
5. De Pauw BE, Patterson TF. Should consensus guidelines specific criteria for the diagnosis of invasive fungal infection be changed? *Clin Infect Dis* 2005; 41: S377-S380.
6. 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: 725-757.
7. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, Ghannoum MA, Glauser M, Herbrecht R, Kauffman CA, Kohno S, Martino P, Meunier F, Mori T, Pfaller MA, Rex JH, Rogers TR, Rubin RH, Solomkin J, Viscoli C, Walsh TJ, White M. International Conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 43-59.
8. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1066-1072.
9. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high risk, critically ill patients: a randomized double-blind, placebo controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1708-1717.
10. Jones BL, Mc Lintock LA. Impact of diagnostic markers on early antifungal therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 521-526.
11. Lipsett PA. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients in surgical intensive care units: concepts and considerations. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S193-S199.
12. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, Wagener MM, Yu VL. Therapeutic approaches in patients with candidemia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2429-2435.
13. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martinez-Gonzalez J, Leon-Regidor MA, Ibanez-Lucia P, Torres-Rodriguez JM. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Int Care Med* 1997; 23: 23-30.
14. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:739-744.
15. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-189.
16. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, Lipsett PA. Double-blind placebo controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233: 542-548.
17. Powers JH. Issues in clinical trials of prophylaxis of fungal infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S211-S217.
18. Quindós G, Moragues MD, Pontón J. Is there a role for antibody testing in the diagnosis of invasive candidiasis? *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 10-14.
19. Slotman GJ, Bourchard KW. Ketoconazole prevents *Candida* sepsis in critically ill surgical patients. *Arch Surg* 1987; 122: 147-151.
20. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1191-1200.
21. Rex JH, Wingard JR, Wenzel R. The design of clinical trials that evaluate antifungal prophylaxis and combination therapy. Introduction and overview. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S165-S169.
22. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
23. Singh N. Antifungal prophylaxis in solid organ transplant recipients: considerations for clinical trial design. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S200-S206.
24. Winston DJ, Pakrasi A, Bussuttil RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 729-737.