



# Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



## Caso clínico

### Peritonitis candidiásica en un paciente hemodinámicamente estable. Tratamiento antifúngico de elección... ¿fluconazol?

Emilio Maseda\* y Fernando Gilsanz

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 27 de octubre de 2011

Aceptado el 6 de diciembre de 2011

##### Palabras clave:

Peritonitis

*Candida*

Antifúngicos

Anidulafungina

#### RESUMEN

**Antecedentes:** La peritonitis por *Candida* en los pacientes posquirúrgicos es un predictor independiente de mortalidad. Posiblemente se debería iniciar un tratamiento antifúngico empírico temprano en estos pacientes, ya que según los resultados de estudios realizados en pacientes con candidemia el tratamiento antifúngico temprano tiene un impacto en el pronóstico. El tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica en pacientes que presentan inestabilidad hemodinámica son las candidinas, pero no establecen recomendaciones explícitas para los pacientes con disfunción de otros órganos o lactato plasmático elevado.

**Caso clínico:** Se presenta un caso de tratamiento de rescate con anidulafungina en un paciente con candidemia y peritonitis postoperatoria por *Candida glabrata*, hemodinámicamente estable, pero con disfunción renal aguda y lactato plasmático elevado. Se discuten las recomendaciones del tratamiento antifúngico establecidas por las guías de práctica clínica.

**Conclusiones:** Una conclusión a extraer de este caso clínico es que se debe equiparar la inestabilidad hemodinámica como marcador de sepsis grave a la disfunción de cualquier otro órgano o a una concentración de lactato plasmático  $\geq 2,5$  mmol/l como recomendación para el tratamiento antifúngico con candidinas. Como conclusión final hay que resaltar que la anidulafungina se mostró eficaz en un paciente clínicamente complejo con candidemia y peritonitis candidiásica, incluso siendo utilizada con retraso como tratamiento de rescate.

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

### ***Candida* peritonitis in a haemodynamically stable patient. First choice of antifungal treatment ... fluconazole?**

#### ABSTRACT

**Background:** *Candida* peritonitis in postoperative patients is an independent predictor of mortality. Empirical early antifungal therapy should be started in these patients, since according to the results of studies in patients with candidemia, this has an impact on the prognosis. The treatment recommended by clinical practice guidelines in patients with haemodynamic instability are candidins, but they do not make explicit recommendations for patients with dysfunction of other organs, or high lactate levels.

**Case report:** A case of rescue treatment with anidulafungin in a patient with candidemia and *Candida glabrata* peritonitis postoperative haemodynamically stable, but with an acute renal failure and elevated plasma lactate, is reported. We discuss the antifungal treatment recommendations established by clinical practice guidelines.

**Conclusions:** One conclusion based on this case is that the haemodynamic instability as a marker of severe sepsis must be equated with dysfunction of any organ and/or a plasma lactate level  $\geq 2.5$  mmol/l in order to advocate candidins as an antifungal treatment. In addition, it should be emphasised that anidulafungin was effective in a clinically difficult patient with candidemia and *Candida* peritonitis, even when used as late rescue antifungal treatment.

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

##### Keywords:

Peritonitis

*Candida*

Antifungal agents

Anidulafungin

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilio.maseda@gmail.com (E. Maseda).

Únicamente el 5-15% de los pacientes está colonizado por especies de *Candida* en el momento de ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI), pero esta proporción se incrementa con el tiempo hasta un 50-80%, como resultado de la exposición prolongada a diferentes factores de riesgo, como la cirugía mayor, la nutrición parenteral, la diálisis y los antibióticos<sup>5,6,17,18</sup>. Solamente un 5-30% de los pacientes colonizados desarrollarán una candidiasis invasiva. Predominan dos tipos principales de infecciones por *Candida*: a) la candidemia, que se produce generalmente después de varios días o semanas de estancia en la UCI, y b) la peritonitis candidiásica, que se produce tras una cirugía abdominal complicada.

En los pacientes críticos con peritonitis secundaria o terciaria, el significado del aislamiento de *Candida* en el peritoneo ha suscitado cierta controversia<sup>16</sup>, debido al hecho de que hay algunos aspectos que no han sido aclarados. En este sentido, el aislamiento de *Candida* tras la perforación del tracto gastrointestinal (GI) superior se considera con frecuencia como clínicamente relevante debido a la elevada mortalidad asociada. Sin embargo, esto puede deberse a la dificultad para controlar de forma adecuada el foco infeccioso en el tracto GI superior, en contraste con la perforación del tracto GI inferior, donde la exteriorización del intestino es una opción terapéutica<sup>9</sup>. Otro aspecto que queda por dilucidar es el tiempo que debe transcurrir entre la perforación y el control del foco para que se establezca un proceso infeccioso intraabdominal por *Candida*. Mientras que para la peritonitis bacteriana se considera que al menos tienen que transcurrir entre 12 y 24 horas, en el caso de la peritonitis candidiásica no hay datos disponibles al respecto. Por último, la mayoría de los estudios no diferencian entre pacientes con peritonitis secundaria y terciaria. En la peritonitis terciaria, con frecuencia aislamos *Candida*, pero su relevancia ha sido muy cuestionada<sup>19</sup>. La creación de fistulas, las cuales con frecuencia contaminan el peritoneo en algún grado, y el uso de técnicas abdominales abiertas hacen incluso más difícil discernir entre colonización e infección.

La comorbilidad de los pacientes parece condicionar en parte el impacto de la peritonitis candidiásica. Así, con la excepción de los pacientes inmunodeprimidos, la peritonitis candidiásica adquirida en la comunidad parece tener una relativa importancia, con una mortalidad similar a la de los pacientes en los que no hay crecimiento de *Candida* en el cultivo microbiológico (el 19 frente al 24%, respectivamente)<sup>12</sup>.

### Caso clínico

Mujer de 65 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, diagnosticada de un carcinoma de cabeza de páncreas. Se realizó una duodenopancreatometomía cefálica con técnica de Whipple. En el postoperatorio inmediato presentó una dehiscencia parcial de una de las anastomosis, y por uno de los drenajes mostró un contenido de aspecto biliar de poca cantidad. Se decidió realizar un tratamiento conservador con tratamiento antibiótico (amoxicilina-ácido clavulánico 2 g/8 h por vía intravenosa [i.v.]), y nutrición parenteral a través de una vía central, puesto que el paciente se encontraba clínicamente estable.

Al noveno día, la paciente empezó a presentar fiebre de 38-38,5 °C, con un deterioro progresivo del estado general, aunque permaneció hemodinámicamente estable. El lactato en plasma era de 3 mmol/l. Refería dolor abdominal difuso con sensibilidad a la palpación. Aparecieron signos de disfunción renal aguda con tendencia a oliguria (nivel RIFLE F). Los resultados de laboratorio mostraron leucocitosis (14.000/μl) y valores elevados de los biomarcadores de infección (procalcitonina 6 ng/ml; proteína C reactiva 240 mg/l). Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro (tigeciclina 100 mg el primer día y posteriormente 50 mg/12 h i.v., y piperazilina-tazobactam 4 g/8 h i.v.). Una tomografía computarizada (TC) abdominal confirmó la presencia de líquido libre y colecciones entre las asas intestinales. Se decidió realizar una laparotomía exploradora de urgencia, donde

se apreció una fistula anastomótica y abundante líquido peritoneal purulento, que se envió al laboratorio para su cultivo microbiológico. Se tomaron muestras de sangre para hemocultivos. Se limpió la cavidad abdominal con abundante suero fisiológico y se realizó una yeyunostomía. A juicio del equipo quirúrgico, el control del foco infeccioso fue adecuado.

A las 48 h de la reintervención quirúrgica urgente, la situación clínica no mejoró, persistió la fiebre con temperatura de 38,9 °C, leucocitosis de 16.500/μl, procalcitonina de 7 ng/ml, proteína C reactiva de 250 mg/l, y un lactato plasmático de 3,1 mmol/l. Hemodinámicamente se mantuvo estable sin precisar apoyo inotrópico. La paciente continuaba oligúrica a pesar del tratamiento diurético, con creatinina de 3,4 mg/dl y urea de 160 mg/dl. Se inició una técnica de depuración extrarrenal (TCDE) mediante hemofiltración venovenosa continua (HFVVC). Se mantuvo la ventilación mecánica con una presión positiva al final de la espiración de 7 cm H<sub>2</sub>O, y FiO<sub>2</sub> 50%. La radiografía de tórax no mostraba alteraciones parenquimatosas significativas. Se decidió ampliar la cobertura antiinfecciosa, debido a la persistencia de sepsis grave, con fluconazol, ajustada la dosis para mantener niveles adecuados durante la HFVVC, con 800 mg i.v. el primer día y 600 mg/12 h i.v. de mantenimiento, puesto que la paciente se encontraba hemodinámicamente estable. A los 4 días de la reintervención quirúrgica, en los hemocultivos y en el cultivo del líquido peritoneal intraoperatorio se aisló una cepa de *Candida glabrata* resistente a fluconazol, resistencia detectada mediante el sistema Sensititre Yeast One. También se identificaron en el cultivo del líquido peritoneal *Escherichia coli* productora de betalactamasa de espectro extendido y *Bacteroides fragilis*. Estos resultados confirmaron que tigeciclina era un tratamiento apropiado, pero no así el fluconazol. Se modificó el tratamiento antifúngico y se inició un tratamiento con anidulafungina según la pauta habitual, 200 mg el primer día y dosis de mantenimiento 100 mg/día. Tras 7 días de tratamiento con tigeciclina y piperacilina-tazobactam y tras 14 días con anidulafungina, se interrumpió el tratamiento antiinfeccioso. Los hemocultivos de control en los días 7 y 14 fueron negativos. Siete días después de la reintervención quirúrgica, la paciente había mejorado: había desaparecido la fiebre, el lactato plasmático se había normalizado y los biomarcadores de infección habían disminuido. La función renal se normalizó progresivamente, permitiendo la retirada de la HFVVC. La paciente pudo ser dada de alta de la UCI en el día 27 postintervención inicial (tabla 1).

### Discusión

La peritonitis candidiásica en los pacientes críticos quirúrgicos conlleva muy mal pronóstico. Se han publicado series con una mortalidad entre el 52 y el 75%<sup>3,13</sup>. En el estudio realizado por Montravers et al<sup>12</sup>, se comparó a 91 pacientes en los cuales se aisló *Candida* en la cavidad peritoneal, con 168 pacientes control que presentaban peritonitis bacteriana sin aislamiento de *Candida* en el cultivo microbiológico del líquido abdominal. En los pacientes con peritonitis nosocomial, la mortalidad fue significativamente más elevada que en los pacientes con peritonitis candidiásica (el 48 frente al 28%; p < 0,05). Además, la peritonitis candidiásica fue un predictor independiente de mortalidad. Los estudios realizados en pacientes con candidemia han demostrado que un retraso en el inicio del tratamiento antifúngico tiene un impacto negativo en la mortalidad; de la misma manera, parece razonable iniciar un tratamiento antifúngico temprano frente a *Candida* en los pacientes con peritonitis secundaria nosocomial<sup>14</sup>. De hecho, en las recomendaciones elaboradas por un grupo de expertos pertenecientes a diferentes sociedades científicas españolas sobre el tratamiento empírico de la infección intraabdominal, se aconseja la utilización de antifúngicos como tratamiento empírico temprano en los pacientes con infección intraabdominal nosocomial<sup>8</sup>.

Por otra parte, este caso clínico es el de una paciente con riesgo alto de candidiasis invasiva que presenta varios factores de riesgo:

**Tabla 1.** Evolución cronológica del tratamiento antibiótico y parámetros biológicos

	Día postintervención						
	1	9*	11	13	16	19	Al alta
Creatininemia (mg/dl)	1,2	2,5	3,4	1,7	1,6	1,2	1,2
Uremia (mg/dl)	52	112	160	145	110	85	65
Temperatura (°C)	36,8	38,5	38,9	37,2	37	36,8	36,7
Proteína C reactiva (mg/l)	85,3	240	250	155	125,6	96,4	85,2
Procalcitonina (ng/ml)	0,5	6,1	6,8	2,2	1,2	0,7	0,5
Leucocitos (l/μl)	10.000	14.200	16.500	14.200	12.200	11.500	10.200
Lactato (mmol/l)	1,1	3	3,1	1,5	1,2	1	1,1
Tratamiento antibiótico	Amoxicilina/ ácido clavulánico	Tigeciclina/ Piperacilina/ tazobactam	Fluconazol		Anidulafungina		

\*Nueva intervención quirúrgica el día 9.

utilización de antibióticos, cirugía gastrointestinal, catéter venoso central, nutrición parenteral e insuficiencia renal con TCDE<sup>7</sup>. La utilización del *Candida score* nos hubiera indicado la conveniencia de iniciar el tratamiento antifúngico antes de que se produjese el deterioro clínico del paciente<sup>11</sup>. Una puntuación < 2,5 puede ayudar a seleccionar a los pacientes que no se beneficiarían de una administración temprana de un tratamiento antifúngico. En nuestro caso, la paciente presentaba un *Candida score* de 4 (cirugía abdominal: 1 punto; nutrición parenteral: 1 punto; sepsis grave: 2 puntos).

En nuestra paciente se inició un tratamiento empírico con fluconazol siguiendo la recomendaciones publicadas<sup>2</sup>; en los pacientes hemodinámicamente estables o sin exposición previa a azoles, el tratamiento recomendado es fluconazol. En los pacientes graves hemodinámicamente inestables o que han recibido tratamiento previo con azoles o están colonizados por especies resistentes a fluconazol (*Candida krusei* o *Candida glabrata*), el tratamiento antifúngico recomendado son las candinas. Asimismo, las directrices de la Infectious Diseases Society of America respaldan la elección de una candina para estas mismas indicaciones<sup>15</sup>. Como se ha visto por los resultados en el caso clínico que presentamos, la inestabilidad hemodinámica no puede ser el único criterio de elección de un tratamiento antifúngico de amplio espectro y con toxicidad mínima, como son las candinas. La presencia de disfunción orgánica grave o un lactato plasmático  $\geq 2,5$  mmol/l deberían considerarse, a nuestro juicio, criterios equivalentes a la inestabilidad hemodinámica y, por lo tanto, indicación de candinas<sup>2</sup>. Sin embargo, en este caso se dio prioridad a la situación hemodinámica sobre otros criterios, como la disfunción renal aguda y el nivel de lactato plasmático, a la hora de elegir el tratamiento antifúngico. Aún así, no creemos que el fluconazol fuese la mejor opción, ya que precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal aguda y en los pacientes que necesitan técnicas continuas de TCDE. El fluconazol es eliminado de la circulación sanguínea de forma muy eficaz por filtración, y son necesarias dosis muy elevadas para asegurarnos concentraciones sanguíneas adecuadas (500-600 mg/12 h i.v.)<sup>20</sup>. En este momento disponemos de antifúngicos, como la anidulafungina (que fue la opción de rescate en nuestro caso), con un mejor perfil de seguridad debido a su vía de eliminación, y que no precisa ajuste de la dosis de administración en pacientes con disfunción renal aguda, o en los pacientes sometidos a TCDE<sup>4,10</sup>. En un estudio farmacocinético de la anidulafungina realizado en 10 pacientes con HFVVC, Leitner et al<sup>10</sup> demostraron que dicho antifúngico no se elimina de la circulación sanguínea por filtración y, por lo tanto, no sería necesario ajustar la dosis recomendada habitualmente.

## Conclusiones

Este caso clínico pone de manifiesto que los pacientes con sepsis grave con disfunción de un órgano (SOFA > 2) o un lactato plasmático  $\geq 2,5$  mmol/l, deberían considerarse en las guías de práctica clínica equivalentes en gravedad a los pacientes hemodinámicamente inestables y, por lo tanto, se debe recomendar la utilización de candinas, dado su amplio espectro y mínimos efectos secundarios para este tipo de pacientes. En este sentido, las recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva recientemente publicadas por expertos españoles recogen este aspecto<sup>1</sup>. La anidulafungina, muestra un excelente perfil de seguridad en pacientes con disfunción renal, no precisa ajuste de dosis durante la HFVVC y, en nuestro caso, mostró su eficacia clínica en la candidemia y peritonitis por *C. glabrata*, aun habiendo sido utilizada como tratamiento tardío de rescate.

## Conflicto de intereses

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

## Bibliografía

1. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Guidelines for the treatment of invasive candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:345-61.
2. Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Med.* 2007;33:1863-5.
3. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet.* 1989;2:1437-40.
4. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:461-70.
5. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med.* 2003;31:752-7.
6. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1066-72.
7. 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.
8. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Guidelines for the empirical antibiotic treatment of intra-abdominal infections. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2010;57:41-60.
9. Holzheimer RG, Dralle H. Paradigm change in 30 years peritonitis treatment - a review on source control. *Eur J Med Res.* 2001;6:161-8.

10. Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jäger W, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:880-4.
11. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al; EPCAN Study Group. A bedside scoring system (*Candida score*) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006;34:730-7.
12. 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.
13. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 1996;23:486-94.
14. 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.
15. 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.
16. Rex JH. *Candida* in the peritoneum: passenger or pathogen? *Crit Care Med.* 2006;34:902-3.
17. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1119-24.
18. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE; NORGAS Group and the Norwegian Yeast Study Group. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med.* 2002;30:541-7.
19. Weiss G, Meyer F, Lippert H. Infectiological diagnostic problems in tertiary peritonitis. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:473-82.
20. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, Kameue T, Ishitani T, Hirano T, et al. Pharmacokinetics and the most suitable dosing regimen of fluconazole in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med.* 2003;29:1844-8.