

CANDIDEMIA Y CANDIDIASIS DISEMINADA EN PACIENTES NO NEUTROPÉNICOS (PNN)

Autor: Carmen Blanco. Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Son Dureta.

Revisores: Melchor Riera. Unidad de Infecciosas Hospital Son Dureta.

Nuria Borrell. Servicio de Microbiología Hospital Son Dureta.

Fecha realización: 20/05/2009. Tiempo de vigencia 4 años.

Aprobado por la Comisión de Infección Hospitalaria y Política de Antibióticos Mayo 2009

INTRODUCCIÓN

Una de las principales dificultades para establecer que estamos ante una infección clínica por *Candida spp* es que forma parte de la microbiótica endógena humana, por lo que es frecuente su identificación en cultivos de muestras consideradas no significativas. La presencia de *Candida spp* en una muestra microbiológica obliga por tanto a distinguir entre colonización e infección:

- **Colonización:** Presencia de una o más cepas de *Candida spp* en una o más muestras no estériles (exudados de heridas o mucosas, orina, heces, líquido gástrico, aspirado bronquial, drenajes, catéteres), con o sin signos de infección diseminada.
- **Infección:** Presencia de una o más cepas de *Candida spp* en una o más muestras significativas (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido pericárdico, líquido peritoneal, líquido articular, biopsias de tejidos, pus o exudado de cavidades o abscesos) que deben obtenerse por un procedimiento estéril (biopsia, punción percutánea, intervención quirúrgica), con sospecha clínica o radiológica de infección.

Las infecciones por *Candida spp*. pueden causar un gran número de entidades clínicas con manifestaciones variadas, que dependen del lugar de la infección y del tipo de paciente: candidiasis superficiales, que engloban las infecciones de la piel, uñas, mucosa orofaríngea y mucosa vaginal; candidiasis profundas, que engloban las infecciones que afectan a órganos, mucosa gastrointestinal y torrente sanguíneo. Las infecciones profundas afectan a pacientes con un alto grado de inmunosupresión o con otros factores desencadenantes que favorecen la colonización y posterior infección como ocurre en los pacientes críticos en las unidades de cuidados intensivos, y engloban tres entidades:

- **Candidemia:** presencia de *Candida spp* en el torrente sanguíneo.
- **Candidiasis sistémica:** infección de uno o más órganos que puede producirse por vía hematógena, o por alteraciones locales de la anatomía o cuerpos extraños que permiten la entrada del hongo.
- **Candidiasis diseminada:** candidiasis sistémica con afectación de dos o más órganos sin relación de contigüidad, produciéndose la extensión vía hematógena.

DIAGNÓSTICO

Los criterios de la EORTC para el diagnóstico de infecciones fúngicas, no son aplicables a PNN, por lo que el diagnóstico se establece en base a: 1) sospecha clínica, 2) factores de riesgo, 3) estudios microbiológicos.

Las *pruebas de laboratorio* tienen poco valor predictivo, aunque nos ayudan a determinar la presencia de criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y estratificar la gravedad del paciente. Las *pruebas de imagen* tienen también poco valor predictivo, aunque pueden ser útiles en el contexto de candidiasis diseminadas. El *estudio histopatológico* de muestras estériles puede contribuir al diagnóstico.

1) Sospecha clínica:

- ***La persistencia de criterios de SRIS en un paciente no neutropénico que está recibiendo antibioterapia de amplio espectro con cultivos bacterianos negativos ha de hacernos sospechar la posibilidad de una candidiasis profunda***, y por tanto iniciar las exploraciones y pruebas complementarias pertinentes.
- No existen signos ni síntomas clínicos específicos de infección candidiásica profunda. Se recomienda realizar las siguientes exploraciones en aquellos pacientes con sospecha de infección por *Candida*:
 - *Exploración clínica general* que nos oriente hacia un foco posible de infección, y/o nos permita estratificar la gravedad del paciente.
 - *Buscar lesiones cutáneas y/o en mucosas* que sugieran infección candidiásica superficial y/o colonización, pudiendo orientar sobre la presencia de una infección profunda.
 - *Examen del fondo de ojo* para buscar la presencia de endoftalmitis, la cual debe considerarse como un signo de infección diseminada por levaduras (en el 10-20% de las candidemias se produce siembra ocular). Actualmente no parece indicado realizar de forma rutinaria si no hay hemocultivos positivos, aunque tengan factores de riesgo.
- La estratificación de la gravedad se realiza en base a la presencia o ausencia de criterios de Sepsis, Sepsis Grave y Shock Séptico.

2) Factores de riesgo:

La presencia o no factores de riesgo nos reforzará la sospecha clínica y la decisión de iniciar tratamiento antifúngico empírico en pacientes no neutropénicos. Los factores de riesgo más significativos se dividen en 4 apartados: 1) colonización previa por *Candida spp.*, 2) gravedad de la enfermedad de base, 3) uso de antibióticos de amplio espectro, 4) factores asociados a la asistencia del paciente.

<i>Colonización por Candida spp.</i>	<i>Antibióticos de amplio espectro</i>
<i>Estancia prolongada en UCI (> 3 días)</i>	<i>Catéteres venosos centrales</i>
<i>Gravedad de la enfermedad</i>	<i>Ventilación mecánica</i>
<i>Perforación gastrointestinal o cirugía (> riesgo tracto superior)</i>	<i>Hemodiálisis</i>
<i>Pancreatitis</i>	<i>Transfusiones múltiples</i>
<i>Diabetes</i>	<i>Nutrición parenteral total</i>
	<i>Esteroides / otros inmunosupresores</i>

3) Estudios microbiológicos:

Los estudios microbiológicos recomendados ante la sospecha de candidemia y/o candidiasis diseminada, son:

- Cultivos:
 - *Hemocultivos.*
 - Cultivo de *muestras estériles* representativas del posible foco de infección (si lo hubiera).
 - Cultivo de *muestras no estériles* (exudados de heridas o mucosas, aspirado bronquial, orina, ó líquido gástrico, drenajes) para conocer si el paciente está colonizado: la colonización se ha identificado como un factor de riesgo asociado significativamente con la candidemia y candidiasis diseminada (60-80% de los pacientes con candidemia han estado previamente o de forma concomitante colonizados por la misma especie de candida).
 - Especificar que se solicita *búsqueda de hongos*, para el procesamiento adecuado de las muestras por microbiología (los hongos tienen un crecimiento más lento que las bacterias y a veces precisan medios de cultivo selectivos), y realizar pruebas de sensibilidad si procede.

- No disponemos en nuestro hospital de pruebas inmunológicas ni PCR para *Candida spp.*

En base a estos apartados, se han elaborado varios scores para determinar el riesgo de candidemia y/o candidiasis diseminada que puedan ayudar al clínico a realizar un tratamiento empírico precoz, aunque ninguno de ellos está claramente recomendado en la literatura → (*Sevilla score. Medicina Intensiva supl 2005; 3 / Candida score. Crit Care Med 2006;34:730-737 / Ostrosky-Zeichner. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:271-276*) →(Ver Anexo 1)

MICROORGANISMOS CAUSALES Y SENSIBILIDAD A ANTIFÚNGICOS

C. albicans sigue siendo la especie más frecuente, aunque se observa un descenso de la incidencia desde el 90% en los años 70 al 60% en la actualidad, con aumento de otras especies: *C. glabrata* (posiblemente por el uso de fluconazol como tratamiento profiláctico), *C. parapsilosis* (relacionándose con utilización de catéteres iv y NTP), y *C. tropicalis* y *krusei*.

- M. A. Pfaller and D. J. Diekema. Role of Sentinel Surveillance of Candidemia: Trends in Species Distribution and Antifungal Susceptibility. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40(10): 3551–3557.

Distribución de especies de Candida en candidemias

TABLE 2. *Candida* species distribution as reported by sentinel and population-based candidemia surveillance programs

Surveillance program ^a	Years	Reference(s)	No. of isolates reported	% of total					
				<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>Candida</i> spp.
CDC	1992–1993	21	837	52	12	21	10	4	1
NEMIS	1993–1995	48	79	56	15	15	10	0	4
SCOPE	1995–1998	12, 40	934	53	20	10	12	3	2
CDC	1998–2000	— ^b	944	45	24	13	12	2	4
EIEIO	1998–2001	11	254	58	20	7	11	2	2
SENTRY	1997–2000	46	2,047	54	16	15	10	2	3

^a CDC, Centers for Disease Control; NEMIS, National Epidemiology of Mycoses Study; SCOPE, Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance; EIEIO, Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms; NNIS, National Nosocomial Infection Surveillance System.

^b Hajjeh, 6th ASM Conf. *Candida* and Candidiasis; Lyon et al., 40th ICAAC.

- Peter G. Pappas, John H. Rex, Jack D. Sobel, Scott G. Filler, William E. Dismukes, Thomas J. Walsh, and John E. Edwards. Guidelines for Treatment of Candidiasis. IDSA GUIDELINES. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:161–89.

Sensibilidad in vitro de antifúngicos frente a especies de candida

<i>Candida</i> species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole ^d	Flucytosine	Amphotericin B	Candins ^a
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S (to I?)
<i>C. glabrata</i>	S-DD to R ^b	S-DD to R ^c	S to I ^d	S	S to I ^e	S
<i>C. krusei</i>	R	S-DD to R ^c	S to I ^d	I to R	S to I ^e	S
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S	S to R ^f	S

■ Microbiología Hospital Son Dureta

Candidemias en Hospital Son Dureta 2008

35pacientes con un aislamiento total de 84 cepas de *Candida*:

<i>C. albicans</i>	40,5 %
<i>C. glabrata</i>	30,9 %
<i>C. parapsilosis</i>	20,2 %
<i>C. tropicalis</i>	3,6 %
<i>C. Krusei</i>	2,4%
<i>Candida</i> sp.	2,4%

TRATAMIENTO

1) Evidencia científica:

Varios estudios han evaluado la eficacia y seguridad de los diferentes antifúngicos en el tratamiento de candidiasis profundas y varias guías clínicas establecen las recomendaciones para el tratamiento en pacientes no neutropénicos → (*Ver Anexo 2*)

2) Recomendaciones generales para la elección del tratamiento:

- Instaurar de forma precoz ante la sospecha clínica y la presencia de factores de riesgo, sin esperar a la confirmación microbiológica, y por vía intravenosa: “*Tratamiento Empírico*” (el tratamiento empírico adecuado y la precocidad del mismo reducen de forma significativa la mortalidad en pacientes con candidiasis profundas).
- Elección del fármaco en función de: gravedad del paciente (situación hemodinámica y fallos orgánicos), toxicidad relativa, posibles alteraciones en la depuración por presencia de disfunción orgánica, exposición previa a antifúngicos, resultados de cultivos positivos de colonización previos, y conocimientos sobre el uso del fármaco en la población de pacientes concreta.
- En pacientes graves (sepsis grave o shock séptico) se recomiendan fármacos fungicidas con cobertura de amplio espectro.
- Los azoles son en general seguros y bien tolerados aunque pueden tener múltiples interacciones (vía citocromo P-450). El *fluconazol* precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal. El *voriconazol* precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática, y no se recomienda su uso por vía intravenosa en pacientes con insuficiencia renal (acúmulo de excipiente).
- Dada la frecuencia de reacciones adversas y nefrotoxicidad asociada a la anfotericina B dexosicolato, se recomienda utilizar formulaciones lipídicas, con las que se reducen ambos tipos de eventos (particularmente con la *anfotericina liposomal*, que consigue además mayor biodisponibilidad en tejidos infectados con dosis menores que la anfotericina complejo lipídico) → (*Clin Infect Dis. 2000; 1: 1155-6 / Rev Iberoam Micol 2006; 23:39-49*).
- Las equinocandinas ofrecen la ventaja de menor frecuencia de reacciones adversas y nefrotoxicidad, aunque la caspofungina precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática (no en el caso de la anidulafungina, cuyo metabolismo está basado en la degradación química espontánea) → (*Pharmacology 2006;78:161-177*).
- No hay evidencia científica para recomendar tratamiento combinado.

3) Fármacos y dosificación iv:

1. AZOLES:

- FLUCONAZOL: 12 mg/Kg/d (máximo 800 mg/d) seguido de 400 mg/d (cuando se confirme cepa sensible).
- VORICONAZOL: 6 mg/Kg/12h (dosis de carga primer día) seguido de 3-4 mg/Kg/12h.*(Pocas ventajas respecto al fluconazol, se aconseja reservar como terapia secuencial en *C.krusei* o *glabrata* con sensibilidad demostrada)

2. ANFOTERICINAS:

- ANFOTERICINA LIPOSOMAL : 3 mg/Kg/d.

3. EQUINOCANDINAS:

- CASPOFUNGINA: 70 mg/d (dosis de carga primer día) seguido de 50 mg/d (dosis de mantenimiento).
- ANIDULAFUNGINA: 200 mg/d (dosis de carga primer día) seguido de 100 mg/d (dosis de mantenimiento).

4) Recomendaciones para tratamiento empírico basadas en la microbiología de nuestro hospital, evidencia científica y guías clínicas:

5) 4.1: Tratamiento empírico inicial candidemias confirmadas.

1. Retirar catéter central siempre que sea posible (*EVIDENCIA B-II*), y sobre todo si infección por *Candida parapsilosis* (*EVIDENCIA A-II*).
2. Paciente estable hemodinámicamente sin uso reciente de azoles y sin colonización/infección conocida por *Candida glabrata* o *krusei*: FLUCONAZOL.(AIII)
3. Paciente inestable hemodinámicamente ó estable hemodinámicamente con uso reciente de azoles y/o colonización/infección conocida por *Candida glabrata* o *krusei*: EQUINOCANDINAS O ANFOTERICINA LIPOSOMAL, siguiendo los siguientes supuestos.
 - *Pacientes inestables con colonización/infección conocida por Candida parapsilosis*: ANFOTERICINA LIPOSOMAL (por las elevadas CMI publicadas con equinocandinas. Añadir Ref).
 - *Función renal normal, no tratamiento con fármacos nefrotóxicos o insuficiencia renal en hemodiálisis*: ANFOTERICINA LIPOSOMAL (con o sin insuficiencia hepática).
 - *Insuficiencia renal no terminal o tratamiento con fármacos nefrotóxicos*: EQUINOCANDINAS → *sin insuficiencia hepática* CASPOFUNGINA, *con insuficiencia hepática* ANIDULAFUNGINA.

4. Duración del tratamiento:

- 2 semanas tras el último hemocultivo negativo, resolución de los síntomas y signos de infección, en ausencia de lesiones metastásicas.
- 4-6 semanas si endoftalmitis asociada y/o infección diseminada.

4.2 Desescalada terapéutica:

Realizar “*tratamiento dirigido*” y estrechar el espectro antifúngico, si es posible (*valorar si insuficiencia renal y/o fármacos nefrotóxicos, y/o insuficiencia hepática*), tras la confirmación microbiológica.

Desescalada terapéutica

C. albicans: FLUCONAZOL (A-II)

C. parapsilosis: FLUCONAZOL (B-III)

C. tropicalis: FLUCONAZOL (B-III)

C. glabrata: - EQUINOCANDINA (B-III)

Posibilidad de pasar a FLUCONAZOL o VORICONAZOL si sensibilidad confirmada (B-III)

C. krusei: VORICONAZOL (B-III)

4.3 Terapia secuencial:

Valorar la sustitución del tratamiento intravenoso por “*tratamiento oral*”, si la situación clínica del paciente se estabiliza, la especie de candida confirmada y/o sitio de infección son susceptibles a los antifúngicos de que disponemos en formulación oral, y el paciente puede tolerar vía oral.

- *Candida albicans* y otras cepas sensibles (*parapsilosis*, *tropicalis*...): FLUCONAZOL 400 mg/d v.o.
- Candidas resistentes a fluconazol o con sensibilidad dosis-dependiente (*Candida krusei*, *Candida glabrata*): VORICONAZOL 200 mg/12h v.o. (si sensibles).(BIII)

Seguimiento de la infección y respuesta al tratamiento:

1. Evolución clínica:

- Seguimiento de criterios de gravedad (sepsis/sepsis grave/shock séptico).
- Seguimiento de lesiones metastásicas previas o aparición de las mismas (indicativo de candidiasis diseminada).
- Examen oftalmológico rutinario cada 5-7 días para detectar el desarrollo de endoftalmitis (indicativo de candidiasis diseminada), mientras los hemocultivos sean positivos.
- Se recomienda realizar ecocardiograma en el momento del diagnóstico de candidemia y/o candidiasis diseminada para descartar la presencia de endocarditis, y seguimiento semanal mientras los hemocultivos persistan positivos.

2. Evolución microbiológica: realizar hemocultivos y cultivos de otras localizaciones representativas (en caso de candidiasis diseminada si posible) cada 5-7 días hasta su negativización.

6) Tratamiento anticipado en sospecha de candidiasis:

- Dirigida a prevenir el desarrollo de enfermedad sintomática en pacientes no neutropénicos con factores de riesgo y cultivos de colonización positivos, pero ausencia de criterios clínicos: “*Tratamiento Anticipado*” (la colonización se ha identificado como un factor de riesgo asociado significativamente con la candidemia y candidiasis diseminada, aunque no siempre supone infección).

- Esta indicación de tratamiento antifúngico es todavía motivo de controversia, ya que faltan datos convincentes que definan subgrupos de paciente apropiados para recibir tratamiento, y no se ha definido su utilidad, por lo que no se utiliza de forma rutinaria, y se recomienda utilizar únicamente en aquellos pacientes con:

(EVIDENCIA C-III, GUÍAS IDSA 2009)

1. *colonización por especies de candida (preferiblemente multifocales).*
2. *otros múltiples factores de riesgo.*
3. *ausencia de cualquier otra causa no corregida de fiebre.*

- Los fármacos a utilizar son:
 1. Pacientes sin uso reciente de azoles con colonización/infección conocida por *Candida albicans* u otras especies sensibles (*C.tropicalis*, *C.parapsilosis*...): FLUCONAZOL (por vía intravenosa y a la dosis de mantenimiento utilizada en el tratamiento de candidemias y/o candidiasis diseminadas).BIII
 2. Pacientes con uso reciente de azoles y/o colonización/infección conocida por *Candida glabrata* o *C.krusei*: EQUINOCANDINAS O ANFOTERICINA LIPOSOMAL (elección del fármaco según la presencia de fallos orgánicos, siguiendo los mismos criterios que en el tratamiento de candidemias y/o candidiasis diseminadas). BIII
- La duración del tratamiento no está clara, recomendado valorar la suspensión del mismo si no se confirma la presencia de candidemia y/o candidiasis diseminada, ó tras desaparición de la fiebre.

ANEXO 1: SCORES DE VALORACIÓN DEL RIESGO DE CANDIDEMIA-CANDIDIASIS DISEMINADA

Clasificación de Riesgo de Candidiasis Invasiva en Pacientes Ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos: SCORE SEVILLA

<input type="checkbox"/> Colonización por candida	(máximo 4 puntos)
• Tres o más localizaciones distintas	+3 puntos
• Menos de tres localizaciones	+2 puntos
• Ausencia de colonización	-1 punto
• Si tiene candiduria > 104 ufc/ml	+1 punto
<input type="checkbox"/> Factores dependientes del huesped *	(máximo 8 puntos)
• Días de estancia en UCI	
• ≥ 15 días	+1 punto
• 7-15 días	0
• < 7 días	-1 punto
• APACHE II al ingreso en UCI >15	+1 punto
• Nutrición parenteral	+1 punto
• Antibióticos de amplio espectro >7 días	+1 punto
• Cirugía mayor abdominal o pancreatitis	+1 punto
• Hemodiálisis o hemofiltración continua	+1 punto
• Corticoides > 500 mg los 15 días previos	+1 punto
• Multiinstrumentación (≥ 2: vías, catéteres, TOT)	+1 punto
<input type="checkbox"/> Estado clínico del paciente	(máximo 6 puntos)
• Asintomático	-1 punto
• Sepsis	+1 punto
• Sepsis grave	+4 puntos
• Shock séptico	+6 puntos
• Mejoría clínica al retirar un catéter vascular	-1 punto

* *En el momento de decidir terapia antifúngica*

RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

- ❑ Pacientes de riesgo elevado: > 12 puntos → TRATAMIENTO
- ❑ Pacientes de riesgo moderado: 8 – 12 puntos → DECIDIR DE FORMA INDIVIDUALIZADA
- ❑ Pacientes de bajo riesgo: < 8 puntos → NO TRATAMIENTO

ANEXO 1: SCORES DE VALORACIÓN DEL RIESGO DE CANDIDEMIA-CANDIDIASIS DISEMINADA

A bedside scoring system for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization: CANDIDA SCORE

VARIABLES	CÓDIGO
1. Cirugía	Ausente=0
	Presente=1
2. Nutrición parenteral total	Ausente=0
	Presente=1
3. Colonización multifocal por cándida	Ausente=0
	Presente=1
4. Sepsis grave	Ausente=0
	Presente=1

- ❑ CS= 1 X (cirugía) + 1 X (NTP) + 1 X (colonización multifocal) + 2 X (sepsis)
- ❑ CS > 2,5 = 7,75 veces más probabilidad de tener una candidiasis invasiva probada

ANEXO 2: EVIDENCIA CIENTÍFICA

- Rex JH, Bennet JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1325-30. → 206 pacientes randomizados 1:1 para recibir anfotericina B desoxicolato (0.5-0.6 mg/Kg/d iv) o fluconazol (400 mg/d administrado iv durante al menos 7 días, pudiendo después pasar a v.o). El tratamiento fué efectivo en el 79% de los pacientes del grupo de anfotericina y 70% de los pacientes del grupo fluconazol, sin mostrar diferencias significativas. La mortalidad fue similar en ambos grupos. La toxicidad fue menor con fluconazol (deterioro renal 37% en grupo anfotericina vs 2% en grupo fluconazol, $p < 0.001$).
- Phillips P, Shafran S, Garber G, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; **16**: 337-45. → 106 pacientes randomizados 1:1 para recibir anfotericina B desoxicolato (0.6 mg/Kg/d iv hasta dosis acumulada de 8 mg/Kg) o fluconazol (800 mgr iv el primer día seguido de 400 mg/d iv durante 4 semanas, pudiendo pasar a v.o. tras al menos 10 días de tratamiento). El tratamiento fue efectivo en el 62% de los pacientes que recibieron anfotericina y 57% de los pacientes que recibieron fluconazol, sin mostrar diferencias significativas. La mortalidad fue similar en ambos grupos. Los eventos adversos fueron frecuentes en ambos grupos, mostrando solo diferencias significativas en el deterioro de función renal, que fue menor con fluconazol (43% en el grupo de anfotericina vs 19% en el grupo de fluconazol, $p = 0.014$).
- John R. Wingard, Mary H. White, Elias Anaissie, John Raffalli, Jesse Goodman, Antonio Arrieta, and the L Amph/ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febril neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2000; **1**: 1155-63. → Primer estudio bien diseñado con el objetivo de comparar la toxicidad de 2 formulaciones lipídicas de anfotericina B. 244 pacientes neutropénicos que recibieron al menos 1 dosis de anfotericina B, a las dosis estandar recomendadas. Anfotericina B Liposomal presenta una menor incidencia de reacciones en relación con la infusión sin premedicación; con premedicación las diferencias entre ambas anfotericinas son menores, aunque en algunos casos aún significativas. En cuanto a la nefrotoxicidad (incremento del 100% en el valor de la creatinina, y un pico > 1.2 mg/dl), la incidencia fué mayor con anfotericina B complejo lipídico (42% frente a 14%, $p \leq 0.001$); en el 24% de los pacientes que recibieron anfotericina B complejo

lipídico, frente a 6% de los pacientes que recibieron la dosis máxima de anfotericina B liposomal, la creatinina fue > 2 mg/dl (p≤ 0.01). Un 32% de los pacientes que recibieron anfotericina B complejo lipídico precisaron interrumpir el tratamiento por toxicidad (fiebre, hipoxia, nefrotoxicidad), frente al 12% en el grupo de anfotericina B liposomal (p≤ 0.01).

- W. Bates, L. Su, D. T. Yu, G. M. Chertow, D. L. Seger, D. R. J. Gomes, E. J. Dasbach, and R. Platt. Mortality and Costs of Acute Renal Failure Associated with Amphotericin B Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:686–93. → De 707 pacientes que recibieron anfoterina B desoxicolato, 30% desarrollaron fracaso renal agudo (aumento de creatinina 50% respecto a la basal con un pico ≥ 2 mg/dl). Mortalidad 54% con FRA y 16% sin FRA, OR 6.6 (IC 95%, 4.5-9.7) ajustado por edad, sexo, creatinina basal, peso del diagnóstico al alta y tiempo de estancia hospitalaria antes del inicio del tratamiento.

- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2020-9. → 224 pacientes randomizados 1:1 para recibir caspofungina (dosis de carga 70 mg iv, dosis de mantenimiento 50 mg/d iv) o anfotericina B desoxicolato (0.6-0.7 mg/Kg/d iv en pacientes no neutropénicos, 0.7-1 mg/Kg/d iv en pacientes neutropénicos). En el 80% de los pacientes de cada grupo el diagnóstico era candidemia, y el 90% no tenían neutropenia. La eficacia fue del 61.7% en el grupo que recibió anfotericina y 73.4% en el grupo que recibió caspofungina, sin mostrar diferencias significativas. La mortalidad fue similar en ambos grupos. Las reacciones adversas y toxicidad renal fueron significativamente menores con caspofungina. Un 16.5% de los pacientes precisaron interrumpir el tratamiento por toxicidad en el grupo anfotericina, frente a un 2.8% en el grupo caspofungina (p=0.03).

- Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AML, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22: 651-5. → Estudio retrospectivo en 52 pacientes tratados con voriconazol como terapia de rescate en pacientes con candidiasis invasiva (refratariedad o reacciones adversas con el tratamiento previo). 58% de los pacientes no neutropénicos. Candidemia 37% y candidiasis diseminada 25%. La indicación de voriconazol fue la refratariedad a otros tratamientos en el 90% de los pacientes, y el 83% habían recibido azoles previamente. La dosis media de voriconazol empleada fue de 400 mg/d. El tratamiento con voriconazol fue efectivo en el 56% de los pacientes, 58% con exposición previa a azoles y 44% en el resto de pacientes. La efectividad por especies fue: c.albicans 44%, c.glabrata 38%, c.krusei 70%, c.tropicalis 67%, c.spp 100%.

- Recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico. *Medicina Intensiva supl* 2005;3(1).

- J Kullberg, JD Sobel, M Ruhnke, PG Pappas, C Viscoli, JH REx, JD Leary. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366 (9495): 1435-42. → 370 pacientes randomizados 2:1 para recibir voriconazol (6 mg/Kg/12h iv durante 24h seguido de 3 mg/Kg/12h iv) o anfotericina B desoxicolato seguido de fluconazol (anfotericina 0.7-1 mg/Kg/d iv, seguido por fluconazol iv/oral 400 mg/d tras 4-7 días de tratamiento con anfotericina). El 96% de los pacientes en cada

grupo tenían solo candidemia. La eficacia fue del 71.3% en el grupo que recibió anfotericina y 65.5% en el grupo que recibió voriconazol, mostrando la no inferioridad de voriconazol. La mortalidad fue similar en ambos grupos. La toxicidad renal y el total de reacciones adversas fueron significativamente menores en el grupo de voriconazol. Un 14% de los pacientes precisaron reducir o interrumpir el tratamiento en el grupo anfotericina, frente a un 4% en el grupo voriconazol ($p < 0.0004$).

- Annette C.Reboli, Coleman Rotsein, Peter G.Pappas, Stanley W.Chapman, Daniel H.Kett, Deepali Kumar, Robert Betts, Micehle Wible, Beth P.Goldstein, Jennifer Schranz, David S.Krause, and Thomas J.Walsh, for de Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82. → 245 pacientes randomizados 1:1 para recibir anidulafungina (200 mg iv el primer día, seguido de 100 mg/d iv) o fluconazol (800 mg iv el primer día, seguido de 400 mg/d iv); todos los pacientes podían recibir fluconazol oral (400 mg/d) tas 10 días de tratamiento iv, si el paciente toleraba v.o y a criterio del médico responsable. El 89% de los pacientes en cada grupo tenían solo candidemia y el 98% no tenían neutropenia. La eficacia fue del 75.6% en el grupo que recibió anidulafungina y 60.2% en el grupo que recibió fluconazol, mostrando la no inferioridad de anidulafungina. La mortalidad fue similar en ambos grupos. La frecuencia del total de eventos adversos relacionados con la medicación, fue similar en ambos grupos. Mayor porcentaje de pacientes con elevación de enzimas hepáticos con fluconazol frente anidulafungina (7.2% vs 1.5%, $p=0.03$). La discontinuación del tratamiento por eventos adversos fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron fluconazol ($p=0.02$

- Peter G. Pappas, John H. Rex, Jack D. Sobel, Scott G. Filler, William E. Dismukes, Thomas J. Walsh, and John E. Edwards. Guidelines for Treatment of Candidiasis. IDSA GUIDELINES. *Clinical Infectious Diseases* 2004);38:161–89.

- 2008 IDSA Treatment Guidelines for Candidiasis. *Infectious Diseases Association of America*. Pappas PG., et al. Clinical Practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48 (5): 503-535.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46.
- (2) Luis Ostrosky-Zeichner. New approaches to the risk of Candida in the intensive care unit. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2003;16:533–537.
- (3) M. A. Pfaller and D. J. Diekema. Role of Sentinel Surveillance of Candidemia: Trends in Species Distribution and Antifungal Susceptibility. *Journal Of Clinical Microbiology* 2002;40(10): 3551–3557.
- (4) Claudia Wagner, Wolfgang Graninger, Elisabeth Presterl, Christian Joukhadar. The Echinocandins: Comparison of Their Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Applications. *Pharmacology* 2006;78:161–177.
- (5) Mercedes Catalán, Juan Carlos Montejo. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 39-49.
- (6) W. Bates, L. Su, D. T. Yu, G. M. Chertow, D. L. Seger, D. R. J. Gomes, E. J. Dasbach, and R. Platt. Mortality and Costs of Acute Renal Failure Associated with Amphotericin B Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:686–93.
- (7) John R. Wingard, Mary H. White, Elias Anaissie, John Raffalli, Jesse Goodman, Antonio Arrieta, and the L Amph/ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2000; 1: 1155-63.
- (8) Rex JH, Bennet JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331: 1325-30.
- (9) Phillips P, Shafran S, Garber G, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 337-45.
- (10) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2020-9.
- (11) Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AML, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22: 651-5.
- (12) J Kullberg, JD Sobel, M Ruhnke, PG Pappas, C Viscoli, JH REX, JD Leary. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366 (9495): 1435-42.
- (13) Annette C.Reboli, Coleman Rotsein, Peter G.Pappas, Stanley W.Chapman, Daniel H.Kett, Deepali Kumar, Robert Betts, Micehle Wible, Beth P.Goldstein, Jennifer Schranz, David S.Krause, and Thomas J.Walsh, for de Anidulafungin

- Study Group. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
- (14) Brad J. Spellberg, Scott G. Filler, and John E. Edwards. Current Treatment Strategies for Disseminated Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42:244-251.
 - (15) Aimee K. Zaas. Equinocandins: a wealth of choice – how clinically different are they? *Current opinion in Infectious Diseases* 2008;21:426-432.
 - (16) Kevin W. Garey, Milind Rege, Manjunath P. Pai, Dana E. Mingo, Katie J. Suda, Robin S. Turpin, and David T. Bearden. Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A multi-Institutional Study. *Clinical Infectious Diseases* 2006;43:25-31.
 - (17) Management of candidiasis in the intensive care unit. Silke Schelenz. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 61, Suppl. 1, i31–i3.
 - (18) Peter G. Pappas, John H. Rex, Jack D. Sobel, Scott G. Filler, William E. Dismukes, Thomas J. Walsh, and John E. Edwards. Guidelines for Treatment of Candidiasis. IDSA GUIDELINES. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:161–89.
 - (19) Recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico. *Medicina Intensiva supl* 2005;3(1).
 - (20) Pappas PG., *et al.* Clinical Practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *C. Infect. Dis.* 2009; 48 (5): 503-535.