

Tratamiento profiláctico antifúngico en pacientes críticos y en alto riesgo

RESUMEN

Candida spp ocupa el cuarto lugar de patógenos aislados con más frecuencia en pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos, asociado con quemaduras, cirugía abdominal, trasplantes de órganos y médula ósea, entre otros. Es un comensal que habita en la luz intestinal y en las superficies mucocutáneas. La colonización con *Candida* spp precede y aumenta el riesgo de infecciones severas en pacientes en alto riesgo, la candidiasis invasiva es causa importante de complicaciones y muerte. Las opciones terapéuticas actuales incluyen: fluconazol, caspofungina, voriconazol y anfotericina B. Las equinocandinas se prescriben en el tratamiento de candidiasis invasiva, con adecuado perfil de seguridad y espectro contra otras especies de *Candida*, el retraso en el tratamiento puede ser mortal. Entre los factores de riesgo se ha identificado el uso de catéter venoso central, nutrición parenteral, tratamiento antibiótico, cirugía extensa, quemaduras, insuficiencia renal, ventilación mecánica, infección fúngica previa con *Candida* spp, ésta particularmente es importante, porque la probabilidad de infección por *Candida* en ausencia de colonizaciones previas es muy baja. Se revisó la bibliografía, se encontraron metanálisis y ensayos clínicos con distribución al azar, se encontró que el tratamiento profiláctico antifúngico reduce la incidencia de infecciones por *Candida*; las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomiendan al fluconazol con moderado a alto nivel de evidencia para la prevención de candidiasis invasiva selectivamente en pacientes en alto riesgo. La caspofungina puede ser eficaz y segura en la prevención de candidiasis intraabdominal en pacientes quirúrgicos en alto riesgo, disminuyendo la colonización por *Candida*; sin embargo, el fluconazol continúa siendo la primera elección en la administración preventiva de antifúngicos y uno de los primeros agentes para el tratamiento de la candidiasis invasiva.

Palabras clave: *Candida*, infección fúngica, tratamiento profiláctico, pacientes críticos.

Antifungal Prophylactic Treatment in Critically Ill and High Risk Patients

ABSTRACT

Candida spp is the fourth most frequent isolated pathogen in patients in intensive care units associated with burns, abdominal surgery, organ transplants and bone marrow among others. It is a commensal that inhabits the intestinal and mucocutaneous surfaces. Colonization with *Candida* spp precedes and increases the risk of severe infections in

Emmanuel Solís-Ayala¹
Ana del Carmen García-González¹
Berenice Vicente-Hernández¹
Federico Rodríguez-Weber²
Enrique Díaz-Greene³

¹ Residentes de Medicina Interna.

² Profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna.

³ Profesor titular de la residencia de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

Recibido: 21 de noviembre 2013

Aceptado: 18 de febrero 2014

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Solís-Ayala E, García-González AC, Vicente-Hernández B, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Tratamiento profiláctico antifúngico en pacientes críticos y en alto riesgo. Med Int Méx 2014;30:425-434.

patients at high risk, with invasive candidiasis a major cause of complications and death. Current treatment options include fluconazole, caspofungin, voriconazole and amphotericin B. The echinocandins have emerged as agents in the management of invasive candidiasis, with adequate safety profile and spectrum against other *Candida* species, the delay in treatment can be fatal. The risk factors are: the use of central venous catheters, total parenteral nutrition, antibiotic therapy, extensive surgery, burns, kidney failure, mechanical ventilation, previous fungal infection with *Candida* spp, this being particularly important since the probability of *Candida* infection in the absence of previous colonization is very low. This paper reviews the literature, among which were meta-analyses and randomized clinical trials that found that prophylactic antifungal therapy reduces the incidence of *Candida* infections, fluconazole being recommended by the Infectious Diseases Society of America guidelines, with a moderate to high level of evidence for selectively preventing invasive candidiasis in high-risk patients. The caspofungin may be effective and safe in preventing intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients, reducing *Candida* colonization; however, fluconazole remains the first choice in the preventive use of antifungals and one of the first agents for treatment of invasive candidiasis.

Key words: *Candida*, fungal infection, prophylactic treatment, critically ill patients.

ANTECEDENTES

Las especies de *Candida* son los patógenos fúngicos más comúnmente aislados de pacientes con quemaduras o traumatismo en unidades de cuidados intensivos, así como de pacientes sometidos a cirugía abdominal, trasplante de órganos o de médula ósea o con enfermedades hematológicas malignas. *Candida* spp es el cuarto patógeno aislado más frecuente.¹

Candida spp vive como comensal en la luz intestinal y superficies mucocutáneas; sin embargo, aún no se ha determinado claramente cómo se introduce en el torrente sanguíneo. La traslación a través de la barrera mucosa intestinal se ha observado en estudios experimentales con animales; sin embargo, se requiere una alteración en la mucosa intestinal. En pacientes críticos, la colonización con *Candida* spp pre-

cede y aumenta el riesgo de infecciones severas en pacientes en alto riesgo.²

La candidiasis invasiva es importante causa de complicaciones y muerte de pacientes hospitalizados. Las opciones actuales de tratamiento incluyen fluconazol, caspofungina, voriconazol y anfotericina B.

En la actualidad las equinocandinas son importantes agentes para el tratamiento de candidiasis invasiva. Si bien el fluconazol y las equinocandinas tienen adecuados perfiles de seguridad, se ha visto que la anidulafungina tiene adecuado espectro de actividad contra especies de *Candida*, además de ser eficaz en el tratamiento de candidiasis invasiva.³

Las infecciones invasivas por *Candida* se observan frecuentemente en pacientes críticos y

se asocian con mayor mortalidad y costos. La fuente de la candidemia se relaciona frecuentemente con el sistema gastrointestinal y las cirugías abdominales son un importante factor de riesgo; el diagnóstico depende de los cultivos. El tratamiento temprano es decisivo, porque su retraso aumenta la mortalidad.⁴

Epidemiología

En los últimos dos decenios, la incidencia de *Candida* en las unidades de cuidados intensivos ha crecido exponencialmente. Los aislamientos de *Candida* han aumentado y representa la cuarta causa más común de infecciones relacionadas con el catéter. Estudios observacionales prospectivos reportaron que la incidencia de fungemia en pacientes quirúrgicos en la unidad de cuidados intensivos es de 10 por cada 1,000 casos; estos pacientes están en alto riesgo de fungemia e infecciones por *Candida* debido a la severidad de sus enfermedades subyacentes, el daño de la integridad de la mucosa gastrointestinal, la frecuencia de los tratamientos antibióticos de amplio espectro y la nutrición parenteral. Varios estudios han reportado mortalidad de 25 a 50% entre los pacientes con candidemia atendidos en la unidad de cuidados intensivos.⁵

En estudios recientes de prevalencia puntual se registró una incidencia de candidemia de 6.9 por cada 1,000 pacientes de la unidad de cuidados intensivos y 7.5% de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos recibieron tratamiento antifúngico.^{5,6} La candidemia aumenta las tasas de mortalidad en 20 a 49%.⁷

Factores de riesgo

Datos de estudios retrospectivos han identificado los siguientes factores de riesgo mayores de infección sanguínea por *Candida*: uso de catéter venoso central, nutrición parenteral total, tratamiento antibiótico, cirugía extensa, quemaduras,

insuficiencia renal-hemodiálisis, ventilación mecánica e infección fúngica previa.

En una evaluación prospectiva la cirugía previa, la insuficiencia renal aguda y la nutrición parenteral total fueron los factores de riesgo dominantes de este tipo de infección en pacientes en unidades de cuidados intensivos.⁸

Entre los factores de riesgo propuestos de infecciones fúngicas en las unidades de cuidados intensivos destacan: la colonización previa con *Candida* spp parece ser de particular importancia, porque el hongo agresor es idéntico en 84 a 94% de los casos. La probabilidad de infección por *Candida* en ausencia de colonizaciones previas es muy baja (valor predictivo negativo: 94-100%).¹

Definiciones

Si bien las definiciones pueden variar en cada estudio revisado, la mayor parte de ellas están en consenso, por lo que consideramos importante incluirlas para el entendimiento de los diferentes estudios.

Se definió como candidiasis invasiva a: 1) candidiasis intraabdominal que incluyera: absceso por *Candida* puro o mixto, peritonitis con fiebre, dolor abdominal, dolor a la palpación, íleo o leucocitosis mayor a 10,000 con cultivo positivo para *Candida* en líquido peritoneal de laparotomía o por drenajes. 2) Candidemia: cultivos positivos y síntomas o signos clínicos de infección. 3) *Candida* en las vías urinarias 10,000 unidades formadoras de colonias con piuria o fiebre sin otro foco o con signos locales de infección. 4) Infección en otro sitio, por ejemplo, herida quirúrgica con *Candida* aislada de biopsia o espécimen purulento. 5) Cultivos positivos de tejidos profundos, resultados histológicos positivos con o sin síntomas o lesiones radiológicas sugerentes de este tipo de infección.¹

Candidiasis no invasiva: infección fúngica (superficial) con síntomas y signos clínicos orales, esofágicos, en heridas superficiales, vías urinarias bajas y vaginales con cultivos positivos del sitio de infección.¹

Pacientes en riesgo alto: pacientes médicos o quirúrgicos con tres o más factores de riesgo asociados con infecciones fúngicas. Pacientes en protocolo de trasplante si se encontraban más de cinco días en unidades de cuidados intensivos de manera posquirúrgica.

Bajo riesgo: dos factores de riesgo o menos.

Hepatotoxicidad: elevación de las enzimas hepáticas más de cinco veces el valor superior normal.¹

Eggiman y su grupo definieron al índice de colonización como el número de sitios colonizados/número de sitios evaluados y el índice de colonización corregido (CCI) como el número de sitios con alta colonización-número de sitios colonizados x índice de colonización.⁹

La colonización por *Candida* es un factor de riesgo mayor por IC, el índice de colonización corregido > 0.4 demostró que predice IC con eficiencia de 100%.⁹

Microbiología

En cuanto a los aislamientos, en el pasado, *Candida albicans* representaba el hongo aislado con más frecuencia en la unidad de cuidados intensivos. Ahora, especies no *albicans*, como *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis* representan la mitad de las infecciones en adultos críticos de la unidad de cuidados intensivos. La susceptibilidad al fluconazol es variable, generalmente, *C. krusei* es resistente al fluconazol y *C. glabrata* es susceptible.⁵

En el estudio realizado por Reboli y colaboradores se encontró que la distribución de *Candida* fue similar en el grupo de anidulafungina que en el de fluconazol.

La especie más frecuente fue *C. albicans*, aislada en 61.6% de los pacientes. *Candida glabrata* se aisló en 15.7% en el grupo de anidulafungina y en 24.5% de los que recibieron fluconazol ($p = 0.08$).³

Cruciani y su grupo reportaron que *C. albicans* fue la especie más comúnmente aislada (62% en los grupos tratados con azol y 67% de los controles), *C. glabrata* se encontró en 15% de los casos (20 y 13%, respectivamente), *C. tropicalis* en 8% (12 y 6%, respectivamente), *C. krusei* en 2.3% (4 y 1%, respectivamente) y *Candida* spp en 9.3% (4.1 y 11.4%, respectivamente).⁸

Evidencia

Con lo anterior surge la necesidad del mejor diagnóstico y la adecuada estrategia de profilaxis y tratamiento empírico y presintomático de la candidemia y candidiasis invasiva y cuál será la población que se beneficiará de la profilaxis o de un tratamiento temprano, aunque algunos ensayos clínicos con distribución al azar pueden ofrecernos recomendaciones de poblaciones especiales.¹⁰

Con respecto a la profilaxis antifúngica, ésta se ha evaluado con un enfoque prometedor, especialmente en los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos.

Uno de los diversos ensayos clínicos analizados mostró gran calidad técnica, pero estuvo limitado por incluir sólo 43 pacientes evaluables, donde pacientes sometidos recientemente a una cirugía abdominal que habían padecido fístulas anastomóticas o perforaciones gastrointestinales recurrentes fueron tratados con fluconazol a dosis de 400 mg/día o placebo para prevenir la

infección intraabdominal por *Candida*, con el siguiente resultado: la tasa de candidiasis intraabdominal fue significativamente menor en el grupo de profilaxis con fluconazol.¹¹

En un ensayo clínico con distribución al azar que incluyó 260 pacientes, en el que enfermos críticos con estancia mayor a tres días en la unidad de cuidados intensivos recibieron al azar fluconazol 400 mg/día o placebo y la variable principal fue el tiempo de aparición de la infección fúngica, se encontró un retraso significativo de la aparición de la infección fúngica en el grupo de profilaxis con fluconazol, tomando como limitante el tiempo de aparición de la infección fúngica tomada para ellos en cultivo de orina positivo de manera repetida y punta de catéteres con más de 15 colonias de levaduras.¹²

Para evaluar el efecto de la administración de fluconazol como profilaxis en la incidencia de infecciones fúngicas y en la mortalidad entre los pacientes quirúrgicos críticos, se realizó un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo con distribución al azar de la profilaxis con fluconazol.⁵

Se identificaron cuatro estudios con distribución al azar que compararon el fluconazol con un placebo en el contexto de prevención de infecciones fúngicas en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos. Los estudios incluyeron 626 pacientes y se prescribieron diferentes esquemas de fluconazol. Todos los trabajos fueron doble ciego y dos fueron estudios multicéntricos. Se encontró que la administración de fluconazol disminuía de manera significativa las infecciones micóticas con OR de 0.44, IC 95%, $p < 0.001$. Sin embargo, la profilaxis con fluconazol no se asoció con mejoría de la supervivencia.⁵

Este metanálisis demuestra que hay muy pocos ensayos con distribución al azar bien hechos acerca de la administración profiláctica de flu-

conazol en pacientes quirúrgicos en la unidad de cuidados intensivos. No se ha estudiado consistentemente una dosis profiláctica establecida. La profilaxis con fluconazol parece más efectiva en prevenir infecciones no asociadas con el torrente sanguíneo, lo que hace que el fluconazol tenga una limitada secuela clínica en pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos.⁵

El estudio realizado por Garbino y su grupo² evaluó la eficacia de la profilaxis antifúngica primaria con fluconazol en pacientes de la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica que eran sometidos a descontaminación digestiva selectiva y estaban en alto riesgo de sufrir infecciones por *Candida*. Diseñaron un ensayo prospectivo con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos atendidos en la unidad de cuidados intensivos que tuvieron ventilación mecánica durante 48 horas y se esperaba que se mantuviera otras 72 horas. Estos pacientes recibían la descontaminación digestiva selectiva con polimixina B 150 mg, neomicina 100 mg y vancomicina 1,000 mg en 60 mL de solución, administradas seis veces al día en dosis de 15 mL. Se asignaron al azar para recibir la solución descontaminante digestiva y fluconazol 100 mg (103 pacientes) o la solución descontaminante y placebo (101 pacientes).

Se encontró que las infecciones por *Candida* fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron fluconazol (5.8%) que en el grupo que recibió placebo (16%; RR 0.35; IC 95% 0.11-0.94). El 90% de los episodios de candidemia sucedió en el grupo placebo. El índice de falla de tratamiento, manifestado por infecciones por *Candida* o incremento de la colonización, fue de 32% en el grupo con fluconazol y de 67% en el grupo placebo con $p \leq 0.001$. La mortalidad fue similar en ambos grupos (39% en el grupo de fluconazol y 41% en el grupo placebo).

En este estudio se concluyó que la administración profiláctica de fluconazol en grupos selectos de pacientes en alto riesgo (ventilación mecánica invasiva) reduce la incidencia de infecciones por *Candida*, en particular de candidemia.¹²

Senn y su grupo diseñaron un estudio prospectivo no comparativo en pacientes adultos quirúrgicos con perforación gastrointestinal, fuga anastomótica o pancreatitis necrotizante. Se les inició tratamiento preventivo con caspofungina a dosis de 70 mg de inicio y después 50 mg por día hasta el alivio de la condición quirúrgica. Se vigilaron el índice de colonización de *Candida*, el índice de colonización de *Candida* corregido, la ocurrencia de *Candida* invasiva intraabdominal y los efectos adversos.

Se estudiaron 19 pacientes. La media de duración del tratamiento preventivo con caspofungina fue de 16 días (de 4 a 46) y se encontró que el índice de colonización disminuyó significativamente durante el tratamiento, asimismo, el CCI se mantuvo < 0.4 en todos los pacientes.

En cuanto a la colonización por *Candida* ningún paciente tuvo un CCI > 0.4 durante el tratamiento preventivo.

Se encontró entonces que la caspofungina fue exitosa para el tratamiento de la *Candida* invasiva intraabdominal en 18 de 19 pacientes (95%). La supervivencia global fue de 74% (incluidas varias causas de muerte).

Los efectos adversos posiblemente relacionados con caspofungina se observaron en ocho pacientes (42%): colestasis en siete (37%) y exantema en uno (5%).⁹

En el estudio realizado por Reboli y su grupo, al considerar que anidulafungina tiene potente actividad contra especies de *Candida*, se comparó vs fluconazol en un estudio doble ciego con

distribución al azar, de no inferioridad para el tratamiento de candidiasis invasiva.

Los pacientes se estratificaron respecto a la escala APACHE II mayor y menor de 20 puntos y a la cuenta total de neutrófilos menor o mayor de 500.³

Los pacientes se asignaron al azar para recibir anidulafungina intravenosa (200 mg en el primer día y 100 mg diariamente) o fluconazol intravenoso (800 mg en el primer día y 200 mg diariamente) la dosis de fluconazol se ajustó para pacientes con depuración de creatinina de 50 mL por minuto o menos o que se encontraran en hemodiálisis.

Se administraron 14 a 42 días posteriores a los cultivos de sangre negativos y al alivio de signos y síntomas. Todos los pacientes podían recibir fluconazol a dosis de 400 mg diariamente, a discreción de los investigadores después de 10 días de tratamiento intravenoso si podían tolerar la vía oral y se encontraban afebriles por al menos 24 horas.³

El punto primario fue respuesta global del tratamiento intravenoso, se encontró desenlace favorable en 96 de los 127 pacientes en el grupo de anidulafungina (75.6%) vs 71 de los 118 pacientes en el grupo de fluconazol (60.2%, diferencia de 15.4% con IC 95%). Por tanto, anidulafungina cumplió con criterios de no inferioridad con fluconazol.³

De los pacientes con candidemia solamente (89%) se observó respuesta exitosa al final del tratamiento intravenoso en 88 de 116 pacientes (75.9%) en el grupo de anidulafungina y en 63 de 103 (61.2%) en el grupo de fluconazol (diferencia de 14.7% con IC 95%).³

De los pacientes con puntuación APACHE II inicial de 20 o menor, más pacientes en el grupo

de anidulafungina (82 de 101, 81.2%) tuvieron una respuesta favorable al final del tratamiento intravenoso que los pacientes del grupo de fluconazol (60 de 98, 61.2%).

Entre los pacientes con puntuación APACHE II inicial mayor de 20, la proporción de los que tuvieron resultado favorable fue similar.³

La anidulafungina se encontró con mejor eficacia que fluconazol al final del tratamiento en el seguimiento a dos semanas. A seis semanas la proporción de los pacientes del grupo de anidulafungina que tuvo un desenlace exitoso fue mayor que la del grupo de fluconazol, aunque en términos estadísticos sólo cumplió criterios de no inferioridad.³

El éxito microbiológico se observó en 88.1% de los pacientes con anidulafungina y 76.2% del grupo de fluconazol ($p = 0.02$); la respuesta a *C. albicans* en el grupo de anidulafungina fue de 95.1 vs 81.4% del grupo de fluconazol ($p = 0.01$); en el grupo de anidulafungina la tasa de erradicación de *C. parapsilosis* con concentración inhibitoria mínima (CIM) mayor fue menor que para otras especies de *Candida*.³

En el metanálisis realizado por Cruciani y su grupo se tomaron en cuenta nueve estudios, (siete doble ciegos) con 1,226 pacientes, que compararon ketoconazol o fluconazol con placebo o sin tratamiento.

Los fármacos estudiados fueron ketoconazol a dosis de 200 mg vía oral o enteral y fluconazol 100-400 mg administrados vía intravenosa u oral.

El ketoconazol (tres estudios) y el fluconazol (seis estudios) se compararon con placebo (ocho estudios) vs sin tratamiento, nistatina o clotrimazol.

La profilaxis con azoles se asoció con una tasa reducida de candidemia (RR 0.30, IC 95%) la

mortalidad atribuible a infección por *Candida* (RR 0.25, IC 95%) y mortalidad total (RR 0.60, IC 95%).

El análisis del tiempo transcurrido hasta el evento demostró una probabilidad significativamente menor de infecciones fúngicas en los pacientes tratados.⁸

Por último, en el metanálisis efectuado por Vardakas y colaboradores¹ se administraron azoles como profilaxis, ya sea vía intravenosa u oral. El fluconazol se administró vía intravenosa en dos estudios controlados con distribución al azar y oral en uno, en otro estudio controlado con distribución al azar se administró vía intravenosa y posteriormente se cambió a vía oral. No hubo diferencia estadística en la duración del tratamiento entre los grupos comparados.

La administración de azoles como profilaxis antifúngica se asoció significativamente con menos casos de candidemia (604 pacientes OR 0.28 IC 95%), menores infecciones fúngicas invasivas con hemocultivos negativos (604 pacientes OR 0.28 IC 95%) y menos infecciones no invasivas (superficiales, 816 pacientes OR = 0.22 IC 95%).

También se demostró que la administración de azoles no se asocia con reducción de la mortalidad (643 pacientes OR = 0.64 IC 95%).

En contraste, otro metanálisis de la administración de fluconazol a pacientes con choque séptico por bacterias atendidos en la unidad de terapia intensiva mostró que la profilaxis con azoles se asoció con reducción significativa de la mortalidad (918 pacientes, OR 0.68 IC 95%).¹

El posaconazol está indicado para la profilaxis de infección invasiva por *Aspergillus* y *Candida* en pacientes de 13 años de edad y mayores, con alto riesgo de padecer estas infecciones debido a que están severamente inmunodepri-

midos, como los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, con enfermedad de injerto contra huésped o con neoplasias sanguíneas con neutropenia prolongada a consecuencia de la quimioterapia. Además, está indicado para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, incluida la candidiasis orofaríngea resistente a itraconazol o fluconazol.¹³

El Cuadro 1 muestra las recomendaciones de profilaxis antifúngica en pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos.

DISCUSIÓN

Después de la revisión de los estudios con distribución al azar y de los metanálisis se ha encontrado que el fluconazol previene candidiasis invasiva en pacientes quirúrgicos en alto riesgo con un número necesario a tratar de 3 a 10. Hay estudios en pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos con fiebre persistente en los que a pesar de recibir tratamiento antibacteriano falló en demostrar la eficacia del tratamiento empírico con fluconazol.

Con base en un nivel de evidencia moderado a alto, las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomendaron la prescripción de fluconazol para prevenir candidiasis invasiva en pacientes en alto riesgo.

Por tanto, el tratamiento preventivo antifúngico debe administrarse selectivamente a pacientes con el riesgo más alto.⁹

El índice de colonización de *Candida* disminuyó al final del tratamiento preventivo con caspofungina y ningún paciente tuvo un índice de colonización corregido mayor a 0.4. Este hallazgo es sugerente de uno de los primeros pasos que se deben tomar como prevención de colonizaciones importantes en la patogénesis de la candidiasis invasiva.

Se sugiere que la caspofungina puede ser eficaz y segura en la prevención de candidiasis intraabdominal en pacientes quirúrgicos en alto riesgo. Aunque la caspofungina disminuye la colonización por *Candida*, las guías para tomar la decisión de iniciar tratamiento preventivo antifúngico todavía quedan por definirse, mientras

Cuadro 1. Recomendaciones de profilaxis antifúngica en pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos

Población	Intención	Intervención	Fuerza de recomendación	Calidad de la evidencia
Cirugía abdominal reciente y fístulas anastomóticas o perforaciones gastrointestinales recurrentes	Prevenir la infección intraabdominal por <i>Candida</i>	Fluconazol 400 mg/día, caspofungina 70/50 mg/día	B	I
			C	II
Enfermos críticos operados con una estancia prevista en la unidad de cuidados intensivos mayor de tres días	Retrasar la aparición de la infección fúngica	Fluconazol 400 mg/día	C	I
Pacientes con ventilación mecánica durante 48 h y en los que está previsto que el respirador se mantenga más de 72 h adicionales	Prevenir la candidiasis invasiva o la candidemia	Fluconazol 100 mg/día	C	I
Pacientes quirúrgicos en unidad de cuidados intensivos	Prevenir la candidiasis invasiva o la candidemia	Ketoconazol 200 mg/día	D	I

Tomado de la referencia 14.

que el fluconazol continúa siendo la primera elección con base en los criterios clínicos.⁹

El fluconazol se ha administrado como uno de los primeros agentes para el tratamiento de la candidiasis invasiva.

Debido a que un mayor número de especies de *Candida* tiene respuesta fungicida rápida *in vitro* e *in vivo* a las equinocandinas, ésta puede ser la diferencia respecto a la actividad fungistática del fluconazol.

Aunque la diferencia absoluta de éxito contra *Candida parapsilosis* no fue significativa, las equinocandinas generalmente son menos activas frente a esta especie, probablemente por los cambios en la subunidad Fks1 de la glucano sintasa.

Se demostró que la anidulafungina no es inferior y probablemente pueda ser superior en eficacia que el fluconazol para el tratamiento primario de la forma invasiva de candidiasis con perfil similar al del fluconazol.³

Los datos encontrados y reportados en los diferentes metanálisis nos dan la información necesaria respecto a la efectividad de la profilaxis antifúngica, si bien ésta continúa en debate en los estudios. Se reportó que el fluconazol fue efectivo al reducir infecciones invasivas y superficiales, pero no la mortalidad.

Los datos de otros estudios con distribución al azar de la administración de azoles como profilaxis antifúngica no son concluyentes respecto a la invasión y a la mortalidad; cuando se juntan los tratamientos de azoles y polienos administrados a pacientes con trasplantes de órganos hay reducción en las infecciones invasivas y superficiales; de igual manera se vio que en los pacientes neutropénicos, el tratamiento con fluconazol oral redujo las infecciones invasivas.¹

CONCLUSIONES

Uno de los primeros aspectos en los que se tiene que reparar para considerar el tratamiento profiláctico antifúngico es que si bien la incidencia de infecciones se ve reducida por la profilaxis, los aspectos económicos no se han evaluado sistemáticamente, por lo que la recomendación de este tipo de medidas puede verse limitada según los alcances de los diferentes sistemas de salud en que se apliquen.

Las opiniones de los expertos en ciertos aspectos se ven encontradas, sobre todo por la preocupación de aparición de especies resistentes, pero hay poca evidencia de incremento en la resistencia microbiológica asociada con la administración de azoles y tampoco se ha encontrado que se asocie con cambio hacia especies de tipo no *albicans*.

El aspecto principal de la información obtenida es que se debe estratificar el nivel de riesgo en el que se encuentran los pacientes de padecer una infección fúngica. Los grupos de riesgo están bien descritos y hasta el momento la evidencia señala que son los que se benefician con el inicio de la profilaxis.

Si se busca objetivizar y racionalizar la prescripción de fármacos antifúngicos se puede usar el índice de colonización por *Candida* y el índice de colonización corregido.

REFERENCIAS

1. Vardakas K, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades E, Falagas M. Antifungal prophylaxis with azoles in high risk, surgical intensive care unit patients: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med* 2006;34:1216-1224.
2. Garbino J, Lew D, Romand J, et al. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, 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.

3. Reboli A, Rotstein C, Pappas P, Chapman S, et al. Anidulafungin *versus* fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-2482.
4. Holzkecht B, Thorup J, Arendrup M. Decreasing candidaemia rate in abdominal surgery patients after introduction of fluconazol prophylaxis. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1372-1380.
5. Shorr A, Chung K, Jackson W, et al. Fluconazol profilaxis in critically surgical patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:1928-1935.
6. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011;39:665-670.
7. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172-1177.
8. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Care Med* 2005;31:1479-1487.
9. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, et al. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high risk surgical patients. *Int Care Med* 2009;35:903-908.
10. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, et al. MSG-01: A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial of caspofungin (CAS) prophylaxis vs placebo followed by pre-emptive therapy for invasive candidiasis (IC) in high-risk adults in the critical care setting. Preliminary results. SHEA, Dallas, Texas, 2011.
11. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-1072.
12. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233:542-548.
13. Raad II, et al. Safety long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin infect Dis* 2006;42:1726-1734.
14. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):19-37.