

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

**Guía de Referencia
Rápida**

SEDENA

SEMAR

**Diagnóstico y Tratamiento de
Candidiasis Invasiva
en el Adulto**

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-562-12**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
EQUILIBRADO DE LA FAMILIA



GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

CIE-10: B37 Candidiasis
B37.9 Candidiasis no especificada

GPC
Diagnóstico y Tratamiento de Candidiasis Invasiva en el Adulto
ISBN en trámite

DEFINICIÓN

Candidiasis invasiva: se considera a la candidemia (presencia de levaduras del género *Cándida* en sangre) y su posterior diseminación (candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis y en otros órgano profundos).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CANDIDIASIS INVASIVA

Son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad focal invasiva:

- Pacientes con patologías malignas hematológicas.
- Receptores de trasplante de órgano sólido o de células madres hematopoyéticas.
- Pacientes que reciben agentes quimioterapéuticos por una variedad de diferentes enfermedades.
- Catéter venoso central o nutrición parenteral total.
- Uso de antibiótico de amplio espectro.
- Altos puntajes de escala APACHE II (ej. >20 puntos).
- Falla renal aguda, particularmente los que requieren hemodiálisis.
- Cirugía previa, particularmente abdominal.
- Perforación del tracto gastrointestinal y fugas de anastomosis.

ETIOLOGIA DE LA CANDIDIASIS INVASIVA

Existen más de 200 especies de *Cándida*, pero solo cerca de 15 son reconocidas como patógenos frecuentes en el humano incluyendo *C. albicans* (50.4-47.4%), *C. glabrata* (18.1-17.5%), *C. parapsilosis* (18.9-15.1%), *C. tropicalis* (10.5-9.6%), *C. krusei* (2.1%), *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. rugosa*, y *C. norvegenis*. (4.4-4.0%).

Las diferentes especies de *Cándida* son capaces de producir todos los síndromes clínicos aunque la infección con *Cándida albicans* siendo por mucho la más frecuente.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA CANDIDIASIS INVASIVA

La candidiasis invasiva puede involucrar virtualmente cualquier órgano, y por tanto, tiene una amplia variedad de manifestaciones. No hay características clínicas distintivas que predigan candidiasis invasiva y que permitan guiar a una terapia antifúngica específica. Se distinguen dos formas de presentación, la *Infección sistémica* y la *Infección focal Invasiva*, que incluye a: endoftalmitis, infección osteoarticular, meningitis, endocarditis, peritonitis y otras infecciones intraabdominales, neumonía, empiema, mediastinitis.

Las claves clínicas en el examen físico de que ocurre una invasión hematógena por *Cándida* incluyen: lesiones características de los ojos (corioretinitis con o sin vitritis), lesiones en piel como un grupo de pústulas dolorosas con base eritematosa, y con menor frecuencia abscesos musculares. (Ver Cuadro 1).

ESTUDIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO: LABORATORIO CLÍNICO Y MICROBIOLOGÍA

No existe estándar de oro para el diagnóstico de candidemia. Los hemocultivos convencionales y cultivos de sitios estériles son la principal herramienta diagnóstica para candidiasis invasiva; a pesar de su baja sensibilidad (50%) y su retraso en el resultado (72 a 96 horas). *Cándida* en hemocultivos nunca debe de ser visto como contaminante y siempre debe realizarse una investigación rápida para determinar el origen de la infección. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre para detección de candidiasis invasiva reduce el tiempo de diagnóstico con una sensibilidad de 95% y especificidad de 92%. Sin embargo existen pocos métodos comerciales estandarizados y validados.

En pacientes con signos focales (ej. lesiones en piel o parenquimatosa), se recomienda la toma de biopsia para la realización de tinciones, cultivos y evaluación histopatológica, ya que puede mostrar cepas en desarrollo y pseudohifas que desarrollan algunas especies de *Cándida*.

Debido a la afección frecuente a nivel ocular se recomienda valoración de fondo de ojo por el especialista después de 2 semanas del episodio de candidemia.

PROFILAXIS PARA CANDIDIASIS INVASIVA

En todos los pacientes críticos, *Cándida* spp se puede presentar como colonización, candidemia, candidiasis invasiva o la presencia de las tres entidades. Por lo anterior, no se recomienda de manera sistemática el uso de profilaxis antifúngica a todo paciente que se encuentre en una unidad de terapia intensiva. Se debe de otorgar profilaxis con azoles en aquellos pacientes quirúrgicos de alto riesgo con >3 factores de riesgo en la UCI ya que disminuye el riesgo de candidemia en 72% y candidiasis invasiva en 74%.

Los pacientes sin neutropenia con trasplante pancreático, pulmonar e intestinal deben recibir profilaxis antifúngica al menos durante los primeros 7 a 14 días postrasplante, (Fluconazol 3-6mg/Kg/día, alternativa Amfotericina liposomal 1-2 mg/kg/día). En estos pacientes con riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei* con daño hepático significativo se recomienda profilaxis con una equinocandina. (Ver Cuadro 2).

TRATAMIENTO DE CANDIDEMIA EN PACIENTE NEUTROPÉNICO Y NO NEUTROPÉNICO

Tratamiento de elección de candidemia en pacientes neutropénicos:

- Caspofungina 70 mg como dosis de carga y posteriormente 50 mg/día.
- Amfotericina B liposomal 3 mg/kg/ día.

Tratamiento alternativo de candidemia en pacientes neutropénicos:

- Fluconazol 800 mg como dosis de carga y pasar a 400 mg /día ó utilizar dosis ponderal de 12mg/kg de carga y 6mg/kg de mantenimiento, principalmente en pacientes con bajo peso o desnutridos.
- Voriconazol 6 mg/kg/12 horas el primer día y pasar a 3 mg/kg/12 horas.

En infección por *C. glabrata*, el manejo debe ser con una equinocandina o amfotericina B liposomal a dosis altas o amfotericina B desoxicolato. Para infecciones por *C. parapsilosis*, se prefiere fluconazol o amfotericina B liposomal o amfotericina B desoxicolato como tratamiento inicial. Para infecciones por *C. krusei*, se recomienda una equinocandina, amfotericina B liposomal, amfotericina B desoxicolato o voriconazol. (Ver Algoritmo 2 de Tratamiento).

Tratamiento de elección para candidemia en pacientes no neutropénicos:

- Fluconazol 800 mg dosis de carga y posteriormente 400 mg/día dosis ponderal de 12mg/kg de carga y 6mg/kg de mantenimiento.
- Caspofungina 70 mg dosis de carga, continuar 50 mg/día.

En pacientes con exposición reciente a azoles y enfermedad moderada a severa se recomienda el uso de equinocandina. Se recomienda la transición de equinocandinas a fluconazol en aquellos pacientes que se aislen cepas sensibles a fluconazol y que estén clínicamente estables. Ante el aislamiento de *C. glabrata* se debe usar una equinocandina.

Tratamiento alternativo para candidemia en pacientes no neutropénicos

- *Amfotericina B desoxicolato 0.5-1 mg/k/día o
- *Amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día.
- ** Voriconazol 6 mg/kg/12 horas el primer día y continuar 3 mg/kg/12 horas.

*En caso de intolerancia o disponibilidad limitada de otros agentes.

** Leve ventaja sobre Fluconazol, recomendado en caso de transición a la vía oral o ante *C. krusei* o *C. glabrata* susceptibles a voriconazol.

La duración recomendada de la terapia para candidemia, sin complicaciones a distancia evidentes, es 2 semanas después de haber documentado ausencia de especies de *Cándida* en el torrente sanguíneo con hemocultivos sin desarrollo y resolución de los síntomas atribuidos a candidemia.

TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS EN TERAPIA INTENSIVA

El inicio del tratamiento antifúngico en UCI, se recomienda dentro de las primeras 12 horas de la positividad de los hemocultivos, además se recomienda el retiro precoz del catéter venoso central siempre que sea posible.

El tratamiento inicial de candidiasis invasiva en el paciente estable y sin criterios de gravedad deberá iniciarse con fluconazol. Si el paciente cumple criterios de sepsis grave, tiene sospecha o resistencia confirmada a azoles, el tratamiento de elección es una equinocandina. La duración del tratamiento de la candidemia debe ser de 2 semanas después del primer hemocultivo negativo y hasta la resolución de los síntomas atribuibles. No se recomienda el uso de asociaciones de antifúngicos para el tratamiento de una candidemia.

En caso de infección por *C. glabrata* o *C. Krusei* es preferible mantener el tratamiento con la equinocandina hasta disponer del antibiograma. La resistencia de *C. albicans* a azoles es poco frecuente, no se recomienda de rutina el estudio de susceptibilidad.

TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS INVASIVA EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

En pacientes con trasplante de órgano, la administración de azoles (especialmente de voriconazol) puede generar interacciones con los fármacos inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) e inducir mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con trasplante hepático. La amfotericina B desoxicolato no debería utilizarse en el trasplante de órgano sólido por su nefrotoxicidad, en especial en los pacientes que toman inhibidores de la calcineurina como tratamiento inmunosupresor.

En pacientes con candidiasis invasiva sin neutropenia, sin signos de gravedad clínica, en ausencia de daño hepático significativo y sin antecedentes de uso previo de azoles se recomienda el uso de Fluconazol.

En pacientes sin neutropenia, que han recibido profilaxis previa con azoles, con enfermedad moderada o grave o con riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei*, o si existe daño hepático significativo, administrar preferiblemente una equinocandina. En caso de no poder administrar equinocandinas se recomienda amfotericina B liposomal, amfotericina B desoxicolato o voriconazol.

CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EN CANDIDIASIS INVASIVA

La susceptibilidad de las especies de *Cándida* a los agentes antifúngicos actualmente disponibles, son generalmente predecibles si se conoce la especie aislada.

Se recomienda administrar la primera dosis de amfotericina B en infusión lenta diluida en 500 ml de solución dextrosa 5% en 4-6 horas para disminuir efectos secundarios. Se debe monitorizar los niveles de creatinina y potasio por el riesgo de insuficiencia renal e hipopotasemia, en caso de una depuración de creatinina <10 ml/minuto se debe disminuir la dosis de amfotericina B a 0.5 - 0.7 mg/kg IV cada 48 horas.

Se debe administrar caspofungina 70 mg IV dosis de inicio seguido de 35mg/día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se debe administrar voriconazol a dosis estándar de inicio, seguido de reducción de 50% en la dosis de mantenimiento. En pacientes con depuración de creatinina menor de 50 ml/minuto, se prefiere la administración oral de voriconazol en para evitar la acumulación del vehículo intravenoso del fármaco.

No se recomienda utilizar azoles en conjunto con medicamentos que puedan provocar prolongación del intervalo QT y se debe reducir la dosis de fluconazol un 50% en pacientes con depuración de creatinina menor de 50 ml/minuto.

Es importante tener siempre en cuenta algunas de las recomendaciones para prevenir la transmisión de esta infección como lo son el retiro de manera pronta y oportuna de los dispositivos o vías invasivas (catéter central, sonda urinaria, cánulas, etc.), tener especial cuidado en el lavado de manos y emplear de manera racional los antimicrobianos en cuanto a tipo de antibacterianos, secuenciación, dosis, espectro y duración del tratamiento, como medida para prevenir esta infección.

PRONÓSTICO DE LA CANDIDIASIS INVASIVA

Se considera que la mortalidad a 12 semanas por *Cándida* spp es de 35.2%, siendo *C. Krusei* la de mayor índice de mortalidad con 52.9%. El retraso en el tratamiento puede aumentar la mortalidad, por ejemplo si se inicia el día 0, la mortalidad es del 15%, pero si se inicia el día 3, la mortalidad es del 41%.

Otros factores que se han asociado al incremento de la mortalidad en pacientes hospitalizados fuera y dentro de la UCI son: Altos puntajes de APACHE II, dosis inadecuada de fluconazol, no retirar catéter venoso central, diabetes mellitus, inmunosupresión, ventilación mecánica y uso de esteroides.

CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Todo paciente con candidiasis invasiva debe ser hospitalizado para otorgar tratamiento en una unidad médica con capacidad resolutive de segundo o tercer nivel. Ante la presencia de candidiasis invasiva que requiera de tratamiento con caspofungina o amfotericina B no se disponga de dichos fármacos en segundo nivel, deben ser trasladados a un hospital de tercer nivel.

En unidades de segundo nivel que no cuenten con los medios necesarios para el diagnóstico de candidiasis invasiva (hemocultivos, PCR, cultivos de sitios estériles) deben ser enviados a tercer nivel de atención, debido a la importancia en la identificación de la cepa de *Cándida*.

Los pacientes con candidiasis invasiva tratados en tercer nivel y una vez resuelta esta, podrá continuar seguimiento en segundo nivel de atención, siempre y cuando se asegure que se cuente con el tratamiento para completar el esquema.

CUADRO 1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE OTRAS CANDIDIASIS INVASIVAS.

CANDIDIASIS CRÓNICA DISEMINADA		NIVEL DE EVIDENCIA
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) para pacientes estables clínicamente. *Amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día ó Amfotericina B desoxicolato 0.5-0.7 mg/kg/día. 	A-III
Tratamiento alternativo	<ul style="list-style-type: none"> Anidulafungina 200 mg dosis de carga y 100 mg/ día, Micafungina 100 mg diariamente o Caspofungina 70 mg como dosis de carga, luego 50 mg/día de 1 -2 semanas cualquiera de las anteriores seguidas de fluconazol vía oral. 	B-III
CANDIDIASIS ÓSEA (OSTEOMIELITIS)		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) de 6 a 12 meses. Amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día por lo menos 2 semanas seguido de Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) de 6 a 12 meses. 	B-III
Tratamiento alternativo	<ul style="list-style-type: none"> Anidulafungina 200 mg dosis de carga y 100 mg/ día, Micafungina 100 mg diariamente o Caspofungina 70 mg como dosis de carga, luego 50 mg/día por lo menos 2 meses. Amfotericina B desoxicolato 0.5-1 mg/kg/día seguido de Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) de 6 a 12 meses. 	B-III
CANDIDIASIS ARTICULAR (ARTRITIS SÉPTICA)		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) por lo menos 6 semanas. Amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día por lo menos 2 semanas seguido de Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) de 6 a 12 meses. 	B-III
Tratamiento alternativo	<ul style="list-style-type: none"> Anidulafungina 200 mg dosis de carga y 100 mg/ día, Micafungina 100 mg diariamente o Caspofungina 70 mg como dosis de carga, luego 50 mg/día por lo menos 2 semanas. Amfotericina B desoxicolato 0.5-1 mg/kg/día seguido de Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) hasta terminar la terapia. 	B-III
CANDIDIASIS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> Amfotericina B liposomal 3-5mg/kg/día con o sin Flucitosina a dosis de 25 mg/kg 4 veces al día como tratamiento inicial por varias semanas. Si el paciente responde a la terapia previa se recomienda Fluconazol 400-800mg/día. 	B-III

ENDOFTALMITIS POR <i>CÁNDIDA</i>		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B desoxicolato .7-1 mg/kg/día +Flucitosina 25 mg/kg/4 veces al día para lesiones avanzadas o que pueden afectar la macula. • Fluconazol con dosis inicial de 12mg/kg/día y posteriormente 6 mg/kg/día para lesiones menos severas. 	A-III
Tratamiento alternativo	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día. • Voriconazol 6 mg/kg/ cada 12 horas el primer día y pasar a 3 mg/kg/12 horas. • Caspofungina 70 mg como dosis de carga, luego 50 mg/día; Micafungina 100 mg diariamente; Anidulafungina 200 mg dosis de carga y 100 mg/ día. 	B-III
ENDOCARDITIS CON VÁLVULA NATIVA , PROTÉSICA, MARCAPASO, MIOCARDITIS Y TROMBOFLEBITIS SUPURATIVA		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B Liposomal 3-5 mg/kg/día +Flucitosina 25 mg/kg/4 veces al día. 	B-III
Tratamiento alternativo	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B desoxicolato 0.6-1mg/kg/día. • Caspofungina 50-100 mg diariamente o Anidulafungina 100-200 mg diariamente o Micafungina 100-150 mg diariamente. 	B-III
	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento quirúrgico en estos pacientes disminuye la mortalidad. 	
PERICARDITIS		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B Liposomal 3-5 mg/kg/día. • Amfotericina B desoxicolato 0.6-1mg/kg/día. • Caspofungina 70 mg como dosis de carga, luego 50 mg/día; Micafungina 100 mg diariamente; Anidulafungina 200 mg dosis de carga y 100 mg/ día. • Fluconazol 6-12 mg/kg/día por varios meses. 	B-III

Modificado de: Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for management of Candidiasis: 2009 Update by the infectious Disease Society of America. 2009;48 (1 March) 503-535.

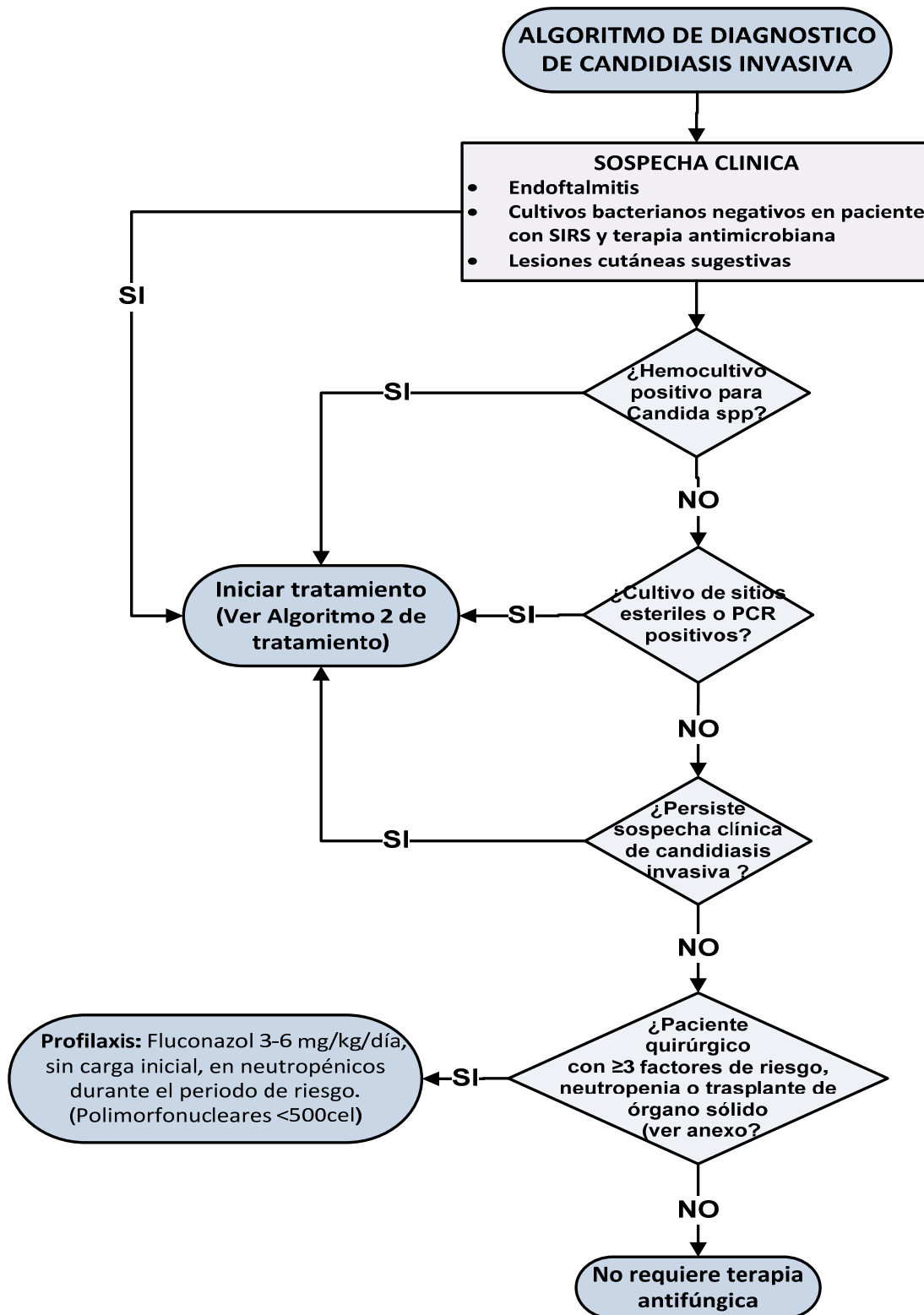
CUADRO 1. INDICACIONES DE PROFILAXIS PARA CANDIDIASIS INVASIVA

SITUACIÓN CLÍNICA	MEDICAMENTO	EVIDENCIA (IDSA)	DURACIÓN DE LA TERAPIA
Trasplante de hígado de alto riesgo	Fluconazol 200-400 mg/día o Amfotericina liposomal 1-2 mg/kg/día	A-I	7 a 14 días
Trasplante de páncreas	Fluconazol 200-400 mg/día o Amfotericina liposomal 1-2 mg/kg/día	B-II	7 a 14 días
Trasplante intestinal	Fluconazol 200-400 mg/día o Amfotericina liposomal 1-2 mg/kg/día	B-III	7 a 14 días
Pacientes de alto riesgo en UCI en donde exista una alta incidencia de candidiasis invasiva	Fluconazol 400 mg/día	B-I	7 a 14 días
Neutropenia (<1500cel/ul) inducida por quimioterapia	Fluconazol 400 mg/día, posaconazol 200 mg c/8hrs, Caspofungina 50 mg/día.	A-I para azoles, B-II para equinocandina	Recomendado desde la inducción de la quimioterapia hasta resolución de la neutropenia
Trasplantados de células madre con neutropenia	Fluconazol 400 mg/día, posaconazol 200 mg c/8hrs, micafungina 50 mg/día a	A-I	Durante el periodo de riesgo de neutropenia

Modificado de: Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for management of Candidiasis: 2009 Update by the infectious Disease Society of America (IDSA). 2009:48 (1 March) 503-535.

ALGORITMOS

ALGORITMO 1. DIAGNOSTICO DEL PACIENTE CON CANDIDIASIS INVASIVA



ALGORITMO 2. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON CANDIDIASIS SISTÉMICA

