

Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infección fúngica invasiva por *Candida* spp.

Joan Cavaldà e Isabel Ruiz

Grupos de Estudio de la Infección Fúngica Invasora (MICOMED) y de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

En estas recomendaciones se analizan diferentes aspectos del diagnóstico clínico y del tratamiento de las infecciones invasivas por *Candida* spp. en pacientes inmunodeprimidos. Son recomendaciones basadas en las indicaciones establecidas por las diferentes agencias del medicamento. Se adjuntan además los niveles de evidencia para cada recomendación.

Palabras clave: Infección fúngica invasiva. *Aspergillus*. *Candida*.

Guidelines for the treatment of invasive fungal infection. Invasive fungal infection by *Candida* spp.

These guidelines resume different issues related to the clinical management of invasive candidosis in the immunosuppressed patients. They are based on the recommendations of the different Drug's Agencies.

Key words: Invasive fungal infections. *Aspergillus*. *Candida*.

Introducción

Las infecciones fúngicas son cada vez más frecuentes. Los estudios epidemiológicos demuestran que la incidencia de este tipo de proceso patológico ha experimentado un sustancial aumento, el cual puede explicarse por una serie de factores entre los que destacan el mayor número de enfermos con alteraciones del sistema inmunitario, los avances médicos que permiten tratar enfermedades mortales hasta hace sólo unos años, pero que incrementan el número de enfermos críticos susceptibles de padecer infecciones oportunistas y, por último, el uso excesivo de antibióticos¹⁻⁴. Estas observaciones se han visto confirmadas por datos europeos y estadounidenses, que demuestran que desde 1970 hasta

nuestros días la incidencia de la candidiasis invasiva se ha multiplicado por 40 y la de la aspergilosis invasiva, por 6,5.

Actualmente, la tasa anual de candidemias en hospitales generales es de 5 a 10 episodios por cada 10.000 ingresos, lo que representa el 5-10% del total de septicemias nosocomiales^{5,6}. En España, el estudio EPINE ha constatado un incremento gradual del aislamiento de *Candida* spp. en las infecciones nosocomiales. Éstas superan el 7% del total de los microorganismos aislados, constituyen el cuarto en frecuencia y el quinto causante de bacteriemia⁷. Asimismo, varios estudios europeos basados en los hallazgos de la necropsia han indicado que, en los últimos años de la década de 1980 y primeros de la de 1990, se ha producido un aumento notable en los casos de aspergilosis invasivas, aumento que se considera más sustancial que el de candidiasis. Así, un 4% de los individuos autopsiados tenían aspergilosis invasiva. Las bajas cifras de aspergilosis invasiva que aparecen en algunos estudios estadounidenses se han calificado de erróneas por varios expertos, ya que están basadas en los resultados obtenidos mediante cultivos microbiológicos y no en los estudios histológicos que son más fiables, por lo que se piensa que estos datos subestiman la auténtica prevalencia de estas micosis. La tasa bruta de mortalidad de las candidemias es muy elevada, alcanzando cifras del 40% en algunas series. No obstante, aún es considerablemente inferior a la de la aspergilosis invasiva, que alcanza el 85% en la mayoría de los estudios⁸⁻¹¹. Estos índices de mortalidad deben considerarse como catastróficos, ya que la mayoría de los enfermos que mueren por infección fúngica invasiva tienen enfermedades subyacentes para las que, actualmente, existen tratamientos eficaces.

La introducción de los triazoles (fluconazol e itraconazol) ha transformado definitivamente el tratamiento farmacológico de los pacientes con infecciones por levaduras y ha mejorado el de la infección causada por hongos filamentosos y de las micosis endémicas. Asimismo, el desarrollo de las formulaciones lipídicas de anfotericina B ha permitido aumentar las dosis de este fármaco, reduciendo su toxicidad pero incrementando de manera considerable el coste de éste, dado el elevado precio de estas formulaciones. Tradicionalmente la anfotericina B convencional ha sido el fármaco de elección para la mayoría de las micosis invasivas¹². Sin embargo, en ocasiones, se requieren dosis muy elevadas que

Correspondencia: Dra. I. Ruiz.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, s/n. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: iruiz@hg.vhebron.es

Manuscrito recibido el 08-05-2003; aceptado el 11-06-2003.

TABLA 1. Categorías según el grado de evidencia que permiten hacer recomendaciones sobre la utilidad de un determinado procedimiento diagnóstico o terapéutico

Grados sobre la cualidad científica de la evidencia		Categorías indicando la potencia estadística de la recomendación	
I	Evidencias apoyadas en al menos un estudio aleatorizado y controlado	A	Evidencia de potencia estadística elevada apoyando la utilización
II	Evidencias apoyadas en al menos un estudio bien diseñado aunque sin aleatorización (casos-controles, cohortes), en estudios de series temporales o en pequeños estudios sin controlar, pero cuyos resultados puedan ser de vital importancia	B	Evidencia de potencia estadística moderada apoyando la utilización
III	Opiniones de expertos, experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités	C	Pocas evidencias para apoyar o desaconsejar la utilización
		D	Evidencia de potencia estadística moderada desaconsejando la utilización
		E	Evidencia de potencia estadística elevada desaconsejando la utilización

Tomada de McGowan, 1992.

condicionan la aparición de efectos adversos. Las formulaciones lipídicas han empezado a usarse para tratar estas infecciones, y aunque hasta la fecha no han demostrado con claridad una mayor eficacia que la formulación convencional, su menor toxicidad ha hecho que muchos médicos las empleen cotidianamente. El mal pronóstico de estas micosis y las escasas alternativas terapéuticas han provocado el desarrollo de nuevas moléculas antifúngicas, así como nuevas formas de tratamiento (inmunoterapia, combinaciones de fármacos, etc.). Actualmente existen varios antifúngicos que se encuentran en diferentes fases de desarrollo clínico. Dos de ellos, voriconazol (Pfizer) y caspofungina (Merck), ya se han autorizado en nuestro país para el tratamiento de la aspergilosis y de las candidiasis resistentes a fluconazol. Otros fármacos como posaconazol (Schering Plough), ravuconazol (Bristol Myers Squibb), nistatina liposomal (Aronex), anidulafungina (Versicor), micafungina (Fujisawa) y otros triazoles (Uriach) se encuentran en fases previas de desarrollo, pero varios estudios han demostrado que pueden ser eficaces en el tratamiento de la infección fúngica invasiva.

Con estas recomendaciones hemos pretendido establecer una guía terapéutica realista y basada en la evidencia (tabla 1) de las micosis invasivas, que considere las situaciones clínicas habituales a las que nos enfrentamos en la práctica hospitalaria. Además, se han discutido aspectos referentes a la elección del fármaco, la dosis y la duración del tratamiento antifúngico.

Antifúngicos

Anfotericina B

Aunque la anfotericina B desoxicolato sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de muchas infecciones invasivas por hongos, este fármaco está asociado con una importante toxicidad, en forma de escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos y cefalea relacionada con la infusión y nefrotoxicidad. Además, su eficacia es subóptima en el tratamiento de la mayoría de infecciones por hongos filamentosos. Para intentar solucionar este hecho se han desarrollado tres formulaciones lipídicas de

anfotericina B (en España sólo se comercializan dos: anfotericina B liposomal, Ambisome®, y complejo lipídico de anfotericina B, Abelcet®). Estas formulaciones lipídicas ofrecen ciertas ventajas respecto a la anfotericina desoxicolato:

1. Administración de dosis diarias mucho más elevadas.
2. Mayor concentración en los órganos del sistema reticuloendotelial (pulmones, hígado y bazo).
3. Menor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión (especialmente la forma liposomal).
4. Descenso marcado de la nefrotoxicidad.

Por el contrario, el coste de estas formulaciones lipídicas es mucho mayor, todavía no se ha establecido su dosis óptima, ni se conoce fehacientemente si hay diferencias entre ellas en cuanto a eficacia y toxicidad, o si las dosis son equivalentes. Por último, no hay consenso definitivo en su utilización como tratamiento de primera línea.

Aconsejamos, como norma general, iniciar tratamiento con anfotericina B desoxicolato y utilizar las formas lipídicas de anfotericina según las indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) que son: la aparición de insuficiencia renal ($Cr > 2,5$ mg/dl) durante el tratamiento; la toxicidad grave o persistente relacionada con la infusión refractaria a la premedicación, y la progresión de la enfermedad después de la administración de 500 mg de anfotericina B desoxicolato. En los pacientes con enfermedad invasiva por hongos filamentosos que precisan dosis elevadas de anfotericina B ($> 1,25$ mg/kg/día), o en aquellos cuya situación clínica o la utilización de fármacos nefrotóxicos concomitantes implique un alto riesgo de toxicidad nuestra recomendación es comenzar con la forma lipídica, aunque se podría empezar con anfotericina B desoxicolato monitorizando estrictamente la función renal.

En la neutropenia febril, las formulaciones lipídicas pueden usarse como alternativas a la anfotericina B desoxicolato. Aunque estas formulaciones no han demostrado una mayor efectividad, tienen menos efectos adversos. La anfotericina B liposomal, aunque tiene una efectividad similar a la anfotericina convencional,

disminuye la aparición de fungemias de brecha y de efectos adversos¹³. En un estudio a doble ciego comparativo se demuestra que la anfotericina liposomal tiene un mejor perfil de seguridad que la anfotericina B complejo lipídico aunque los resultados de eficacia son similares¹⁴. En otro estudio se concluye que ambos fármacos son igualmente efectivos en el tratamiento empírico de la neutropenia febril en pacientes con leucemia, ambas tienen reacciones adversas similares exceptuando las asociadas a la infusión del fármaco y el aumento de creatinina que se asocian más a la anfotericina B complejo lipídico, mientras que la alteración de la función hepática aparece con más frecuencia con el uso de la forma liposomal¹⁵. En la actualidad, existen autores que basados en los trabajos que muestran un mayor perfil de seguridad para anfotericina B liposomal, abogan por su utilización como anfotericina lipídica de primera elección a pesar de presentar un coste más elevado.

En este momento, la realización de la prueba de tolerancia a la anfotericina, administrándola de forma escalonada, no tiene base científica, ya que la respuesta a este test no predice la aparición de reacciones alérgicas cuando se administran dosis posteriores. Puede infundirse la dosis total respetando el tiempo de administración. Se recomienda que el tiempo de infusión de la anfotericina, tanto desoxicolato como lipídica, no sea inferior a las 2 h¹⁶. Hay estudios que demuestran que la nefrotoxicidad relacionada con la anfotericina B (en particular con la convencional) puede prevenirse o reducirse con el mantenimiento del volumen intravascular, evitando los diuréticos y administrando entre 500 y 1.000 ml de suero fisiológico antes de la infusión de anfotericina B desoxicolato en 500 ml de suero glucosado al 5%.

La premedicación para evitar los efectos secundarios de la infusión no está recomendada, ya que los datos disponibles no demuestran una disminución en su incidencia y la mayoría de pacientes desarrollan tolerancia con el tiempo. Si el paciente presenta reacciones atribuidas a la administración de la medicación (fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, etc.) puede prolongarse el tiempo de infusión.

En caso de que continúe con sintomatología puede administrarse: paracetamol, difenhidramina o meperidino, solos o en combinación, ya que ofrecen resultados similares¹⁷.

5-fluorocitosina (5-FC)

En la actualidad, la 5-FC tiene unas indicaciones clínicas reducidas condicionadas por su espectro limitado, por su toxicidad (exantema, náuseas, alteraciones hematológicas, alteraciones hepáticas) y por la inducción rápida de resistencia secundaria cuando se utiliza en solitario. Por ello, las indicaciones aceptadas para la utilización en combinación con anfotericina B son en el tratamiento de la meningitis criptocócica y en determinadas infecciones graves causadas por *Candida* spp. Es recomendable monitorizar las concentraciones sanguíneas para mantenerlas por debajo de 100 µg/ml (pico inferior a 100 µg/ml y valle superior a 25 µg/ml) lo que evita la toxicidad hematológica^{18,19}.

Azoles

Los azoles, y en concreto los nuevos triazoles, fluconazol e itraconazol, son alternativas muy atractivas para el tratamiento de la infección fúngica invasiva debido a su amplio espectro de acción, la facilidad de administración y su escasa toxicidad. Las principales limitaciones de este grupo de antifúngicos son sus interacciones con otros fármacos y la posibilidad de aparición de resistencia secundaria¹⁸. Estas interacciones pueden ocasionar una disminución de su concentración por alteración en la absorción o por el aumento de su metabolización por el sistema enzimático P-450 hepático. Por el contrario, estos fármacos pueden producir una elevación de la concentración de otros fármacos que utilizan el mismo sistema enzimático, puesto que los azoles inhiben su funcionamiento. Esta situación puede asociarse a toxicidad clínica. Las interacciones se recogen en la tabla 2.

Entre los nuevos azoles recientemente comercializados está voriconazol. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de voriconazol son mayores para *C. glabrata* y *C. krusei* que para otras especies de *Candida* spp., pero son más bajas que las de los otros azoles frente a ellas mismas. En estos casos, con la administración de dosis normales de la medicación (6 mg/kg/12 h el primer día como dosis de ataque para seguir con 4 mg/kg, dos veces al día por vía intravenosa, o 400 mg/12 h el primer día y 200 mg/12 h en adelante por vía oral si el paciente pesa más de 40 kg), las concentraciones plasmáticas alcanzadas por voriconazol son mayores que la CIM para estos microorganismos, durante todo el intervalo posológico. Este hecho constituye una clara ventaja de voriconazol sobre los otros azoles disponibles. Además, presenta una potencia y espectro de actividad mayor frente a un buen número de hongos filamentosos, incluyendo *Aspergillus* spp.^{20,21} e infecciones producidas por *C. neoformans*, *Scedosporium apiospermum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. Los efectos adversos descritos con más frecuencia son los trastornos visuales reversibles y relacionados con la dosis (8-69%) en forma de percepción visual alterada, visión borrosa y fotofobia (1-24%)^{20,22}. En este momento está aprobado su uso para aspergilosis invasiva y candidiasis resistentes a fluconazol.

Equinocandinas

La equinocandinas son inhibidores de la síntesis del glucano que interfieren con la síntesis de la pared celular de los hongos. En la actualidad se dispone de la caspofungina, eficaz frente a *Aspergillus* spp. y *Candida* spp. Se administra por vía intravenosa a dosis de 70 mg durante el primer día y, posteriormente, 50 mg/día y se metaboliza por vía hepática. Los efectos adversos más frecuentes son los relacionados con la forma de administración por vía intravenosa en forma de fiebre, náuseas y vómitos²³. En un reciente estudio se ha demostrado que la actividad de caspofungina es igual a la de anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de la candidiasis invasiva y especialmente en la candidemia²⁴.

En este momento la caspofungina se encuentra aprobada por la FDA y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la aspergilosis invasiva intolerante o refractaria al

TABLA 2. Principales interacciones farmacológicas observadas con los antifúngicos de uso sistémico

Fármaco ref.	Antifúngico	Efecto	Repercusión clínica	Actitud terapéutica
Antiácidos y antagonistas H ₂	Itraconazol Voriconazol	↓ Concentración de itraconazol y voriconazol	+++	Administrar el antiácido la cimetidina al menos 2 h antes del antifúngico Administrar otro antifúngico
Antagonistas H ₂ Terfenadina Astemizol	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de antihistamínico con riesgo de arritmias ventriculares	+++	Monitorización de las concentraciones de terfenadina Control electrocardiográfico
Alfentanilo	Fluconazol	↑ Concentración de alfentanilo	++	Vigilar la aparición de depresión respiratoria
Anticonceptivos orales	Itraconazol	↓ Eficacia de anticonceptivos orales	++	Evitar esta combinación
Amitriptilina y nortriptilina	Fluconazol	↑ Concentración de amitriptilina y nortriptilina	++	Ajustar la dosis de amitriptilina
Benzodiazepinas	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de benzodiazepinas	++	Vigilar el aumento de la sedación Ajustar la dosis de benzodiazepinas
Buspirona	Itraconazol	↑ Concentración de buspirona	++	Disminuir la dosis de buspirona
Busulfán	Itraconazol	↑ Concentración de busulfán	++	Ajustar la dosis de busulfán
Antagonistas del calcio	Itraconazol	↑ Concentración de antagonistas del calcio	++	Monitorizar las concentraciones antagonistas del calcio. Vigilar la aparición de edema periférico, fluctuación de la presión arterial y alteración del ritmo cardíaco
Carbamazepina	Itraconazol Voriconazol	↓ Concentración de itraconazol y voriconazol	++	Ajustar las dosis de itraconazol y voriconazol
Ciclosporina	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de ciclosporina	+++	Monitorizar las concentraciones de ciclosporina Monitorizar la función renal y hepática
Cisaprida	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de cisaprida (arritmias ventriculares)	++	Contraindicados
Cola bebidas	Itraconazol	↑ Concentración de itraconazol	+	Considerar el efecto beneficioso en pacientes con aumento de pH gástrico (p. ej., aclorhidria)
Corticoides	Itraconazol	↑ Concentración de corticoides	++	Disminuir la dosis de corticoides
Didanosina	Itraconazol	↓ Concentración de itraconazol	++	Administrar el antifúngico 2 h antes de la didanosina
Digoxina	Itraconazol	↑ Concentración de digoxina	++	Disminuir la dosis de digoxina y monitorizar su concentración. Vigilar la aparición síntomas gastrointestinales (también pueden deberse a efectos tóxicos del antifúngico)
Fenitoína	Itraconazol Voriconazol Fluconazol	↓ Concentración de itraconazol y voriconazol ↑ Concentración de fenitoína con fluconazol	+++	Monitorizar la concentración de antifúngico Monitorizar la concentración de fenitoína Monitorizar la función hepática Vigilar la aparición de toxicidad (nistagmo, ataxia, etc.)
Hipoglucemiantes orales	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de hipoglucemiantes orales	++	Monitorizar la glucosa Observar los síntomas de hipoglucemia
Inhibidores de la HMG-CoA (atorvastatina, lovastatina y simvastatina)	Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de HMG-CoA con riesgo de rabiomólisis	+++	Evitar esta combinación o disminuir la dosis de atorvastatina, lovastatina o simvastatina Emplear como alternativa pravastatina y fluvastatina

(Continúa)

TABLA 2. Principales interacciones farmacológicas observadas con los antifúngicos de uso sistémico (Continuación)

Fármaco ref.	Antifúngico	Efecto	Repercusión clínica	Actitud terapéutica
Inhibidores de la proteasa	Voriconazol Itraconazol	↑ Concentración de indinavir y saquinavir ↑ Concentración de saquinavir	++	Monitorizar los inhibidores de la proteasa
Losartán	Fluconazol	↑ Concentración de losartán	++	Ajustar la dosis de losartán
Omeprazol	Itraconazol Voriconazol	↓ Concentración de itraconazol y voriconazol ↓ Metabolismo de omeprazol con voriconazol	++	Ajustar la dosis de antifúngicos Ajustar la dosis de omeprazol
Quinidina	Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de quinidina	++	Monitorizar la concentración de quinidina
Rifabutina	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de rifabutina ↓ Concentración de itraconazol y voriconazol	++	Posible monitorización de rifabutina Separar la administración de la rifabutina y el antifúngico un mínimo de 4 h (esta medida no es eficaz con ketoconazol) Vigilar la aparición de uveítis
Rifampicina	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de fluconazol, itraconazol y voriconazol	++	Posible monitorización de las concentraciones de rifampicina y antifúngico
Tacrolimus	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de tacrolimus	++	Monitorizar la concentración de tacrolimus
Teofilina	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de teofilina	++	Monitorizar la concentración de teofilina Vigilar la aparición de toxicidad (náuseas, taquicardias, etc.)
Vincristina	Itraconazol Voriconazol	↑ Neurotoxicidad a vincristina	++	Vigilar la aparición de neurotoxicidad
Warfarina	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	↑ Concentración de warfarina	+++	Monitorizar la coagulación
Zidovudina	Fluconazol	↑ Concentración de zidovudina	++	Monitorizar la concentración de zidovudina

+ , leve; ++ , moderada; +++ , grave.

tratamiento antimicótico convencional, donde alcanzó una respuesta del 35% en pacientes previamente tratados con antifúngicos comercializados²⁵ y para el tratamiento de las infecciones por *Candida* spp. en pacientes no neutropénicos.

Recomendaciones para el tratamiento de la candidiasis invasiva

La infección por *Candida* spp. constituye la infección fúngica más frecuente en nuestro medio. En este documento hemos abordado únicamente el tratamiento de la candidemia y de las otras formas de candidiasis invasiva. Para establecer estas recomendaciones terapéuticas nos hemos basado en las publicaciones existentes, que para las formas agudas hematógenas en pacientes no neutropénicos tienen como fuente ensayos clínicos aleatorios, mientras que para el tratamiento de las otras formas invasivas existen únicamente series limitadas o presentación de casos clínicos. Asimismo, se ha valorado la experiencia personal de los integrantes de la reunión. Los fármacos antifúngicos recomendados son

aquellos que han autorizado para su uso la EMEA. En general, tanto la anfotericina B como los azoles tienen un papel importante en el tratamiento, la elección de uno u otro está basada en el mayor espectro de anfotericina B sobre algunas especies, especialmente de *Candida* no *albicans* frente a una menor toxicidad y más fácil administración de los azoles.

Los últimos datos epidemiológicos disponibles²⁶ indican que la susceptibilidad de las especies de *Candida* a los antifúngicos es predecible. Por ejemplo, está asumido que *C. krusei* es intrínsecamente resistente al fluconazol y que *C. glabrata* desarrolla resistencia secundaria a los azoles. Sin embargo, en cada país la tasa de resistencia puede ser diferente y, por tanto, también es posible que esto ocurra entre hospitales. Asimismo, el riesgo de infección por cepas de *Candida* spp. resistentes al fluconazol puede ser superior en pacientes que han recibido profilaxis con este antifúngico. Por lo tanto, es imprescindible realizar antifungigrama a todos los aislados productores de enfermedad invasiva.

En España, aunque no existen datos epidemiológicamente concluyentes, se calcula que *C. albicans* origina aproximadamente el 50% de las

candidiasis. También destacan por su prevalencia otras especies que se detectan cada vez con más frecuencia en diferentes áreas hospitalarias y en determinados pacientes como son *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. famata* y *C. dubliniensis*²⁷. Aproximadamente, en España, un 95% de los aislados son *C. albicans*, *C. tropicalis* o *C. parapsilosis*. Con los datos actuales, la segunda especie que se aísla con más frecuencia es *C. parapsilosis* que es sensible a los azoles (AI) y por tanto puede realizarse tratamiento empírico con estos compuestos. Sin embargo, es conveniente que cada hospital de forma aislada o en estudios cooperativos conozca su propia epidemiología ya que si, por ejemplo, *C. glabrata* causara un 10% de los episodios de infección, el tratamiento indicado sería anfotericina B (BIII), hasta que se conociera la identificación definitiva y la sensibilidad a los antifúngicos del aislado problema.

Aunque no es un hecho general, se han descrito cepas de *C. lusitanae* resistentes a anfotericina B, si bien hay que tener en cuenta que esta especie desarrolla resistencia secundaria a este antifúngico con más facilidad que el resto de las especies. Por el momento, son sensibles a los azoles (BIII).

Por todo ello, en este momento, el fármaco de elección para el tratamiento de la infección por *Candida* spp. es el fluconazol (AI). Como segunda elección, creemos indicada la utilización de la anfotericina B desoxicolato (AI) por razones de coste-eficacia, puesto que no se ha demostrado, en estas situaciones, una respuesta superior con los otros antifúngicos ya comercializados. Sin embargo, en esta elección, debe siempre considerarse la situación clínica del paciente, antes que el coste económico.

Candidemia

En el momento actual la candidemia se considera una infección fúngica invasiva y debe tratarse con antifúngicos²⁸. Para la elección del fármaco inicial es imprescindible conocer la epidemiología del hospital en relación con esta infección. Ya se ha comentado previamente que, en la actualidad, la sensibilidad es constante entre especies y que, por tanto, conociendo la epidemiología, el tratamiento empírico es adecuado en un elevado porcentaje de los casos. Sin embargo, es esencial identificar la levadura al nivel de especie y es recomendable determinar su patrón de sensibilidad. Asimismo, es imprescindible valorar el estado clínico del paciente y conocer si estaba recibiendo profilaxis con antifúngicos.

Así pues y según la epidemiología de la zona, en un paciente clínicamente estable que no ha recibido profilaxis previa con azoles y que tiene hemocultivos positivos para *Candida* spp. el tratamiento de elección es fluconazol a dosis > 6 mg/kg/día (400 mg/día) (AI). No se ha demostrado que dosis superiores, en pacientes con *Candida* no *albicans* o en pacientes clínicamente inestables se correspondan con una mejor respuesta. En el paciente neutropénico, aunque clásicamente se recomienda el inicio con anfotericina B, sería aceptable la utilización de fluconazol si no existen antecedentes de profilaxis previa con azoles.

Aunque se ha utilizado fluconazol con buena respuesta, en pacientes clínicamente inestables (tendencia a la

hipotensión, morbilidad asociada, etc.) en espera de la identificación de la especie, es preferible, por su espectro más amplio, iniciar el tratamiento con anfotericina B desoxicolato en dosis de 0,7 mg/kg/día²⁹ (AIII) y después cambiar a fluconazol hasta finalizarlo (BIII) si la cepa causante o la especie de *Candida* es sensible. Si en estas situaciones el médico responsable del paciente considera que el riesgo de toxicidad es importante, debe valorarse la utilización de una anfotericina lipídica o de caspofungina.

Si existe fracaso terapéutico con mala respuesta clínica o fungemia de brecha o identificación de *Candida* spp. con resistencia a fluconazol está indicado el cambio a anfotericina B desoxicolato. En pacientes intolerantes o con candidiasis refractaria los antifúngicos convencionales estaría indicado el uso de:

1. Caspofungina (AI) a dosis de 70 mg durante el primer día y posteriormente 50 mg/día.
2. Anfotericinas lipídicas a las siguientes dosis: a) anfotericina B liposomal (Ambisome®), 3 mg/kg/día, y b) complejo lipídico de anfotericina B (Abelcet®), 5 mg/kg/día.
3. Voriconazol a dosis de 6 mg/kg/12 h el primer día y 3 mg/kg/día en adelante por vía intravenosa o 200 mg/12 h por vía oral para una persona con peso superior a 40 kg. En la candidemia no creemos indicada la utilización de 5-fluorocitosina.

Si se ha iniciado el tratamiento por vía parenteral, el paciente está estable clínicamente y la especie o el aislado causante es sensible a los azoles, se puede pasar a la vía de administración oral tras un período de apirexia superior a 3 días.

En ocasiones la candidemia se produce como consecuencia de la colonización de catéteres intravenosos, por lo cual la retirada del mismo es obligada (BII). Existían dudas del beneficio de esta medida en los pacientes neutropénicos portadores de catéteres, ya que el origen de la candidemia puede ser por translocación intestinal; sin embargo, aunque no puede recomendarse de forma explícita su retirada, una publicación reciente demuestra el beneficio que esta práctica conlleva en estos pacientes³⁰. La realización de hemocultivos cuantitativos de sangre periférica y de la luz del catéter puede ayudar a dilucidar el foco de infección. La retirada del catéter será siempre obligada cuando la especie aislada sea *C. parapsilosis* (AII), cuando exista un foco de infección en la puerta de entrada del catéter, cuando existen criterios de sepsis y, en caso de candidemia persistente o falta de respuesta clínica al cabo de 72 h de iniciado el tratamiento con una pauta antifúngica correcta³⁰. En aquellas situaciones especiales en las que no se puede retirar el catéter debe considerarse el cambio de éste a través de una guía.

Para evitar la afectación sistémica de la infección, el tratamiento de la candidemia debe prolongarse 2 semanas tras el último hemocultivo positivo y la desaparición de la sintomatología clínica (AIII). Si se constata afectación visceral o diseminación hematogena, éste debe prolongarse hasta 4 semanas. Es por ello que en un paciente con hemocultivos positivos para *Candida* spp. debe realizarse siempre la revisión del fondo de ojo; si existe afectación retiniana se considera que es una forma

diseminada y, por lo tanto, hay que proseguir el tratamiento durante un mínimo de 4 semanas o hasta la desaparición de la lesión.

En pacientes neutropénicos, la recuperación de la cifra de neutrófilos es casi tan importante para la resolución de la candidemia como la terapéutica antifúngica, por lo cual está indicado el uso de citocinas como los estimuladores del crecimiento de las colonias de granulocitos o macrófagos (G-CSF o GM-CSF)³¹.

Candidiasis crónica diseminada (antes hepatoesplénica)

Al igual que en la candidemia, en los pacientes clínicamente estables y que no han recibido profilaxis con azoles aconsejamos tratamiento con fluconazol a dosis ≥ 6 mg/kg/día (400 mg/día) (BIII). En pacientes clínicamente inestables o que han recibido profilaxis con azoles está indicado el inicio con anfotericina B desoxicolato (0,7 mg/kg/día) hasta la estabilización del cuadro (1-2 semanas) o identificación de *Candida* al nivel de especie y si es posible la determinación de la sensibilidad a los antifúngicos^{28,29}. Si en la valoración individualizada del paciente se considera que el riesgo de toxicidad es importante, debe valorarse la utilización de una anfotericina lipídica o de caspofungina.

Si a pesar de la administración de fluconazol, en el paciente persisten la fiebre, mialgias, malestar general, etc., está indicado cambiar a anfotericina B desoxicolato. Si aparecen reacciones adversas o intolerancia, puede administrarse caspofungina o una anfotericina lipídica en las dosis recomendadas previamente. Dada la prolongada duración del tratamiento en estas situaciones se contempla el cambio posterior a voriconazol por vía oral una vez conseguida la estabilización del paciente.

El tratamiento antifúngico debe administrarse durante un mínimo de 6 semanas, aunque debe individualizarse para cada paciente y prolongarse todo lo necesario. Por el momento no existe ninguna prueba diagnóstica que permita realizar un control evolutivo fidedigno de la infección. Hay trabajos que abogan por el seguimiento de ésta mediante tomografía computarizada (TC) y aconsejan continuar el tratamiento hasta la calcificación o resolución de las imágenes hepatoesplénicas; sin embargo, la persistencia de las lesiones en la TC no significa necesariamente falta de respuesta al tratamiento. Posiblemente la práctica de una TC mensual puede ser de utilidad, aunque la única forma medible de respuesta es la evolución clínica del paciente y la normalización de la colostasis hepática, que está presente en la mayoría de los casos.

Durante el tratamiento antifúngico deben proseguirse las pautas de quimioterapia habituales, ya que el pronóstico de la candidiasis crónica diseminada depende en parte del control de la enfermedad de base³².

Candiduria

Se define como candiduria la presencia de *Candida* spp. en orina con independencia del número de colonias por mililitro existentes. Los factores de riesgo relacionados con más frecuencia con la presencia de *Candida* spp. en orina son la instrumentalización del tracto urinario, el uso reciente de antibióticos y la edad avanzada. En muchos

casos la candiduria no implica infección, sino únicamente colonización³³.

El uso de antifúngicos está indicado en un grupo selecto de pacientes con el fin de reducir el riesgo de infección ascendente y/o diseminación hematogena de la levadura. La candiduria asintomática raramente requiere antifúngicos (DIII). Por el contrario, aquella que cursa con sintomatología debe tratarse siempre. Además, los recién nacidos de bajo peso con candiduria y los pacientes asintomáticos que están neutropénicos, que han recibido un trasplante de riñón o que van a ser sometidos a manipulaciones urológicas deben recibir también tratamiento²⁸ (BIII).

Aconsejamos la administración de fluconazol a dosis de 200 mg/día durante un mínimo de 7 días. Si la especie causante es *C. glabrata* o *C. krusei* el fármaco indicado es anfotericina B desoxicolato (0,7 mg/kg/día). En caso de intolerancia o efectos adversos en relación con la misma podría contemplarse la utilización de voriconazol o caspofungina o anfotericinas lipídicas aunque, por su farmacocinética, no tienen un papel relevante en el tratamiento de la candiduria.

Debe realizarse, siempre que sea posible y de forma precoz, la retirada del material instrumental del tracto urinario (sondas, stents, catéteres, etc.). Si esto no fuera posible, el recambio de los existentes puede ser beneficioso. Aunque los lavados o la irrigación vesical con anfotericina B pueden transitoriamente eliminar la candiduria, no se recomienda actualmente su práctica como método terapéutico²⁸ (CIII).

En pacientes trasplantados renales, está indicada la realización precoz de una prueba de imagen (ecografía o TC) que ayude a descartar alteraciones anatómicas que hay que solucionar quirúrgicamente para evitar la pérdida del órgano trasplantado. En el resto de pacientes, tan sólo se debería practicar una prueba de imagen, en caso de candiduria persistente, a pesar del tratamiento antifúngico correcto para descartar la presencia de bolas fúngicas vesicales o abscesos renales secundarios a infecciones ascendentes o con más frecuencia a diseminaciones hematológicas.

Peritonitis

Existen fundamentalmente dos tipos de candidiasis peritoneal, la relacionada con los catéteres peritoneales para diálisis y la posquirúrgica o traumática en relación con la lesión de la pared intestinal o perforación de una víscera abdominal.

En la forma relacionada con la diálisis peritoneal es necesario retirar los catéteres de diálisis³⁴ e iniciar tratamiento con fluconazol 400 mg/día (BIII). Si el cuadro está causado con una especie o cepa resistente a este fármaco es conveniente plantearse el cambio a anfotericina B desoxicolato.

En la forma relacionada con lesiones traumáticas o posquirúrgicas abdominales el antifúngico de elección sigue siendo el fluconazol intravenoso en dosis de 400 mg/día (CIII). Asimismo, es imprescindible la limpieza de la zona y la reparación quirúrgica de la lesión que ha originado la infección. No está recomendada la administración de anfotericina B intraperitoneal por la producción de peritonitis química dolorosa²⁸.

La duración del tratamiento debe regirse por la respuesta clínica del paciente, aunque se aconseja una duración no inferior a 2 semanas.

Endoftalmitis

Deben distinguirse dos formas de afectación ocular, la coriorretinitis, que aparece en el contexto de una infección diseminada por *Candida* spp. (aproximadamente en un 20% de las candidemias), para la cual debe realizarse tratamiento intravenoso con fluconazol o anfotericina B durante un mínimo de 4 semanas y/o hasta la resolución de la afectación ocular, tal como se ha descrito en el apartado anterior. Es necesaria la evaluación oftalmológica periódica del paciente (AII) para decidir si existe progresión de la lesión o disminución de la agudeza visual, ya que la resolución de una endoftalmitis instaurada es difícil con fármacos sistémicos y requiere una vitrectomía.

La segunda forma, es la endoftalmitis, habitualmente posquirúrgica (en relación con cuerpo extraño). En este caso, se recomienda el aspirado del humor vítreo para el examen directo y cultivo en medios específicos y, si éste se confirma, el tratamiento de elección, basándose en estudios previos en adictos a drogas por vía parenteral y en endoftalmitis bacteriana^{35,36}, es siempre la vitrectomía precoz con instilación de anfotericina B local para intentar conservar la agudeza visual. Una vez solucionado el problema local se continuará con la administración del antifúngico por vía sistémica (BIII) como en las formas diseminadas cuya duración habitual es de 6 a 8 semanas.

Endocarditis bacteriana e infección intravascular

Las especies del género *Candida* pueden ocasionar diversas infecciones cardíacas. Entre ellas, la miocarditis es una entidad clínica poco habitual que, en general, es secundaria a diseminación de las levaduras desde su foco de infección original. Asimismo, la pericarditis es una infección muy rara que está relacionada con cirugía cardíaca y con grandes quemados. De todos estos procesos, la infección cardíaca más frecuente es la endocarditis²⁸; además, estas levaduras son los agentes etiológicos principales de las endocarditis fúngicas. Suele ocurrir en personas con antecedentes de cirugía cardíaca, de consumo de drogas por vía parenteral, de uso prolongado de catéteres intravenosos o con de enfermedad valvular subyacente. Deben tenerse en cuenta datos como el alto porcentaje de casos que se deben a especies de levaduras no-*C. albicans* y que las válvulas afectadas con mayor frecuencia son la mitral y la aórtica. Las complicaciones embólicas son más habituales por el gran tamaño que suelen alcanzar las vegetaciones endocárdicas. La endocarditis postoperatoria se manifiesta generalmente en los 2 meses posteriores a la intervención quirúrgica y se han descrito recaídas hasta 8 años más tarde, por lo que la vigilancia de los pacientes debe ser muy estrecha.

Dada su elevada morbimortalidad está justificado el tratamiento médico-quirúrgico agresivo de entrada. La práctica de cirugía precoz es sin duda el tratamiento de elección, incluso antes del inicio de los antifúngicos. Así pues, siempre que sea posible, se procederá al recambio valvular y se iniciará tratamiento con anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) (BIII). Si el paciente no está neutropénico se asociará 5-FC en dosis de 25 mg/kg/día (es

una de las pocas situaciones en las cuales se recomienda la combinación de estos dos antifúngicos). Si dicha pauta, por toxicidad, no puede administrarse, recomendamos la utilización de fluconazol³⁷, asociado a 5-FC. Algunos expertos consideran que las formas lipídicas de anfotericina B podrían ser una alternativa para el tratamiento de estos pacientes, aunque la penetración de estos fármacos en el tejido valvular no se ha evaluado. Por su farmacocinética es posible que voriconazol pueda ser una alternativa terapéutica en estos pacientes³⁸.

Es necesario monitorizar los niveles de 5-FC para mantener unas concentraciones plasmáticas entre 50-100 µg/ml. Asimismo, debe controlarse la función renal y hepática. Una forma indirecta de control de la toxicidad es a través del recuento de leucocitos, si éstos empiezan a descender debe ajustarse la dosis o suprimir la 5-FC³⁹.

Aunque la duración del tratamiento no se conoce, se recomienda realizarlo un mínimo de 6 semanas (CIII). Si no se realiza cirugía, la duración de éste debe prolongarse, pudiendo estar, incluso de por vida, con fluconazol⁴⁰. Las recidivas son frecuentes, por lo que se aconseja un seguimiento clínico del episodio superior a un año.

La candidiasis intravascular es una infección poco frecuente que afecta a enfermos con alteraciones inmunológicas primarias o adquiridas portadores de catéteres o prótesis intravasculares. Se pueden afectar arterias o venas y las manifestaciones clínicas se caracterizan por trombosis regionales y complicaciones embólicas. Cuando aparece una tromboflebitis supurada debe realizarse, siempre que sea posible, resección quirúrgica del segmento afectado. Tras la resección venosa, el tratamiento de es similar al de las otras formas de diseminación aguda hematogena, aconsejándose una duración de 2 semanas. Debido a que esta infección es intravascular, es necesario cerciorarse de que no existan otros focos debidos a diseminación. En los casos en los que el vaso afectado no permita la resección, el tratamiento recomendado es el de la endocarditis.

Aunque no se ha demostrado que la heparina esté formalmente contraindicada no se aconseja su utilización.

Afectación osteoarticular: osteomielitis, artritis y mediastinitis

En las formas osteoarticulares, el desbridamiento quirúrgico, la biopsia y el drenaje permiten un diagnóstico histopatológico y microbiológico más preciso antes de iniciar el tratamiento.

En la osteomielitis debe realizarse, siempre que sea posible, un desbridamiento quirúrgico del área afectada. Aunque clásicamente se preconizaba tratamiento con anfotericina B desoxicolato en dosis de 0,5-1 mg/kg/día durante 6-10 semanas, estudios posteriores han demostrado la efectividad del tratamiento con fluconazol en dosis de 6 mg/kg durante 6-12 meses^{28,41,42}. Una pauta aconsejable sería iniciar tratamiento con anfotericina B durante 2-3 semanas y posteriormente continuar con fluconazol durante 6-12 meses⁴³ (BIII).

En las artritis candidiásicas, el drenaje quirúrgico es fundamental. Existen casos puntuales de curación con la combinación de terapéutica quirúrgica y médica con anfotericina B o fluconazol. La administración intraarticular de anfotericina B o fluconazol no está aconsejada, ya que tanto la anfotericina por vía parenteral

o el fluconazol por vía oral alcanzan concentraciones adecuadas en líquido sinovial. La duración del tratamiento es la misma que la indicada para las osteomielitis^{28,44}.

En las artritis protésicas se requiere una resección de la artroplastia combinada con una pauta antifúngica prolongada cuya duración es desconocida. Aunque se ignora cuál es el momento óptimo para el reimplante, éste debe realizarse tras la erradicación de la infección, definida por la ausencia de sintomatología una vez finalizado el tratamiento médico (CIII). En esta situación, aunque no existen estudios al respecto, el uso de antifúngicos locales (cemento impregnado, *spacers* de polimetilmetacrilato, etc.) podría ser eficaz⁴⁴.

La mediastinitis por *Candida* debe ser tratada con desbridamiento quirúrgico seguida de tratamiento médico con anfotericina B o fluconazol durante 6-12 meses si existe osteomielitis (CIII). No deben realizarse nunca instilaciones de anfotericina B en el mediastino, ya que originan mediastinitis química²⁸.

Meningitis

La meningitis por *Candida* spp. puede aparecer como complicación de una candidiasis diseminada, hecho más frecuente en niños, o como una infección secundaria a intervenciones neuroquirúrgicas, traumatismos o inoculaciones tras una punción lumbar. Su sintomatología no es diferente a la de las meningitis por otros microorganismos, aunque se ha observado una alta incidencia de hidrocefalia⁴⁵.

El tratamiento de elección es anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día) asociada a 5-FC (25 mg/kg/6 h) (BIII). La dosis de 5-FC debe ajustarse para obtener unas concentraciones plasmáticas valle superiores a 25 µg/ml y un pico inferior a 100 µg/ml³⁹. Dada su tendencia a la recaída debe tratarse un mínimo de 4 semanas después de la resolución de todos los síntomas relacionados con la infección.

El tratamiento de la meningitis por *Candida* spp. asociada a procedimientos neuroquirúrgicos (meningitis cerrada poscraneotomía o derivación externa) debe incluir, además del uso de fármacos, la retirada de la prótesis o del material quirúrgico. Asimismo, hay que plantearse la administración de anfotericina B intraventricular o intratecal a dosis de 0,5-1 mg/día⁴⁶. Si existe toxicidad o imposibilidad de usar anfotericina B desoxicolato se administrará anfotericina B liposomal a dosis de 3 mg/kg/día⁴⁷ asociada a 5-FC. Aunque se ha utilizado en algún caso puntual la asociación de fluconazol con 5-FC existe poca experiencia con esta combinación en el tratamiento de la meningitis candidiásica²⁸. Aunque se desconocen datos al respecto, es posible que por sus características farmacocinéticas, voriconazol y caspofungina³⁸ puedan ser una alternativa terapéutica para dicha entidad.

Recomendaciones para el tratamiento de la infección criptocócica

Casi todas las infecciones en seres humanos se deben a una única especie, *Cryptococcus neoformans*, aunque en los últimos años se han descrito infecciones ocasionadas

por otras especies como *C. albidus*, *C. terreus* o *C. laurentii*. Hasta el año 1950, la literatura médica recogía alrededor de 300 casos de infección por *C. neoformans*, pero desde entonces el aumento en el número de casos ha sido constante, debido a los avances diagnósticos y al incremento de enfermos inmunodeprimidos. Tras la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y hasta la utilización de los nuevos fármacos antirretrovirales, *C. neoformans* se convirtió en una de las causas más habituales de meningoencefalitis en adultos, ya que afectaba a un 6-10% de los pacientes⁴⁸.

La criptococosis no produce sintomatología clínica específica ni signos radiológicos o histopatológicos identificables, por lo que su diagnóstico debe basarse en técnicas microbiológicas. En la meningoencefalitis y en las infecciones diseminadas, *C. neoformans* puede ser aislado con facilidad de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), hemocultivos, secreciones respiratorias y orina. Además, el examen directo del LCR con tinta china permite observar las típicas levaduras encapsuladas en un 75% de los casos. Habitualmente, el LCR suele tener cifras ligeramente alteradas de leucocitos, glucosa y proteínas. Una técnica de gran utilidad es la detección del antígeno polisacárido de *C. neoformans*, que detecta la presencia del antígeno del microorganismo en LCR y en suero. Esta prueba resulta diagnóstica hasta en un 90% de los casos, aunque se han descrito falsos negativos en enfermos inmunodeprimidos y falsos positivos en infecciones por *Trichosporon* spp. *C. neoformans* no necesita medios específicos para su aislamiento, por lo que crece en los medios de cultivo empleados habitualmente (agar sangre, agar chocolate y agar Sabouraud). La identificación se realiza mediante pruebas bioquímicas convencionales.

En esta reunión se establecieron únicamente recomendaciones para el tratamiento de la meningoencefalitis criptocócica, que se basaron en estudios publicados en la literatura especializada, la mayoría de ellos referidos a pacientes con SIDA, y en la experiencia personal de los asistentes.

Infección fúngica invasiva por *Cryptococcus neoformans*

Meningitis

Pacientes VIH negativos

Es una meningitis más grave que la que presentan los pacientes seropositivos. El tratamiento de elección es anfotericina B desoxicolato en dosis de 0,7-1 mg/kg/día asociada a 25 mg/kg/6 h de 5-FC durante 2 semanas. Esta pauta consigue la esterilización del LCR en el 60-90% de los pacientes⁴⁹, pero debe administrarse una pauta de consolidación con fluconazol en dosis de 400 mg/día durante un mínimo de 6 semanas, hasta completar un total de 8-10 semanas de tratamiento (BIII). Aunque en los pacientes inmunocompetentes la duración del tratamiento podría ser posiblemente de 6 semanas, se utilizan pautas de mayor duración extrapoladas de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y meningitis criptocócica. Se han obtenido resultados desalentadores con la utilización de fluconazol y 5-FC como terapéutica de

inicio, por lo cual actualmente no se recomienda su utilización⁵⁰. Como régimen alternativo se puede continuar la anfotericina B más 5-FC durante 6-10 semanas sin pasar a fluconazol (AI).

Debe practicarse una punción lumbar después de 2 semanas de tratamiento para comprobar si el LCR es estéril. Los pacientes con un cultivo positivo a las 2 semanas pueden necesitar una prolongación del tratamiento de inducción.

En los pacientes que reciben crónicamente corticoides, se aconseja reducir si es posible la dosis de prednisona (o equivalente) a un mínimo de 10 mg/día, ya que se correlaciona con una mejor respuesta al tratamiento⁴⁹.

En caso de insuficiencia renal o intolerancia a la anfotericina convencional puede administrarse anfotericinas lipídicas asociadas a la 5-FC. Si aparece toxicidad con el fluconazol pueden administrarse anfotericinas lipídicas durante 3-6 semanas o itraconazol en solución 200 mg/12 h. Existen comunicaciones en la literatura médica de meningitis criptocócicas tratadas con voriconazol⁵¹, por lo que puede ser considerado como alternativa terapéutica en situaciones concretas.

La mayoría de lesiones parenquimatosas responden a los antifúngicos sistémicos, aunque aquellas con un tamaño superior a 3 cm pueden necesitar resección quirúrgica. No deben tomarse decisiones terapéuticas en función del título de antígeno criptocócico en sangre o LCR⁴⁹. Si el paciente ha seguido una buena evolución clínica no es necesario practicar una punción lumbar al final del tratamiento.

En el paciente inmunocompetente que ha presentado una meningitis criptocócica no está indicada la profilaxis secundaria. En pacientes inmunodeprimidos por diferentes causas su utilización no está globalmente establecida y dependerá del paciente.

Pacientes VIH positivos

En dos ensayos clínicos se demostró que la respuesta de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA al tratamiento combinado de anfotericina B con 5-FC era superior a la monoterapia con anfotericina B o fluconazol^{52,53}. Otros estudios demostraban también que la combinación de fluconazol con 5-FC parecía superior al fluconazol solo, aunque a expensas de una mayor toxicidad^{54,55}. En estos pacientes también se ha demostrado que la anfotericina B liposomal, sola o en combinación con 5-FC, tiene una menor toxicidad que la anfotericina convencional. Aunque no está establecida parece ser que son eficaces la dosis de 4 mg/kg/día de Ambisome^{®56,57}.

En la actualidad el tratamiento aconsejado es anfotericina B desoxicolato a dosis de 0,7-1 mg/kg/día asociada a 25 mg/kg/6 h de 5-FC durante 2 semanas (AI) para luego administrar fluconazol, 400 mg/día, durante un mínimo de 6 semanas más, hasta completar entre 8 y 10 semanas de tratamiento (A1). En casos individualizados, en pacientes con buen estado general, puede iniciarse únicamente anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día) y si el paciente empeora clínica y neurológicamente además de las medidas de soporte que se especifican en el apartado siguiente, se ha de asociar 5-FC a dosis de 100 mg/kg/día⁵⁸ (BI). El itraconazol, como

tratamiento de consolidación, es menos eficaz que el fluconazol⁴⁹.

Para evitar las recidivas, en pacientes con inmunosupresión grave debe realizarse profilaxis secundaria con fluconazol 200 mg/día, de forma indefinida, hasta que la cifra de CD4 supere las 150-200 células/ μ l tras el inicio del tratamiento antirretroviral altamente eficaz⁵⁹.

Medidas de soporte

Tratamiento de la hipertensión intracraneal

Aproximadamente un 50% de los pacientes con meningitis criptocócica tienen hipertensión intracraneal (HIC). Este aumento de presión se asocia con un incremento de la morbilidad y la mortalidad⁶⁰. Debe medirse la presión del LCR en decúbito lateral y si ésta es superior a 200 mmH₂O debe monitorizarse con catéter de presión intracraneal (PIC) e iniciar tratamiento antiedema. Existen varias opciones terapéuticas como la práctica de punciones lumbares de repetición, la inserción de un drenaje lumbar o la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. En esta situación el tratamiento médico con dexametasona, manitol, acetazolamida, etc., no es muy eficaz.

Como ya se ha comentado anteriormente, aunque el paciente tenga una presión inicial < 200 mmH₂O, a las 2 semanas hay que repetir la punción lumbar como control microbiológico y de la presión del LCR. Si ésta es elevada se practicarán punciones lumbares diarias hasta conseguir disminuirla al 50%. Esta práctica se suspenderá cuando se alcance la estabilidad de forma mantenida. En pacientes con presión > 400 mmH₂O, está indicada la colocación de un drenaje lumbar. Si fallan las dos técnicas anteriores o cuando la sintomatología neurológica persiste o progresa, apareciendo nuevas alteraciones neurológicas, debe colocarse una derivación ventriculoperitoneal.

Bibliografía

1. Annaisse E, Body GP, Kantarjian H. New spectrum on fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1989;11:369-78.
2. Guiot HFL, Fibbe WE, Van't Wout JW. Risk factor for fungal infections in patients with malignant disorders: Implications and emoiric therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994;18:525-32.
3. Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:1045-74.
4. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909-17.
5. Fraser J, Jones M, Dunkel J, Medoof G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.
6. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531-4.
7. Asensio A, Canton R, Vaqué J, Roselló J, Arribas JL. Etiology of hospital-acquired infections in Spanish hospitals (EPINE 1990-1999). *Med Clin (Barc)* 2002;118:725-30.
8. Mc Neil MM, Nash SL, Hajjeh R, Phelan MA, Conn MA, Plikaytis BD, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1987. *Clin Infect Dis* 2001;33:641-47.
9. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
10. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781-803.
11. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:161-72.
12. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Drummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.

13. Walsh TJ, Fingber RW, Arndt C, Hiementz J, Schwatz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
14. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. 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;31:1155-63.
15. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, Rolston K, Lim J, Raad I, et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. Ambisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001;40:511-20.
16. Collazos J, Martínez E, Mayo J, Ibarra S. Pulmonary reactions during treatment with amphotericin B: Review of published cases and guidelines for management. *Clin Infect Dis* 2001;33:E75-82.
17. Goodwin SD, Cleary JD, Walawonder CA, Taylor JW, Grasela TH Jr. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1995;20:755-61.
18. Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 2000;30:653-7.
19. Van der Hoost CM, Saag MS, Cloud GA, Hamhill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
20. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbretch R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-72.
21. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennet JE, Green RE, Oestmann JWW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
22. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, et al. A randomized, double-blind, double dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54.
23. Denning DW. Echinocandins: A new class of antifungal. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:889-91.
24. Mora Duarte J, Betts R, Rotsein C. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
25. Raad I, Maertens J, Sable C. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B (AMB), AMB lipid formulations, or azoles. In Program abstracts for the fortieth Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada 2000. Abstract 1103, p. 371. American Society for Microbiology, Washington, DC.
26. Cuenca-Estrella M, Rodero L, García-Effron G, Rodríguez-Tudela JL. Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolated from blood in Spain and Argentina, 1996-1999. *J Antimicrob Chemother* 2000;49:981-7.
27. Rodríguez-Tudela JL, Cuenca Estrella M. A multicenter study on fungemia caused by yeasts in Spain (April-June 1997). A work group to study fungemia. *Rev Clin Esp* 1999;199:356-61.
28. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
29. Buchner T, De Pauw BE, Filler SG, et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:43-59.
30. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002;34:591-9.
31. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
32. Walsh T, Whitcomb PO, Ravankar S, Shannon K, Alish S, Pizzo PA. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated episodes of neutropenia. *Cancer* 1995;76:2357-62.
33. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: A review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1602-7.
34. Goldie SJ, Kiernan-Tridle L, Torres L. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: A report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis* 1996;28:86-91.
35. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study: A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1479-96.
36. Martínez Vázquez C, Fernández Ulloa J, Bordón J. *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: Response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1130-3.
37. Castiglia M, Smego RA, Sames EL. *Candida* endocarditis and amphotericin B intolerance, potential role for fluconazol. *Inf Dis Clin Pract* 1994;3: 248-53.
38. Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole-Better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002;7:242-56.
39. Francis P, Walsh TJ. Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: New insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1992;15:1003-18.
40. Baddour LM. Long term suppressive therapy for *Candida parapsilosis* induced prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995;70:773-5.
41. Tang C. Successful treatment of *Candida albicans*: Osteomyelitis with fluconazole. *J Infect Dis* 1993;26:89-92.
42. Hennequin C, Bouree P, Hiesse C, Dupont B, Charpentier B. Spondylodiskitis due to *Candida albicans*: Report of two patients who were successfully treated with fluconazole and a review of the literature. *Am J Med* 1993;94: 100-3.
43. Miller DJ, Mrjicano GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: Case report and literature review. *Clin Infect Dis* 2001;33:523-30.
44. Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;34:930-9.
45. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: A 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000;31:458-63.
46. Kaufman BA. Infections of cerebrospinal fluid shunts. En: Scheld WM, editor. *Infections of the central nervous system*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p. 555-77.
47. Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, Vendemia M, De Lucia A. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:146-8.
48. Cox GM, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and *gattii* and *Trichosporon* species. En: Ajello L, Hay RJ, editors. *Medical Mycology*. London: Arnold, 1998; p. 461-86.
49. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WJ, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.
50. Pappas PG, Perfect J, Larsen RA. Cryptococcosis in HIV-negative patients: Analysis of 306 cases (abstract 101). En: 36th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America (Denver, CO). Alexandria: Infectious Diseases of America, 1998.
51. Pappas PG. Therapy of Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *Curr Infect Dis Reports* 2001;3:365-70.
52. Van der Horst C, Saag MS, Cloud GA, Hamhill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
53. Larsen RA, Leal MAE, Chan LS. Fluconazol compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in persons with AIDS. *Ann Intern Med* 1990;113:183-7.
54. Larsen RA, Bozzette SA, Jones B, Haghghat D, Leal MA, Forthal D, et al. Fluconazole combined with flucytosine for cryptococcal meningitis in persons with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:741-5.
55. Mayanja-Kizza H, Oishi K, Mitarai S, Yamashita H, Nalongo K, Watanabe K, et al. Combination therapy with fluconazole and flucytosine for cryptococcal meningitis in Ugandan patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:1362-8.
56. White M, Cirrione C, Blevins A, Armstrong D. Cryptococcal meningitis: Outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. *J Infect Dis* 1992;165:960-3.
57. Leenders AC, Reiss P, Portergies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome) compared with amphotericin B followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997;11:1463-71.
58. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1992;326:83-9.
59. Martínez E, García-Viejo MA, Marcos MA, Pérez Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:2615-7.
60. Graybill JR, Sobel J, Saag M. Cerebrospinal fluid hypertension patients with AIDS and cryptococcal meningitis (abstract I-153). En: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto, ON, Canada). Washington: American Society for Microbiology, 1997.