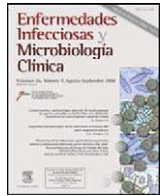


Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Candidemia: impacto de los estudios epidemiológicos en la terapéutica y en el pronóstico de una infección grave

Candidemia: impact of epidemiological studies on the treatment and prognosis of a serious infection

Benito Almirante^a y Manuel Cuenca-Estrella^{b,*}

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

El trabajo publicado en el presente número de la Revista por Rodríguez-Hernández et al¹, titulado «Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces», recoge los resultados y conclusiones de un estudio epidemiológico poblacional prospectivo sobre la candidemia, realizado en Andalucía en 2005 y 2006.

Los estudios de vigilancia epidemiológica se han popularizado en las últimas décadas. El análisis de la etiología, los factores de riesgo, la respuesta al tratamiento, la resistencia a los antimicrobianos y la mortalidad asociados a las enfermedades infecciosas ha permitido desarrollar procedimientos diagnósticos y terapéuticos más eficaces, que han reducido la mortalidad y ayudado a controlar el gasto sanitario. Gracias a estos estudios, hoy en día se sabe que la candidemia es una infección frecuente en algunos grupos de enfermos, con determinadas causas favorecedoras, y poco habitual en otros colectivos. También se conoce su etiología, la distribución de las diferentes especies de *Candida* y los porcentajes de cepas con resistencia a los antifúngicos. Asimismo, se han analizado las principales manifestaciones clínicas y las cifras de mortalidad asociada a la infección^{2–7}.

Todas estas publicaciones han puesto de manifiesto la necesidad de realizar los estudios periódicamente, ya que la epidemiología de la infección varía con el transcurso de los años. Por otra parte, no deben aceptarse las conclusiones de los trabajos realizados en otras zonas geográficas, pues la epidemiología local puede estar influenciada por condiciones climáticas y por las prácticas sanitarias de cada área^{8,9}.

Por tanto, el trabajo publicado por Rodríguez-Hernández et al sirve para conocer la epidemiología de la candidemia en Andalucía. Es un estudio poblacional, que recoge todos los casos de la infección en una determinada zona geográfica por lo que, sin duda alguna, sus conclusiones son representativas y deben tomarse en consideración para diseñar procedimientos de intervención en esta comunidad autónoma.

El primer dato que ha de analizarse es el de la incidencia, 0,58 episodios por cada 1.000 altas hospitalarias, muy parecido a las cifras comunicadas por otros estudios poblacionales europeos y, prácticamente, similar a la del estudio de Barcelona (0,53 episodios), que quizá sea el estudio epidemiológico más completo realizado en España hasta la fecha².

Los factores de riesgo que se observaron con mayor frecuencia, también se han descrito, en mayor o menor medida, en estudios previos^{9,10}. Las condiciones predisponentes más habituales fueron el tratamiento antibiótico, que se observó en el 93% de los casos, la presencia de catéter venoso central (84%), nutrición parenteral (50%), intervenciones quirúrgicas (50%) y enfermedad neoplásica (41%).

En cuanto a la etiología de la infección, la epidemiología andaluza es parecida a otros estudios realizados en nuestro país^{2,6,7,10–12}. *Candida albicans* causa la mitad de todas las candidemias. Las especies restantes, denominadas como especies diferentes a *C. albicans* en la literatura especializada, son la causa de la otra mitad. En el estudio andaluz, *C. albicans* causó el 52% de las infecciones. En cuanto a la distribución de las otras especies, hubo ligeras diferencias, como la prevalencia de *C. parapsilosis* que fue del 15,6%, porcentaje algo inferior al observado en otros estudios españoles¹¹, donde se situaba entre el 20 y el 30%. Por otra parte, *C. tropicalis* y *C. glabrata* causaron el 13 y el 12% de los casos, respectivamente, mientras que en publicaciones españolas previas la prevalencia de estas especies pocas veces superó el 10%. No obstante, el ascenso en la prevalencia de *C. glabrata* se ha observado en otros países y hay diversos estudios epidemiológicos retrospectivos, alguno realizado en España, que apuntan también al ascenso en la frecuencia de esta especie^{3,4,13}.

La resistencia a los antifúngicos es otro aspecto que tiene que analizarse. Los resultados del estudio andaluz indican que la resistencia in vitro a fluconazol sigue siendo baja, ya que sólo el 4% de las cepas mostraron resistencia a este azol. Otro 7% mostró una concentración mínima inhibitoria (CMI) a fluconazol de 16–32 mg/l, por lo que se consideraron sensibles dependiente de la dosis. La mayor parte de estas cepas eran *C. glabrata* y *C. krusei*, especies que son resistentes o con sensibilidad reducida a este fármaco.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcuenca-estrella@isciii.es (M. Cuenca-Estrella).

Sin embargo, nos gustaría hacer algunas consideraciones. En primer lugar, los autores del estudio utilizan los puntos de corte propuestos por el CLSI estadounidense (Clinical Laboratory Standards Institute) para interpretar los resultados del estudio de sensibilidad con fluconazol¹⁴. Estos puntos de corte son ≤ 8 mg/l para las cepas sensible, 16-32 mg/l para las cepas sensibles dependientes de la dosis y ≥ 64 mg/l para las cepas resistentes. Muchos expertos, entre los que se encuentran los miembros del EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing), consideran que estos puntos de corte son demasiado elevados y han propuesto otros basándose en análisis poblacionales y de respuesta al antifúngico¹⁵. Estos puntos de corte son ≤ 2 mg/l para las cepas sensibles, 4 mg/l para las cepas con sensibilidad intermedia a fluconazol y > 4 mg/l para las cepas resistentes. Debe indicarse, que el CLSI va a modificar sus puntos de corte de fluconazol, estableciendo unos valores similares a los del EUCAST para *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*¹⁶. Además, el subcomité del EUCAST así como otros muchos expertos consideran que *C. glabrata* no debe tratarse con fluconazol, independientemente de la CMI de la cepa, ya que desarrolla resistencia con facilidad y, por tanto, aumenta la probabilidad de que se produzca un fracaso terapéutico.

Tomando en cuenta las consideraciones anteriores, si se suman las prevalencias de *C. glabrata* y de *C. krusei* del estudio andaluz, el porcentaje de cepas con posible resistencia a fluconazol podría alcanzar el 15,6%. Si además se añaden las otras cepas que mostraron CMI elevadas (3 *C. tropicalis* y 1 *C. guilliermondii*), la cifra final de cepas con resistencia a fluconazol sería del 17,5%, porcentaje que debería tomarse en consideración a la hora de prescribir el tratamiento inicial de la candidemia. Es muy posible que si los autores analizaran sus resultados con los nuevos puntos de corte, este porcentaje de resistencia aumentara, como ya se ha observado en otros estudios europeos, en los que el porcentaje de cepas con sensibilidad disminuida a fluconazol se situó en el 20-30% de los casos^{3,8}.

Otro aspecto destacable es el porcentaje de resistencia de *C. tropicalis* a fluconazol. Algunos trabajos publicados con anterioridad han indicado que el porcentaje de cepas de esta especie con resistencia a fluconazol podría estar incrementándose^{12,13}. Este es uno de los primeros estudios epidemiológicos poblacionales que comunica que el porcentaje de resistencias a fluconazol en *C. tropicalis* supera el 10% (10,3%), utilizando además los puntos de corte del CLSI que se consideran demasiado altos en la actualidad. El trabajo andaluz incluye un número bajo de cepas de esta especie, pero si sus resultados se confirman en próximos estudios, este cambio epidemiológico será trascendental a la hora de diseñar recomendaciones terapéuticas y guías clínicas.

La mortalidad de la infección invasora por *Candida* spp. es muy elevada, ya que en el momento actual puede superar la cifra del 40%. Sin embargo, en dicha mortalidad está incluida la asociada con las enfermedades de base graves que presentan muchos de los pacientes infectados. La mortalidad atribuible, evaluada en diferentes estudios recientes, se ha situado en valores que oscilan entre un 10% y alrededor de un 50%, cifras que se han mantenido estables desde hace más de 30 años^{2-5,17-19}.

El impacto de la terapia adecuada sobre la mortalidad atribuible a la candidemia es muy relevante. En un estudio realizado en un hospital terciario²⁰ se ha comprobado que un retraso superior a las 12 h, tras la extracción de la sangre del primer hemocultivo positivo, en la administración de un tratamiento antifúngico adecuado es un factor predictor independiente de mortalidad hospitalaria. La estratificación de los pacientes según el valor del APACHE II, en valores superiores e inferiores a 15, demostró igualmente un claro beneficio protector de la terapia precoz antifúngica adecuada. En otros estudios^{21,22} se ha comprobado como los retrasos de 24 o 48 h en el inicio del tratamiento adecuado se asocian de forma independiente con la mortalidad de la candidemia. En diferentes estudios

poblacionales se ha observado como la administración de tratamiento antifúngico adecuado durante al menos 5 o 7 días, asociado con la retirada de los catéteres vasculares en alguno de ellos, tiene una relación estadísticamente significativa con la disminución de la mortalidad atribuible y tardía de la candidemia^{2,23}.

En el trabajo de Rodríguez Hernández et al se documenta que el 87% de los pacientes recibieron terapia antifúngica empírica, aunque en solo el 70% de los casos la misma fue considerada adecuada, ya que se utilizó de forma preferente fluconazol. La asociación de una terapia empírica adecuada al mantenimiento de los catéteres vasculares en los primeros días podría explicar las tasas más elevadas de mortalidad en dichos pacientes y la persistencia de la detección de la candidemia en los hemocultivos. Casi el 60% de los pacientes con una tercera tanda de hemocultivos positivos (16 fallecimientos entre 27 pacientes estudiados) fallecieron. La retirada precoz de los catéteres vasculares en los pacientes con candidemia sigue siendo un tema de debate por la ausencia de estudios bien diseñados y aleatorios. En series recientes no ha podido demostrarse su efecto protector sobre la supervivencia, excepto en los pacientes cuyo foco de origen es el propio dispositivo^{6,24}.

El tratamiento antifúngico precoz constituye probablemente un elemento clave para la obtención de un pronóstico favorable en los pacientes con candidemia. En los últimos años, se han publicado diversos estudios que han evaluado escalas de estratificación del riesgo para presentar una candidemia, en el que se incluyen el uso de antibióticos de amplio espectro, la colonización previa por *Candida* spp., la cirugía reciente o la hemodiálisis^{25,26}. En el más reciente de ellos, denominado «*Candida score*», realizado en nuestro país, los cuatro factores independientes fueron: sepsis clínica (2 puntos), cirugía reciente abdominal (1 punto), uso de nutrición parenteral (1 punto) y colonización multifocal (1 punto). Un valor superior a 2,5 puntos tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 74% para identificar a pacientes con posibilidad de tener una candidiasis invasora²⁶.

Las recomendaciones para el tratamiento de la candidemia se encuentran recogidas en documentos de consenso de reciente aparición^{27,28}. Entre sus recomendaciones más relevantes se encuentran la necesidad de administrar tratamiento antifúngico a todos los pacientes con candidemia o candidiasis invasora y la valoración de la retirada de los catéteres vasculares, en especial si éstos pueden ser el foco de origen de la infección. La duración del tratamiento antifúngico no ha sido valorada de forma específica en estudios clínicos controlados, aunque se acepta que una terapia de 14 días, tras los primeros cultivos negativos y la mejoría del cuadro clínico, es adecuada para obtener una resolución de la candidemia. La afectación ocular, en forma de endoftalmitis, detectada en el 6,5% de los pacientes en los que se realizó un examen del fondo de ojo de la serie de Rodríguez Hernández et al, condiciona la prolongación del tratamiento antifúngico hasta completar las 4 semanas^{27,28}.

La elección del antifúngico para el tratamiento empírico inicial de una candidemia depende de los siguientes factores: estado clínico del paciente, distribución de las diferentes especies de *Candida* en cada área geográfica y prevalencia de la resistencia a los azoles, características del paciente (edad, presencia de neutropenia y condiciones asociadas como la nutrición parenteral, la cirugía previa abdominal y la exposición a antimicrobianos) y tratamientos previos con azoles²⁹.

La terapia empírica con fluconazol en los pacientes afectados de candidemia ha demostrado claramente su eficacia en pacientes con estabilidad hemodinámica y sin neutropenia asociada o exposición previa a los azoles^{30,31}. La presencia de signos de sepsis grave o la inestabilidad hemodinámica requieren el uso de una terapia antifúngica de amplia cobertura y con potente actividad intrínseca durante las primeras horas de evolución. Por lo tanto, en este tipo de situaciones los polienos o las equinocandinas constituirían la terapia empírica de elección²⁹.

La importancia de la distribución en especies y su sensibilidad antifúngica en cada área geográfica es, sin duda, un elemento fundamental para la elección de la terapia empírica en la candidemia. Como se ha indicado anteriormente, en nuestro medio geográfico más del 50% de las candidemias en el momento actual están causadas por especies de *Candida* diferentes a *C. albicans*, en las que la frecuencia de resistencia a los azoles puede ser globalmente superior al 10%^{1,2,12,32}.

La característica del paciente de mayor relevancia para la elección del tratamiento antifúngico inicial es la presencia de neutropenia asociada a la candidemia, sobre todo si existen antecedentes de tratamientos o profilaxis con azoles. En casos de sepsis grave parece aconsejable el uso inicial de tratamientos alternativos a los azoles, especialmente las equinocandinas^{27,29}.

La candidemia en pacientes portadores de catéteres para la nutrición parenteral o en la población neonatal está causada en la mayoría de ocasiones por *C. albicans* o *C. parapsilosis*, ambas especies con niveles de resistencia a los azoles inapreciables^{2,8,10,12}. La terapia inicial con fluconazol parece la pauta más adecuada para este tipo de pacientes.

En los pacientes con exposición previa a los azoles, especialmente en regímenes de profilaxis de la infección fúngica invasora, como son los afectados de neoplasias hematológicas, los trasplantados y los sometidos a cirugía compleja abdominal, han de recibir una pauta inicial de tratamiento de la candidemia en la que no se incluyan dichos antifúngicos^{27–29}.

La prolongación de la estancia hospitalaria en los pacientes con candidiasis invasiva es superior a los 10 días, pudiendo alcanzar los 30 días de exceso de hospitalización, respecto a los sujetos controles, después de su ajuste por las enfermedades de base y la gravedad de la infección. Por lo tanto, debido a la elevada prevalencia de la infección y su impacto en la prolongación de la estancia hospitalaria y en la mortalidad, el exceso de coste atribuible puede llegar a ser muy elevado. En EE. UU. se ha estimado que el incremento medio del coste por paciente con candidemia sería de alrededor de 45.000 dólares (valor de 1997) y que el gasto total anual en dicho país superaría la cifra de 1,7 billones de dólares (valor de 1998)⁸.

Bibliografía

- Rodríguez-Hernández MJ, Ruiz-Pérez de Pipaon M, Márquez M, Martín-Rico P, Castón JJ, Guerrero-Sánchez FM, et al. Candidemias: análisis multicéntrico en 16 hospitales andaluces. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:328–33.
- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829–35.
- Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Jensen IM, Knudsen JD, Lundgren B, et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4434–40.
- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1695–703.
- Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med*. 2008;36:2967–72.
- Rodríguez D, Park BJ, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Mensa J, et al. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:788–93.
- Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:317–22.
- Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. The current role of the reference procedures by CLSI and EUCAST in the detection of resistance to antifungal agents in vitro. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:267–76.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133–63.
- Rodríguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, et al. Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1676–82.
- Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida* parapsilosis bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1681–5.
- Gomez-Lopez A, Zaragoza O, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Pharmacotherapy of yeast infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:2801–16.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzon A, Rodríguez-Tudela JL. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:917–21.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast; Approved Standard-Third Edition. CLSI document M27-A3. Wayne: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.
- Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST technical note on fluconazole. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:193–5.
- Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat*. 2010;13:180–95.
- Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, Da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2816–23.
- Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Marriott D, Playford EG, Ellis D, et al. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1508–16.
- Odds FC, Hanson MF, Davidson AD, Jacobsen MD, Wright P, Whyte JA, et al. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland. *J Med Microbiol*. 2007;56:1066–75.
- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3640–5.
- Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med*. 2002;113:480–5.
- Garroute-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1118–26.
- Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:540–7.
- Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2010;51:295–303.
- Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream infections due to *Candida* species in the intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 6:S389–93.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system («*Candida* score») for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006;34:730–7.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503–35.
- Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2011. doi:10.1016/j.eimc.2011.01.008.
- Spellberg BJ, Filler SG, Edwards Jr JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:244–51.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute*. *N Engl J Med*. 1994;331:1325–30.
- Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smail F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Canadian Candidemia Study Group*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:337–45.
- Peman J, Canton E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:23–30.