



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
Rosario - Santa Fe - República Argentina

## Artículo especial

## Terapia de decontaminación selectiva del tracto digestivo como profilaxis antifúngica en pacientes críticos

(\*) Dr. Osvaldo Hernández Flores  
(\*) Dr. Juan Carlos Espejel Ledezma  
(\*) Dra. Herlinda Barón Torres  
(\*) Dra. Judith Maldonado Sil  
(\*\*) Dr. José M. Conde Mercado

El cuerpo humano contiene aproximadamente 1013 células y alberga aproximadamente de 1014 a 1015 microorganismos individuales. La flora normal del intestino contiene más de 400 especies de anaerobios en una concentración total de 1011 a 1012 unidades formadoras de colonias (ufc) por gramo de heces. La flora aerobia compuesta por bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos es inferior a 108 ufc/g y la concentración media de hongos es inferior a 103 ufc/g. La bacteria *Escherichia Coli* es el bacilo gran negativo predominante y entre los cocos gran positivos el *enterococo*. Menos del 0.1% de la flora normal está constituida por aerobios, sin embargo la mayoría de las infecciones endógenas son causadas por esta flora. (1)

La flora microbiana humana sufre cambios constantes y éstos pueden ser inducidos por el ambiente, terapias farmacológicas, características del huésped y del microorganismo. Los agentes antimicrobianos pueden influir en la flora microbiana del tracto digestivo cuando son absorbidos parcialmente tras la administración oral o cuando son excretados en la saliva, bilis, o moco. Debemos tomar en cuenta que en algunos casos la actividad residual de muchos antimicrobianos es suficiente para interferir el balance ecológico de la flora intestinal, lo que puede condicionar la colonización por agentes exógenos los cuales son microorganismos aerobios o anaerobios que

pueden ser parte de la flora normal y en condiciones normales no desencadenan infección. La flora intestinal anaerobia tiene un efecto protector contra la colonización por bacilos aerobios Gram negativos. Si esta flora anaerobia disminuye o desaparece aumenta la colonización por bacilos aerobios gran negativos con el consiguiente riesgo de infección. (2,3)

Entre la flora comunitaria normal que se detecta en las muestras de escrutinio al ingreso del paciente previamente sano se encuentran: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y especies de *Candida*. En los pacientes hospitalizados se ha demostrado un cambio de flora microbiana encontrándose de forma más común los siguientes microorganismos: *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* o *Pseudomonas sp.*

Las infecciones detectadas con mayor frecuencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) son las infecciones primarias endógenas causadas por microorganismos potencialmente patógenos que portaba el enfermo al ingreso en la UCI y estas infecciones ocurren precozmente. Las infecciones secundarias endógenas son causadas invariablemente por microorganismos hospitalarios, que no tenía el enfermo al ingreso y ocurren más tardíamente durante su estancia en la UCI. Aproximadamente 7 a 10 días del internamiento el paciente se coloniza en orofaringe o recto, posteriormente se produce sobrecrecimiento bacteriano y finalmente la infección. Este tipo de infecciones representan una tercera parte de las detectadas en la UCI.

Las infecciones exógenas representan el 20% en los pacientes en la UCI, y son causadas por flora hospitalaria y sin desarrollar previamente el paciente

(\*) Médicos Residentes de IV Año del Curso Universitario de Medicina Interna, afiliado a la UNAM.

(\*\*) Director Médico del Hospital Juárez de México - Secretaría de Salud - México, D. F.

Correspondencia a:  
jmcondem@yahoo.com.mx

© 2009 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Julio de 2009

un estado de portador. Las infecciones respiratorias por *Acinetobacter* producidas por una contaminación del equipo de ventilación mecánica o una aspiración traqueal, representa un ejemplo de éstas.

La epidemiología de la infección fúngica en las UCI ha sufrido variaciones significativas en las últimas 2 décadas, pero el común denominador ha sido un incremento en las mismas, no solo por el hecho de mayor enfoque a los pacientes, el desarrollo tecnológico disponible sobre todo para el diagnóstico, sino por la elevación en el número de casos clínicos y su

demonstración por el laboratorio, dado que las consecuencias catastróficas de estas infecciones, sobre todo el alta mortalidad no parece haberse modificado a pesar de los avances que se han tenido en ese periodo de tiempo. La tabla 1 especifica la clasificación clínica de la entidad infecciosa fúngica más común en las UCI actualmente.

Tabla 1

Clasificación clínica de la candidiasis	
Colonización	Candidiasis invasora
<b>Candidiasis localizada</b>	
Invasora (peritoneal, pleural,	
Superficial (Esofágica, urinaria, etc.)	
<b>Candidiasis diseminada</b>	
Candidemia	
Candidiasis invasora diseminada	
• Aguda	
• Crónica	

La infección fúngica en las UCI tiene una relación directa con la estancia en la Unidad y en más del 80% se encuentra relacionada con el género *Candida* y el restante porcentaje lo originan *Aspergillus* y mucorales. Diversos estudios en Europa han proporcionado cifras orientadoras sobre el problema de las enfermedades por hongos en los pacientes en estado crítico, entre ellos el Estudio Nacional Español de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI) demostró que el 6% de los organismos aislados en estas Unidades eran hongos, los cuales producían 0,16 episodios de fungemia.(23). Otros 2 estudios, uno de prevalencia denominado EPIFUCI, que fue observacional y se efectuó en 1,562 pacientes ingresados en 64 UCI encontró hongos en el 16% de los cultivos, responsables de infección en el 7,7 % de los casos y el estudio de incidencia llamado EPCAN evaluó prospectivamente 1,765 pacientes de 73 unidades con internamientos superiores a 7 días en UCI y encontró colonización por hongos en casi el 50% e infección fúngica en solo el 6 % aplicando todos los criterios de certeza. La situación de la infección por hongos en las UCI tiene diversas variantes que se señalan en la tabla 2. (24)

En los últimos 25 años la proporción de infecciones nosocomiales causadas por hongos se ha incrementado dramáticamente y la mitad de éstas se presentan en pacientes críticos. En la UCI las infecciones por *Candida* son la tercera causa de cultivos positivos, por detrás de los estafilococos coagulasa negativos y el estafilococo aureus. (13)

Dentro de las infecciones micóticas las especies de *Candida* representan más del 80% de todas las infecciones nosocomiales. Especies de *Aspergillus*, *Fusarium* y *Rhizopus* representan el otro 10-20%.

Tabla 2

Situación actual de la infección por hongos grave invasora
<b>Incremento en el número global de casos</b>
Incremento en el número de pacientes susceptibles
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasplante de órganos</li> <li>• Pacientes Oncohematológicos</li> <li>• Mejora de cuidados críticos</li> </ul>
Aparición de nuevos grupos de pacientes afectados
Utilización "masiva" de antibióticos de espectro amplio
Mejoría en el diagnóstico microbiológico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuevas pruebas diagnósticas</li> <li>• Reconocimiento del papel patógeno de hongos "saprófitos"</li> </ul>
<b>Aparición de nuevos patógenos</b>
Hongos "emergentes"
Cepas resistentes a los antifúngicos en las especies habituales
<b>Disponibilidad creciente de nuevos fármacos antifúngicos</b>

En un estudio clásico realizado por Wey y col. los pacientes con una infección por hongos presentaron un 38 % de mortalidad agregada a la basal de la patología principal. (14).

El objetivo de la descontaminación selectiva del tracto digestivo es eliminar esa flora de bacilos aerobios gram negativos y hongos del tracto digestivo sin alterar la flora anaerobia normal, con la finalidad de impedir el desarrollo de infecciones y la aparición de flora multiresistente.

## FACTORES DE RIESGO DE INFECCION EN LOS PACIENTES CRITICOS

Muchos de los factores de riesgo considerados representan en realidad características típicas de los pacientes críticos. Entre estos factores se encuentran la

presencia de catéteres venosos centrales, el uso de antibioterapia de amplio espectro, así como la administración de nutrición parenteral y ventilación mecánica invasiva. Con la finalidad de disminuir el riesgo de infecciones en los pacientes críticos se debe considerar la posibilidad de reducir la presencia de catéteres vasculares y la terapéutica antibiótica de amplio espectro, así como preferir la nutrición enteral sobre la parenteral, cuando las condiciones clínicas del paciente lo permitan.

En el desarrollo de infecciones fúngicas invasoras, el factor de riesgo más determinante es la colonización del tracto digestivo previa al episodio de infección. Los ensayos clínicos sobre descontaminación selectiva del tracto digestivo en los que se emplea anfotericina B o nistatina como régimen de prevención muestran una reducción significativa de la infección fúngica. Sin embargo el empleo sistemático de fluconazol se asocia a la aparición de cepas de *Candida* no albicans resistentes y se han descrito aumentos en la prevalencia de estas cepas en UCI quirúrgicas que lo utilizan de manera "rutinaria".

El subgrupo de alto riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas lo constituyen los pacientes que cursan con una pérdida de la integridad del tracto digestivo y salida de contenido intestinal, ya sea primaria o por dehiscencia de la herida, con colonización fúngica conocida y tratamiento previo con antibiótico sistémico de amplio espectro. El empleo del catéter central representa de igual forma un factor de riesgo para la infección micótica ya que los pacientes sin colocación de éste presentan una incidencia promedio de 0.98/1000 pacientes infectados por día de estancia hospitalaria, con un incremento de 1.42/1000 pacientes por día en aquellos con este factor.

Los factores de riesgo que actúan como predisponentes para el desarrollo de candidiasis invasora los podemos dividir en 2 grupos principales: sistémicos y locales; representando el grupo de mayor riesgo aquellos pacientes con factores sistémicos lo que se enlista en las tablas 3 y 4.

Tabla 3

## Factores sistémicos para adquirir candidiasis invasora

Cirugía abdominal	Riesgo relativo (RR) 7,3
Enfermedad hematológica	
Neutropenia > 7 días	
Prematurez	
Terapia antibiótica de amplio espectro	
Antecedente de quimio-radioterapia	
Trasplantes de médula ósea u órgano sólido	
Hemodiálisis	RR 4,2

Tabla 4

## Factores sistémicos para adquirir candidiasis invasora

Nutrición parenteral total	RR 3,6
Catéter venoso central	RR 5,4
Colonización previa en > 2 sitios	
Daño al tracto gastrointestinal	
Quemaduras extensas	
Catéter urinario permanente	

Obviamente los pacientes con inmunosupresión, con defectos y disfunción de las células T así como en los mecanismos de fagocitosis tienen un incremento en el riesgo de infecciones fúngicas. Algunos autores han sugerido que los pacientes en la UCI que se encuentran en alto riesgo son aquellos que presentan 3 o más factores de riesgo. (15)

En los pacientes no neutropénicos con candidemia 84% de las especies colonizantes son idénticas a las causantes de la infección, con un tiempo que oscila entre la colonización y la infección en aproximadamente 5 días. La máxima colonización ocurre entre los días 10 y 15 de estancia en la UCI pero como se había mencionado algunos pacientes pueden presentar cultivos positivos desde el quinto día. Sin embargo varios estudios han sugerido que la colonización no es suficiente para predecir una infección, ya que la prevalencia de las infecciones fúngicas invasivas es del 2% y la colonización por el contrario tiene una prevalencia del 64%. Esto traduce un valor predictivo positivo bajo en caso de colonización positiva, por lo cual este aspecto no se puede utilizar de forma aislada como un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas. Sin embargo en ausencia de colonización la presencia de infección es poco probable teniendo por lo tanto un alto valor predictivo negativo. (16)

## CANDIDIASIS INVASORA

Las levaduras del género *Candida* pueden causar cuadros que varían de infecciones superficiales simples a procesos invasivos graves, presentando un amplio espectro de manifestaciones clínicas, siendo éstas consideradas importantes patógenos oportunistas letales en infecciones invasoras. La principal especie patógena del género es *C. albicans*, cuyo hábitat fundamental es el tracto digestivo del hombre y otros mamíferos, conviviendo pacíficamente con el huésped hasta encontrar condiciones biológicas favorables que les permitan proliferar e invadir causando infección.

La incidencia de candidiasis invasora varía entre 5 a 25% según el grupo de pacientes, con un promedio del 10 al 15% de las infecciones nosocomiales con aislamiento primario en hemocultivos, presentando

una letalidad entre 30 a 80%. El Programa SENTRY en su vigilancia internacional de candidiasis hidatígena, constató a partir de 306 casos de candidemia en 1997 que el 80% son de origen intrahospitalario y que el 50% afectaron a pacientes internados en la UCI. (7) La incidencia de infecciones causadas por *Candida* sp. en las unidades de cuidados intensivos ha incrementado de forma substancial en los últimos años. La prevalencia de la candidiasis invasiva es relativamente baja en los primeros 5 a 7 días de estancia en la UCI, pero dicha prevalencia se incrementa para el día 7 de forma dramática alcanzando su pico a los 21 días. La candidiasis invasiva ha sido asociada con sepsis severa, choque séptico y falla orgánica múltiple de características similares a las causadas por patógenos bacteriana. La candidiasis invasiva es usualmente detectada tardíamente durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos y su diagnóstico representa un desafío ya que la tasa de mortalidad estimada es de 40% a pesar del desarrollo de nuevos agentes antifúngicos. (6)

En la tabla 5 se señalan los niveles de actividad (0 = a no actividad y +++ la mayor sensibilidad) de los principales fármacos antifúngicos de uso común en las UCI frente a los agentes patógenos más identificados por cultivo que causan infección fúngica invasora.

Además del aumento de la candidiasis invasora, se ha descrito un cambio en el patrón etiológico de estos agentes. A pesar de que *C. albicans* continua presentándose como la especie más frecuente en todas las formas de candidiasis, su prevalencia ha disminuido drásticamente como agente de infecciones invasoras, atribuido al exitoso tratamiento profiláctico con fluconazol, dando lugar a un aumento considerable de candidiasis por otras especies del género, principalmente de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*, con frecuencia variable según la región geográfica y periodo de tiempo.

El médico deberá tener particular cuidado con 3 especies de *Candida* no *albicans* que pueden causar infecciones graves como son: *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. lusitanae* debido a que estas especies presentan una sensibilidad dosis dependiente ya que las especies de *C. albicans* son muy sensibles al fluconazol con una sensibilidad que oscila en el rango de 0.125-0.250 ug/ml y para las especies mencionadas, principalmente

Tabla 5

Actividad de los principales antifúngicos				
Hongo	Anfotericina B	Itraconazol	Fluconazol	Caspofungina
<i>Candida</i>	+++	+++	+++	+++
<i>Candida-R</i>	+++	+	0	+++
<i>Aspergillus</i>	+++	+++	0	+++
<i>Mucor</i>	+++	0	0	0
<i>Criptotococcus</i>	+++	++	+++	0
Emergentes	+++	0/+	0	0

*C. glabrata* la concentración mínima inhibitoria es de 16 ug/ml, con resistencia variable al itraconazol y anfotericina B. (17). La tabla 6 ilustra los cambios en el factor tiempo-anual de las diferentes especies de *Candida* como agentes etiológicos.

Tabla 6

Cambio patrón ecológico de candidiasis			
Especie	1984	1990	1997
<i>C. albicans</i>	80	58	56
<i>C. tropicalis</i>	10	15	7
<i>C. parapsilosis</i>	6	12	9
<i>C. glabrata</i>	< 9	9	19
<i>C. krusei</i>		< 6	2,5
<i>C. guilliermondi</i>			0,5
Otras			6

El diagnóstico presuntivo de infección fúngica basado en la clínica y exámenes radiológicos o de ultrasonografía es confirmado solamente a través de la observación, aislamiento e identificación del hongo a partir del material clínico representativo de la infección profunda, en el laboratorio. El diagnóstico de micosis invasora en pacientes inmunodeprimidos solo por métodos indirectos como detección de anticuerpos específicos y/o antígenos de *Candida* circulantes, no presenta resultados satisfactorios debido a la moderada sensibilidad y/o especificidad, recomendándose hoy su aplicación conjunta con los métodos directos. El aislamiento de un hongo sin la presencia de signos o síntomas clínicos de infección se define como "colonización". Después de ésta las especies de *Candida* tienen acceso al torrente sanguíneo a través de 3 rutas importantes como son: el tracto gastrointestinal, a través de un catéter intravascular y por medio de una fuente localizada. El aislamiento de este hongo en la sangre es considerada universalmente como una infección fúngica. (18)

Estudios realizados en pacientes con candidiasis invasiva documentada durante los años '80 mostraron que el hemocultivo convencional realizado

en condiciones óptimas, recuperó levaduras sólo en un 30% a 50% de los casos. El aislamiento del hongo en sangre depende de factores como volumen de muestra, frecuencia de muestreo, medio de cultivo, condiciones de incubación y métodos de procesamiento. El empleo de sistemas comerciales como medios bifásicos, lisis centrifugación y resina de alto volumen aumentaron la sensibilidad del examen por lo menos al doble (> 60%) con reducción del tiempo de aislamiento (entre 22 a 96 hrs). Por lo tanto, el principal objetivo es evidenciar la presencia de la levadura en muestras clínicas provenientes de sitios estériles, representativos del sitio de infección, recomendándose el estudio sistemático a través de hemocultivo específicos en pacientes de alto riesgo. Sin embargo no se debe de cometer el error de descartar una infección micótica en los pacientes con hemocultivo negativo ya que cerca de 44% de los pacientes con cultivo y biopsias negativas mostraron en la autopsia evidencia de infección fúngica diseminada. (18)

Recientemente los resultados de la medición del 1,3 beta glucagon han sido alentadoras para el diagnóstico de infecciones fúngicas mostrando una sensibilidad y especificidad del 69.9% y 87.1% respectivamente para un valor de corte de 60pg/ml, con un valor predictivo positivo del 83.8% y un valor predictivo negativo del 75.1% (19).

## CANDIDURIA.

La importancia y significado de la candiduria ha sido ampliamente debatido y algunos autores consideran que la candiduria en pacientes hospitalizados no es un problema clínico importante. Este es muy frecuente en pacientes hospitalizados con catéteres o sondas urinarias cuya permanencia ha superado los 14 días y en la mayoría de los casos esto representa colonización más que un proceso infeccioso. En caso de que el paciente tenga colocada una sonda de Foley el cambio de la misma puede resultar en resolución de la candiduria hasta en 40% de los casos sin necesidad de tratamiento específico (20).

La candiduria asintomática rara vez requiere tratamiento requiriendo manejo sólo en aquellos casos en los que el paciente se encuentra sintomático, con neutropenia o que han recibido manipulación urológica. El tratamiento con fluconazol por 7 a 14 días es el más aceptado (20).

## RESISTENCIA ANTIFUNGICA

Cada vez con mayor frecuencia se han aislado en los últimos años cepas de levaduras con sensibilidad disminuida o resistente a los antifúngicos. La resistencia antifúngica puede ser clínica o "in vitro", siendo la primera consecuencia fundamental del bajo nivel del fármaco en el tejido y/o sangre, debido a una

interacción entre drogas o al severo grado de inmunodepresión del paciente. La resistencia "in vitro" puede ser primaria, donde la levadura es naturalmente resistente, siendo el mejor ejemplo la resistencia intrínseca que presenta *C. krusei* frente a fluconazol. También puede ser secundaria, donde cepas sensibles, se transforman en organismos resistentes debido al contacto previo con el antimicótico. Esta última es la más frecuente y se observa principalmente en cepas de *C. glabrata*. El consenso es que la resistencia antifúngica depende de la interacción entre el huésped, la droga y el hongo, sin embargo, los factores del paciente son con frecuencia, los más relevantes para definir la resistencia. Los mecanismos de resistencia propuestos son la disminución de la permeabilidad de la membrana citoplasmática, sobreexpresión de enzimas, mutaciones de compensación y bombas de flujo.

Entre 1992 y 1998, en los Estados Unidos y a partir de 1579 cepas aisladas en candidemias, se verificó que la resistencia en *C. albicans* fluctuaba entre 0 a 3.3% con una media de 1.4%, siendo estos valores inferiores a los observados en cepas de *C. no-albicans*, cuyos rangos de resistencia fueron de 1,6 a 5,7% con una media de 3,3%.

## TERAPIA DE DESCONTAMINACION SELECTIVA DEL TRACTO DIGESTIVO

Las infecciones micóticas y bacterianas invasivas son causas importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes en estado crítico y pueden prevenirse con la administración profiláctica de agentes antibióticos y antimicóticos.

La profilaxis antimicótica, definida como el comienzo del tratamiento antimicótico sobre la base de factores de riesgo para la infección o colonización con hongos o ambas, pero sin evidencia clínica, microbiológica o radiológica de infección micótica, reduce la incidencia de infecciones micóticas invasivas en otros grupos de pacientes de alto riesgo, como los pacientes neutropénicos (9) y los receptores de trasplantes de órganos sólidos (10). La profilaxis antimicótica indica el inicio del tratamiento antimicótico antes del diagnóstico definitivo de una infección micótica. Sin embargo, los beneficios relativos, los daños y el costo-efectividad de la profilaxis antimicótica en los pacientes no neutropénicos en estado crítico sigue sin definirse.

Los efectos ecológicos potenciales del uso generalizado de antimicóticos, incluidas la selección y propagación de las cepas o especies fúngicas resistentes, un fenómeno bien reconocido en las bacterias como resultado del uso de antibióticos, (11), constituyen la principal preocupación sobre su uso. Por tal motivo no se ha llegado a un consenso con respecto al uso de la profilaxis antimicótica para los pacientes en estado crítico (12).

La descontaminación digestiva selectiva es un régimen antibiótico de prevención de la infección nosocomial en enfermos críticos, con la cual se pretende eliminar de la orofaringe, el estómago y el intestino las bacterias aerobias y los hongos potencialmente patógenos, que como ya se comentó anteriormente son los máximos responsables de las infecciones nosocomiales (tanto endógenas primarias como secundarias). La asociación antibiótica elegida también debe de respetar la flora anaerobia habitual del tracto digestivo.

La descontaminación digestiva selectiva y la descontaminación orofaríngea son medidas preventivas de infección usadas en el tratamiento de muchos pacientes en las unidades de cuidados intensivos, sin embargo, los efectos reportados en los pacientes han dado resultados conflictivos.

La forma clásica de descontaminación digestiva selectiva utiliza dos componentes:

a) Aplicación tópica de antibióticos no absorbibles (polimixina E, tobramicina y anfotericina B) en la orofaringe y a través de la sonda nasogástrica

b) Administración endovenosa de antibióticos (cefotaxima, durante los cuatro primeros días) para prevenir las infecciones precoces.

Recientemente Liberati A y col. publicaron un metaanálisis en el que se incluyeron 36 ensayos con 6,922 pacientes, encontrándose una disminución significativa de la incidencia de las infecciones respiratorias nosocomiales (OR 0.35; IC 95 0.29-0.41) y de la mortalidad (OR 0.78; IC 95 0.68-0.89). El número necesario a tratar para prevenir una infección fue de 5 pacientes, y de 21 para evitar una muerte. (4)

Analizando específicamente el problema de la infección fúngica, Silvestri y col. realizaron una revisión sistemática del impacto de la descontaminación digestiva sobre las infecciones micóticas, valoraron 42 estudios con 6,075 pacientes y demostraron que la descontaminación digestiva selectiva redujo un 30% tanto la colonización (OR 0.32; IC 95 0.19-0.53) como la infección fúngica (OR 0.3; IC 95 0.17-0.53). (5)

La utilización de descontaminación digestiva selectiva a largo plazo no se ha acompañado de la aparición de microorganismos multirresistentes, lo que parece estar directamente relacionado con el empleo de antibióticos/antifúngicos no absorbibles, con lo que se consigue mantener concentraciones elevadas de los mismos en la luz intestinal y evitar sus efectos sistémicos.

Actualmente los agentes disponibles para el tratamiento de las infecciones por *Candida* y otros hongos incluyen la anfotericina B, fluconazol, itraconazol, voriconazol, flucitosina, y los nuevos

antifúngicos equinocandinas dentro de las que se encuentran la caspofungina, micafungina y la anidulafungina. La selección de fluconazol como agente de primera línea debe de realizarse con extrema precaución en los pacientes críticos, en aquellos con especies no identificadas y especialmente cuando dichos pacientes se han expuesto previamente a otros azoles (21).

En el 2004 en las guías publicadas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas se consideró como primera línea terapéutica en los pacientes no neutropénicos con candidemia el uso de anfotericina B (0.6-1.0 mg/kg/día) o fluconazol (400 a 800 mg VO o IV por día) así como caspofungina. La duración de la terapia debería ser 14 días después del último cultivo positivo y la resolución de todos los signos y síntomas de infección (21).

Con respecto a la profilaxis ésta se aplica generalmente a todos los pacientes en riesgo antes de que se presente evidencia de la enfermedad o sus manifestaciones tempranas (22). Algunos estudios han mostrado beneficio si se administra dicho tratamiento inmediatamente después del postoperatorio sobre todo en los pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal.

En un estudio que incluyó 220 pacientes internados en la UCI, después del 3er día de estancia se administraron 100 mg de fluconazol intravenoso vs placebo con lo cual se observó una disminución franca de la candidemia. La infección por *Candida* disminuyó del 8.9% al 3.9% en los pacientes que recibieron fluconazol ( $p=0.03$ ). Sin embargo y a pesar de la reducción observada en la incidencia de infecciones fúngicas, no se notó ningún efecto significativo sobre la mortalidad. (17)

Olivier y col. realizaron recientemente una revisión sistemática que incluyó 33 estudios prospectivos en pacientes adultos no neutropénicos en donde se realizó la comparación de métodos profilácticos de complicaciones de infección fúngica con una sola droga contra la descontaminación del tracto digestivo en un total de 5,529 pacientes y encontraron que ambos procedimientos fueron efectivos en reducir la complicación asociada a los hongos en los pacientes críticos, la reducción de la colonización y todas las causas de mortalidad hospitalaria fueron más importantes con la descontaminación del tracto digestivo, sin embargo el uso de una sola droga redujo la candidemia. Los mensajes principales de esta publicación son los siguientes: la profilaxis antimicótica reduce la morbilidad y mortalidad, la descontaminación del tracto digestivo es más efectiva como régimen profiláctico y la certidumbre de la prevención de estas complicaciones está inversamente proporcional a la inclusión de pacientes críticos quirúrgicos. (26)

¿Cuándo se debe iniciar la terapia antifúngica ante la sospecha de una infección fúngica que no se ha podido corroborar por medio de hemocultivo?

Debido a la baja sensibilidad del hemocultivo para la confirmación diagnóstica de las infecciones por hongos se deberán de considerar los siguientes aspectos para todo paciente con sospecha de infección:

- Una impresión clínica de proceso infeccioso fúngico
- El hecho de que los cultivos para hongos pueden ser negativos en presencia de un proceso infeccioso
- La alta morbilidad y mortalidad asociada con las infecciones fúngicas.
- Múltiples factores de riesgo para candidemia.
- Persistencia de fiebre a pesar del empleo de antibióticos de amplio espectro.
- Colonización de múltiples sitios por *Candida*.
- Desarrollo súbito de candiduria.(17)

#### BIBLIOGRAFIA

1. Vollard EJ, Clasener HAL. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 409-414.
2. de la Cal MA, Cerdá E, García Hierro P. Classification of microorganisms according to their pathogenicity. In: van Saene HKF, de la Cal MA and Silvestri L, (Eds) *Infection control in the Intensive Care Unit*. Ed. Springer Milano-Berlin 1998. pp9-16.
3. Bonten MJM, Kullberg BJ, van Dalen R, et al. Selective digestive decontamination in patients in intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 351-362.
4. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1): CD000022.
5. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: systematic review of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2005;31:898-910.
6. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Critical Care Med*. 2006, Vol. 34, No. 3, pp 730-737.
7. Pfaller M, Jones R, Doern G, Sader H, Hollis R, Messer S For The Sentry Participant Group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: Frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY program. *J. Clin. Microbiol*. 1998; 36: 1886-9
8. de Smet A, Kluytmans J, Cooper. Decontamination of the Digestive Tract and Oropharynx in ICU Patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.
9. Göttsche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, 2002. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD000026.
10. Playford EG, Webster, AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD004291.
11. McGowan J. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Reviews in Infectious Diseases* 1983;5:1033-48. 6318289.
12. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2003;16:533-7. 14624102.
13. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallen SM, et al: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:309-317.
14. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al: Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15:414-421.
15. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-758.
16. Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, et al, investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J Clin Microbiol* 1994; 32:975-980.
17. Pamela A, Lipsett, MD, Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. *Crit Care Med* 2006 Vol 34; 9: 215-224
18. Eggimann P, Garbino J, Pittet D: Epidemiology of *Candida* species infection in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:685-702.
19. Ostrosky-Zeichner L: Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J. Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 739-744.
20. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al: Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 14-18.
21. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-189.
22. Rex JH, Sobel JD, Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1191-1200.
23. Alvarez-Lerma F. Epidemiología de la infección en el paciente crítico. *Infecciones fúngicas en pacientes críticos*. Madrid. Ergon. 2002. 7-22
24. Alvar Net. Jordi B. Antoni. SEPSIS EN EL PACIENTE CRÍTICO. *Ars Médica*. Barcelona. 2006. 65-78
25. Olivier JW, van Ruler O., LammeB., Weber RJP, Reitsma B, Boermeester MA. Single-drug therapy or selective decontamination of the digestive tract as antifungal prophylaxis in critically ill patients: A systematic Review. *Crit Care* 2007;11