

5.4

Micosis en urgencias

C. Rico Luna



CONTENIDOS

INFECCIONES POR *CANDIDA*
INFECCIÓN POR *ASPERGILLUS SP.*
OTRAS MICOSIS



Micosis en urgencias

P. Ruiz Artacho, K. Altali Alhames y E. J. García-Lamberechts

CONTENIDOS

Infecciones por *Candida*

Infección por *Aspergillus* sp.

Otras micosis

Algoritmo

Bibliografía

INFECCIONES POR CANDIDA

Concepto

Las especies integrantes del género *Candida* son levaduras, aunque en circunstancias ambientales concretas se pueden diferenciar pseudohifas similares a las de los hongos filamentosos. La candidiasis es una infección nosocomial con importante crecimiento en las últimas décadas. Aunque la *C. albicans* es la causa más común de candidemia, ha habido un incremento del aislamiento de especies no *albicans* en los últimos años.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones por *Candida* van desde infecciones locales de mucosas hasta la diseminación extensa con fallo multiorgánico. Aunque la *Candida* sea considerada flora saprófita de los tractos gastrointestinal y genitourinario, se trata de una especie que es propensa a invadir y causar enfermedad cuando existe un desbalance en el nicho ecológico habitual.

La mayoría de las infecciones benignas son caracterizadas por un sobrecrecimiento local en distintas membranas mucosas como resultado de cambios en la flora habitual. Las infecciones focales invasivas se dan con más frecuencia tras diseminación hematógena o cuando existen anomalías anatómicas o dispositivos. Por último, la extensa diseminación visceral por candidemia se da en pacientes neutropénicos y pacientes graves de las unidades de cuidados intensivos.

Etiología

La candidemia se suele asociar con las infecciones focales invasivas y las infecciones sistémicas. Los pacientes inmunodeprimidos que tienen más riesgo de candidemia son quienes tienen enfermedades hematológicas malignas, los trasplantados de médula ósea u órgano sólido y aquellos en tratamiento con quimioterapia.

Otros factores de riesgo etiológico que se asocian a candidemia y candidiasis invasiva, en especial en los pacientes de cuidados intensivos (los más frecuentes), son: catéter venoso central, nutrición parenteral, antibioterapia de amplio espectro, puntuación APACHE elevada, insuficiencia renal aguda (sobre todo, hemodiálisis), cirugía previa (especialmente, abdominal) o perforaciones del aparato gastrointestinal.

Evaluación inicial

Anamnesis y exploración física

Las manifestaciones clínicas de la candidemia varían desde fiebre mínima hasta una sepsis indistinguible de una infección bacteriana grave. La diseminación aguda o candidiasis invasiva se da cuando varios órganos (ojo, riñón, válvulas cardíacas, cerebro) son infectados como resultado de la diseminación hematógena. Los síntomas varían en función del tejido u órgano afectado (Tabla 5.4-1).

En el examen físico pueden encontrarse lesiones cutáneas, oculares (coriorretinitis con/sin vitritis) o, incluso, microabscesos musculares.

Las lesiones cutáneas tienden a aparecer de forma brusca en forma de pústulas no dolorosas sobre una base eritematosa en cualquier área del cuerpo. Las lesiones varían desde minúsculas pústulas que se resuelven con facilidad hasta nódulos de varios centímetros de diámetro con centro necrótico. En pacientes gravemente neutropénicos, las lesiones pueden tratarse de máculas en lugar de pústulas. El reconocimiento de estas lesiones con biopsia (o la endoftalmítis con el fondo de ojo) como manifestaciones de una candidemia pueden ayudar al diagnóstico precoz cuando los hemocultivos son negativos.

Pruebas complementarias

- Hemocultivo: es el *gold standard* para el diagnóstico de candidemia y debe ser obtenido en todo paciente con sospecha. Sin embargo, es

una prueba poco sensible en los pacientes con candidiasis diseminada.

- Biopsia de tejido/órgano infectado (cultivo y tinción): en aquellos pacientes con sospecha de candidiasis invasiva focal.
- Urocultivo: ante sospecha de afectación del aparato urinario.
- Detección de antígeno beta-D-glucano en sangre: aunque todavía no está establecido su uso, puede tener un papel muy útil.
- Reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de *Candida* en sangre: tampoco está extendido aún su uso en la práctica clínica.

Tratamiento

Candidemia

La elección del tratamiento antifúngico en los pacientes con candidemia y candidiasis invasiva dependerá de la especie de *Candida*, así como de la estabilidad hemodinámica del paciente. El tratamiento antifúngico de elección cuando la infección es leve, no existe neutropenia ni afección primaria o metastásica de un órgano y el paciente no ha recibido un azol durante el último mes, ni tiene antecedente de colonización *C. glabrata* o *C. Krusei* es:

- Fluconazol: 600-800 mg de inicio, seguido de 400 mg/24 horas i.v. (una vez identificada la especie, en caso de ser sensible y que la evolución sea favorable).
- En caso de pacientes con candidemia clínicamente inestable, que han recibido azoles

Tabla 5.4-1. Infecciones por *Candida*

Infecciones mucocutáneas locales	Candidiasis invasiva focal
<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis orofaríngea • Esofagitis • Vulvovaginitis • Balanitis • Candidiasis mucocutánea crónica • Mastitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección del tracto urinario • Endoftalmítis • Infecciones osteoarticulares • Meningitis • Endocarditis • Peritonitis e infecciones intrabdominales • Neumonía (muy rara) • Empiema • Mediastinitis • Pericarditis

previamente o que están en instituciones en donde se suelen aislar *C. glabrata* o *C. krusei*, el tratamiento de elección es: equinocandina (caspofungina: 50-70 mg/día i.v.; anidulafungina: 100 mg/día i.v., 200 mg de inicio; micafungina: 100 mg/día i.v.).

- Otras alternativas: itraconazol (200-600 mg/día i.v.), voriconazol (4 mg/kg/12 horas i.v.; 6 mg/kg dos primeras dosis), o anfotericina B liposomal con/sin flucitosina (3-5 mg/kg/día i.v.).

Una vez iniciado el tratamiento, se deben realizar hemocultivos diarios hasta que sean negativos. El tratamiento se mantiene 2 semanas desde el último hemocultivo negativo, así como de la resolución de la neutropenia y la clínica. Si existe infección de un órgano, el tratamiento ha de prolongarse entre uno y varios meses.

Todos los pacientes con candidemia deben ser evaluados por oftalmología, presenten o no síntomas oculares.

Los catéteres venosos centrales deben ser retirados en todo paciente con candidemia, excepto en los pacientes con enfermedad hematológica maligna, donde la fuente suele ser el aparato gastrointestinal.

Endoftalmitis y candidiasis del sistema nervioso central

Anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg/día i.v.) más flucitosina 25 mg/6 horas i.v. durante 4-6 semanas. A las 2-4 semanas, se puede cambiar a fluconazol o voriconazol oral si la evolución es buena.

Endocarditis, pericarditis, mediastinitis, tromboflebitis supurada, artritis y osteomielitis

Equinocandina (caspofungina) más fluconazol 600-800 mg/día (o voriconazol o anfotericina B liposomal) durante 6 semanas en caso de artritis y endocarditis y durante 6 meses en la osteomielitis.

Candidiasis diseminada crónica

Equinocandina (caspofungina) o anfotericina B liposomal durante 10-15 días, seguidas de flu-

conazol 600-800 mg/día (durante 6 meses, al menos).

Candidiasis urinaria

Fluconazol 200-400 mg/día oral durante 7-14 días (retirar sonda vesical).

Candidiasis orofaríngea

Fluconazol 200 mg/día oral durante 7-14 días, o clotrimazol tópico 10 mg cinco veces al día durante 7 días.

Candidiasis esofágica

Fluconazol 200-400 mg/día oral o i.v., o equinocandina durante 14-21 días.

Candidiasis vaginal

Aplicación tópica de clotrimazol, miconazol o terconazol (5 g de crema o tabletas de 100 mg/día durante 7 días, de elección en embarazada), o fluconazol oral monodosis de 150 mg o tres comprimidos a intervalos de 72 horas en caso de infección recurrente o paciente inmunodeprimida.

Indicaciones de ingreso

En general, las candidiasis mucocutáneas locales no requieren ingreso hospitalario. En cambio, las candidiasis invasivas focales (salvo la candidiasis urinaria y la esofagitis, que no produce impacto clínico importante) son infecciones que requieren ingreso hospitalario y tratamiento intravenoso.

La candidemia suele darse en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y otros que por su situación clínica previa requieren ingreso y tratamiento hospitalarios.

INFECCIÓN POR ASPERGILLUS SP.

Concepto

El *Aspergillus* es un hongo filamentoso ubicuo en la naturaleza, y la mayoría de los aislamientos relacionados con infecciones en humanos son *A. fumigatus* seguidos por *A. flavus*, *A. niger* y

A. terreus. La inhalación de esporas es frecuente, pero la invasión de tejidos, al igual que en el caso de la *Candida*, se da en pacientes inmunodeprimidos y, por tanto, se trata de una infección oportunista.

Etiología

El *Aspergillus* puede colonizar el árbol bronquial dañado, así como quistes o cavidades pulmonares en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente en forma de aspergilomas, no habiendo en estos casos invasión tisular. La aspergilosis broncopulmonar alérgica ocurre en pacientes con asma bronquial preexistente e hipersensibilidad a antígenos de *Aspergillus*. En cambio, la aspergilosis invasiva se caracteriza porque se produce una progresión de la infección a través de los planos tisulares, llegando a la diseminación hematológica a distintos órganos. El órgano afectado al inicio suele ser el árbol bronquial o los pulmones, pudiendo afectar a múltiples órganos como la piel, el cerebro, los ojos, el hígado o los riñones. Por tanto, además de la aspergilosis pulmonar invasiva, se pueden dar traqueobronquitis, rinosinusitis, abscesos cerebrales, endoftalmítis, endocarditis, enfermedad gastrointestinal, etcétera.

Los factores de riesgo etiológico de la aspergilosis invasiva incluyen: neutropenia grave y prolongada, dosis elevadas de corticoides, tratamiento inmunosupresor, sida, inmunodeficiencias hereditarias (enfermedad granulomatosa crónica) o ingreso en unidad de cuidados intensivos (especialmente, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Evaluación inicial

Anamnesis y exploración física

Dado que la mayor parte de las aspergilosis invasivas involucran a los pulmones, la enfermedad se puede presentar con los siguientes signos y síntomas: fiebre, dolor torácico, dificultad respiratoria, tos o hemoptisis. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar como único síntoma la fiebre, por lo que debe sospecharse en pacientes neutropénicos con factores de riesgo, incluso en ausencia de síntomas pulmonares.

Otras manifestaciones clínicas pueden presentarse según el órgano afectado en caso de invasión vascular y diseminación hematológica.

Pruebas complementarias

- Pruebas de imagen: la radiografía simple de tórax es poco sensible para la detección de estadios iniciales de la enfermedad pulmonar, pero la tomografía computarizada (TC) muestra lesiones focales típicas dependiendo del tipo de infección: bronconeumonía, aspergilosis angioinvasiva, traqueobronquitis o aspergilosis crónica necrosante.
- Cultivo: para establecer el diagnóstico de aspergilosis invasiva habría que aislar el hongo en líquidos estériles como la sangre o el LCR (líquido cefalorraquídeo). Para poder establecer el diagnóstico en caso de aislar *Aspergillus* en muestras del aparato respiratorio o en caso de posibles contaminaciones, es necesaria la sospecha clínica en pacientes con factores de riesgo.
- Biopsia: el diagnóstico de confirmación se establece observando invasión tisular en una biopsia del tejido en cuestión (pulmonar, etcétera).
- Antígeno galactomanano en suero: útil en el diagnóstico, junto con el resto de pruebas, en especial en pacientes con enfermedad hematológica maligna.
- Serología: anticuerpos séricos anti-*Aspergillus* en el aspergiloma y las aspergilosis alérgicas.

Tratamiento

- Voriconazol: 6 mg/kg/12 horas el primer día, seguidos de 3-4 mg/kg/12 horas i.v. Asociar a equinocandina en caso de pacientes receptores de trasplante y en caso de afección cerebral, insuficiencia respiratoria o lesión pulmonar extensa o cavitada.
- Equinocandina (caspofungina: 50-70 mg/día i.v.).
- Afotericina B liposomal: 3-5 mg/kg/día i.v.
- Isavuconazole: 200 mg/día (200 mg/8 horas las primeras 48 horas).

Tratamiento quirúrgico para los aspergilomas. La aspergilosis broncopulmonar alérgica se trata

con glucocorticoides asociados a voriconazol o itraconazol.

Indicaciones de ingreso

La aspergilosis invasiva suele darse en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos e inmunodeprimidos y, en cualquier caso, requieren ingreso y tratamiento hospitalarios.

OTRAS MICOSIS

Pneumocystis jirovecii

El *P. jirovecii* se encuentra de forma no infecciosa en el sistema respiratorio, aunque ante una situación de inmunosupresión (CD4 menor a 200 células/mm³) puede reactivarse. Ha supuesto una de las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con sida antes del inicio de la triple terapia, aunque hoy en día ha disminuido su incidencia.

Se manifiesta clínicamente como un cuadro pulmonar, aunque es raro en pacientes muy inmunodeprimidos; en los casos en que recibieron profilaxis con pentamidina inhalada, puede aparecer como un cuadro extrapulmonar. Lo más frecuente es que se exprese como un cuadro insidioso, subagudo, con fiebre, síndrome constitucional, tos seca y sensación disneica. La exploración física suele ser inespecífica. En la analítica, destaca hipoxemia y un aumento de la LDH. En la radiografía de tórax, la presentación más frecuente es como un patrón intersticial bilateral perihiliar, aunque hasta un 30 % de los pacientes pueden presentar una radiografía normal. La TC de tórax de alta resolución revela de una forma más precoz, y con mayor sensibilidad y especificidad, áreas de vidrio deslustrado.

El diagnóstico etiológico requiere la demostración de la presencia del microorganismo. Generalmente, la muestra se obtiene mediante la realización de una fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar o con esputo inducido, aunque resulta menos rentable.

El tratamiento incluye cotrimoxazol a dosis 15-20 mg/kg/día oral en las formas leves e intravenosa en el resto, durante 21 días. En casos con pO₂ por debajo de 70 mmHg o gradiente alveo-

loarterial mayor de 35 mmHg, se debe instaurar tratamiento con esteroides (metilprednisolona 40 mg/12 horas i.v.), ya que disminuye la mortalidad y mejora la función respiratoria.

Criptococosis

La criptococosis, a pesar de ser la infección fúngica más frecuente en el paciente con sida, después de la infección por *Pneumocystis*, ha disminuido su incidencia con la introducción de la triple terapia. El *Cryptococcus neoformans* se aísla en el suelo y en excrementos de pájaros, siendo de distribución universal. La puerta de entrada es principalmente inhalatoria, llega a los pulmones y, desde ahí, en situaciones de inmunosupresión, puede diseminarse a otros órganos (sobre todo, el sistema nervioso central).

La manifestación clínica más frecuente es la meningitis o meningoencefalitis. Aparece como un cuadro subagudo de fiebre, cefalea, trastornos cognitivos y del nivel de conciencia casi siempre sin signos meníngeos. Los datos de la TC craneal suelen ser anodinos, aunque en ocasiones se objetivan signos de hidrocefalia y atrofia. Hasta en el 10 % de los pacientes puede objetivarse criptocomas (masas redondeadas de predominio talámico o en ganglios basales y que pueden o no captar contraste en anillo). La resonancia magnética nuclear es de mayor utilidad para caracterizar estas lesiones intracraneales. La punción lumbar suele revelar aumento de células mononucleares, proteínas elevadas y glucosa normal o baja. En sujetos muy inmunodeprimidos, puede manifestarse como infección pulmonar con disnea, fiebre, dolor torácico asociado a un patrón radiológico intersticial similar al del *Pneumocystis*. Otras formas menos frecuentes incluyen afectación dérmica, gastrointestinal o peritoneal, entre otras.

El diagnóstico se realiza con la detección del hongo mediante cultivo, tinción con tinta china o la determinación de los antígenos capsulares. La muestra suele tomarse de líquido cefalorraquídeo, y menos frecuentemente de sangre.

El tratamiento se inicia con anfotericina B deoxicolato (0,7 mg/kg/día) o anfotericina liposomal (3-4 mg/kg/día) durante 14-21 días, asociado o no a 5-flucitosina (25 mg/kg/6 horas

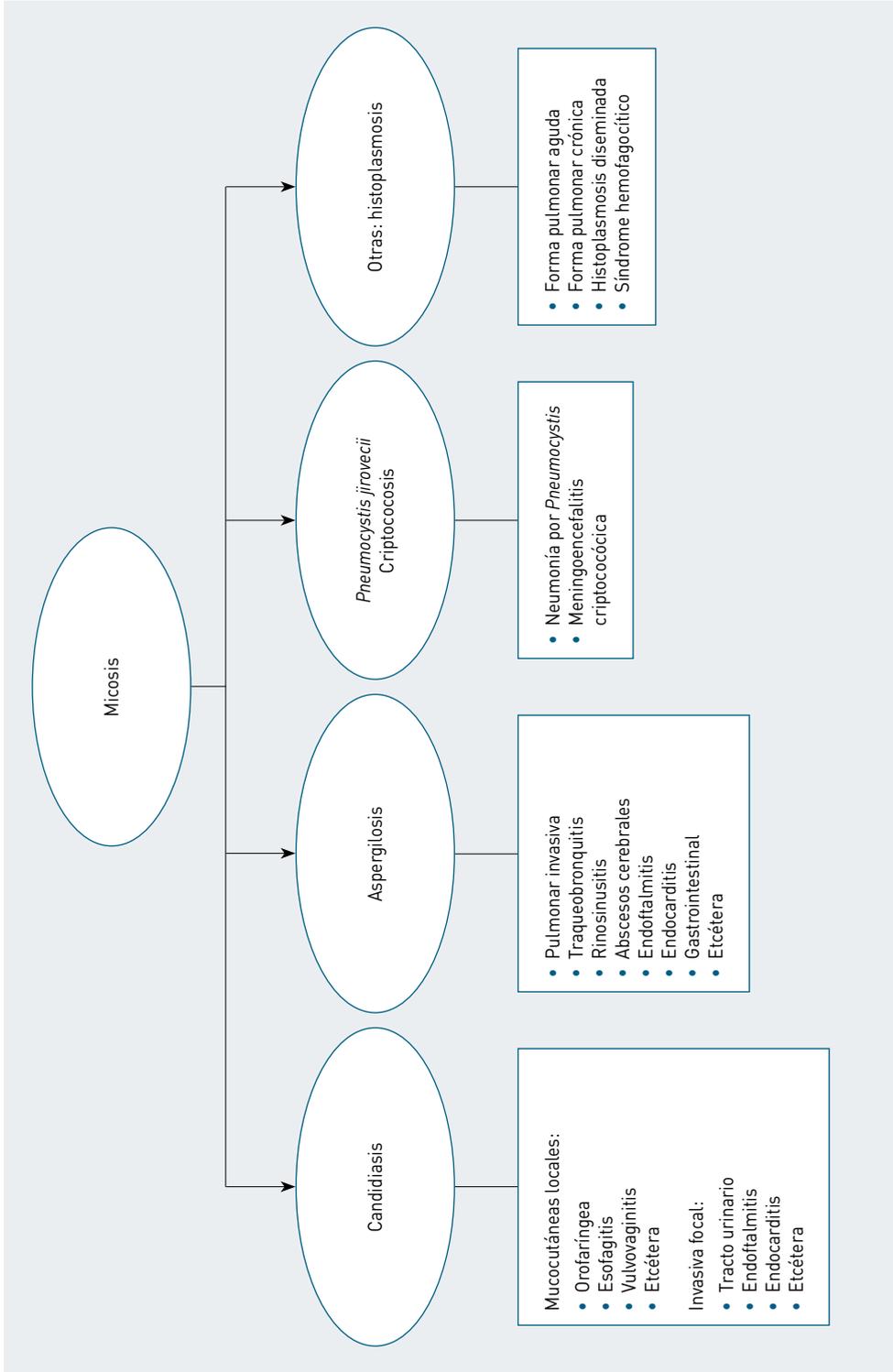


Figura 5.4-1. Micosis más frecuentes en urgencias y órganos afectados.

oral). Después, se continuará con fluconazol 400 mg/día durante 8 semanas.

Histoplasmosis

La histoplasmosis está causada por el *H. capsulatum*, cuyas esporas se encuentran en el suelo (deposiciones de pájaros y murciélagos) y pueden ser inhaladas por personas que trabajan la tierra, produciendo la enfermedad. Es endémica en zonas cercanas a los ríos Misisipi-Misuri y Ohio en Estados Unidos, el canal de Panamá y a los ríos Paraná y Paraguay de Paraguay, Argentina, Bolivia y Brasil. En España es poco frecuente.

Puede producir una forma pulmonar aguda autolimitada asintomática o con síntomas respiratorios inespecíficos, artralgias, artritis con eritema nudoso o pericarditis aguda. Otra forma de infección es la pulmonar crónica, con una clínica muy similar a la tuberculosis pulmonar. Por último, se puede dar la histoplasmosis diseminada, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, con clínica dependiente de los órganos afectados. En los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), puede producir el síndrome hemofagocítico.

El diagnóstico se realiza por identificación en distintas muestras, detección de antígeno en sangre, orina, lavado broncoalveolar y LCR, o la detección en sangre o esputo por PCR. El tratamiento se basa fundamentalmente en la anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día), seguida de itraconazol 400 mg/día durante 12 semanas en la forma pulmonar aguda o 6-24 meses en for-

mas diseminadas (en sida, el tratamiento se mantiene de por vida).

ALGORITMO

Véase la **figura 5.4-1**.

BIBLIOGRAFÍA

- De Pauw, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813.
- García Lamberechts EJ, González del Castillo J, Moreno Guillén S. Complicaciones urgentes en la infección por VIH. En: Moya Mir MS, Piñera Salmerón P, Mariné Blanco M (eds.). *Tratado de medicina de urgencias*. Madrid: Ergon; 2011, 1001-10.
- Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373:1445.
- Lyon GM, Karatela S, Sunay S, Adiri Y. Antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates from the *Candida* surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1270.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. *Guía de terapéutica antimicrobiana*. Barcelona: Antares; 2017.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016: Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1.
- Patterson TF, Thompson GR, Denning DW et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e1.