

Uso de Quinolonas como Factor de Riesgo para Infección Oportunista Severa por *Cándida* en Pacientes Adultos Críticamente Enfermos

Quinolone use as a Risk Factor for Severe Opportunistic *Candida* Infection in Critically Ill Adult Patients

¹Javier Mauricio Moreno, Adriana Burbano²

Resumen

Candida es uno de los microorganismos mayormente aislado de los hemocultivos positivos, mostrando un aumento de su prevalencia a nivel mundial debido a múltiples factores de riesgo siendo unos de los más importantes el uso de antibioticoterapia de espectro ampliado, como las quinolonas usadas en pacientes críticos hospitalizados en salas de cuidado intensivo, de los cuales la literatura es tangencial en su relación con el desarrollo de candidiasis invasiva. **Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos biomédicas MEDLINE, PubMed, ScienceDirect, Scopus, Embase, utilizando la estrategia de búsqueda: "Candidemia AND Quinolones AND Adult" sin embargo también se usaron otras estrategias para aumentar la sensibilidad como: "Invasive candidiasis AND Quinolones" y "Candidemia OR Invasive candidiasis AND risk factors" incluyendo los idiomas inglés, español, francés y portugués, se tuvieron en cuenta artículos tipo: [Randomized Controlled Trial], [Clinical Trial], [Controlled Clinical Trial] y [Review]. **Resultados:** la literatura biomédica es escasa en cuanto a la descripción de la relación entre el uso de quinolonas como factor de riesgo para desarrollar candidiasis invasiva, sin embargo se encontraron ocho estudios con significancia estadística importante que muestran una relación estrecha entre el fenómeno propuesto. **Conclusiones:** Las quinolonas de uso sistémico como Ciprofloxacino, son un factor de riesgo confirmado asociado a infecciones invasivas por hongos tipo *Candida*.

Palabras claves: candidiasis invasiva, quinolonas, cuidados intensivos, adultos, factores de riesgo, resistencia a medicamentos.

Abstract

Candida is one of the microorganisms most frequently isolated from positive blood cultures, showing an increase in its prevalence worldwide due to multiple risk factors, one of the most important being the use of extended-spectrum antibiotic therapy, such as quinolones used in critical patients in intensive care wards, of which the literature is tangential in its relationship with the development of invasive candidiasis, a search of biomedical databases MEDLINE, PubMed, ScienceDirect, Scopus, Embase, was performed using the search strategy: "Candidemia AND Quinolones AND Adult" other strategies were also used to increase sensitivity such as: "Invasive candidiasis AND Quinolones" and "Candidemia OR Invasive candidiasis AND risk factors" including English, Spanish, French and Portuguese languages, articles type were taken into account: [Randomized Controlled Trial], [Clinical Trial], [Controlled Clinical Trial] and [Review]. The biomedical literature is scarce regarding the description of the relationship between the use of quinolones as a risk factor for developing invasive candidiasis; however, eight studies were found with important statistical significance that show a close relationship between the proposed phenomenon. Systemic quinolones such as Ciprofloxacin are a confirmed risk factor associated with invasive fungal infections such as *Candida*.

Keywords: Invasive candidiasis, Quinolones, Intensive Care, Adults, Risk Factors, Drug Resistance.

Candidemia: identificación de *Cándida* en al menos un hemocultivo de un paciente¹.

Candidiasis Invasiva: infección en el torrente sanguíneo por *Cándida* siendo la tercera más común en las Unidades de Cuidado Intensivos en la mayor parte del mundo².

Cándida spp: se encuentra como parte de la microbiota normal del cuerpo humano y se puede encontrar principalmente en membranas mucosas de ojos, nariz, boca, y vagina, entre otros³. La candidiasis es una infección conocida

también como moniliasis causada generalmente por *Cándida albicans*⁴, siendo una de las causas más importantes de infección que contamina la sangre, siendo adquirida en las unidades de cuidado intensivo⁵. En este contexto, se reporta *Cándida* como uno de los principales microorganismos aislados en pacientes cuyos hemocultivos son positivos, con cifras de 8 a 15 %¹. En Colombia, para el año 2013, se encontró que la infección por *Cándida* se situaba en puesto número cinco, representando 5,2% de los cultivos sanguíneos positivos en UCI⁶. Las tasas de mortalidad por candidiasis en UCI oscilan entre un 47 y 59 %, afectando principalmente a pacientes inmunocomprometidos, en posoperatorio o que se encuentran con nutrición parenteral, donde un 62% fue producida por *Candida albicans*⁷.

La prevalencia de candidiasis ha aumentado globalmente en los últimos años; sin embargo la incidencia en gran parte de los países Europeos ha bajado mostrando 3 a 5,7 casos por

¹Médico y Cirujano. Escuela de Medicina. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia Facultad de Ciencias de la Salud, Antiguo Hospital San Rafael, Tunja, Boyacá Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-9168-4342>.

²Médico. Docente Fisiología y Anatomía humana. Escuela de Medicina. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia Facultad de Ciencias de la Salud, Antiguo Hospital San Rafael, Tunja, Boyacá Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-3398-8540>

*Correspondencia a: Javier Mauricio Moreno

Correo electrónico: javiermauricio.moreno@uptc.edu.co

Recibido el 21 de julio de 2021. Aceptado el 30 de agosto.

100 000 habitantes en un año, en España se presume que la incidencia de Candidemia está entre los 3 a los 8,6 casos por 100 000 habitantes por año, donde *Cándida albicans* se ha hallado en los hemocultivos en un 45,4% de los casos, seguida por *Cándida parapsilosis* con un 24,9% de hallazgos, *Cándida glabrata* con un 13,4% y *Cándida tropicalis* con un 7,7%⁸. En Estados Unidos, un estudio comparativo efectuado entre 2008 a 2011 reportó una incidencia de 13,3 a 26,2 casos por 100 000 habitantes, gran parte de los cuales se desarrollaron en adultos mayores de 65 años⁹. En América Latina se realizó un estudio prospectivo entre 2008 y 2010 en siete naciones de la región, revelando una incidencia general de 1,18 casos por cada 1 000 pacientes ingresados a hospitalización, donde Colombia presentó la menor incidencia a diferencia de Chile que presentó la más alta. Las principales especies de *Cándida* encontradas fueron *Cándida albicans* en un 37,6%, seguida de *C. parapsilosis* en un 26,5% y *C. tropicalis* en un 17,6%¹⁰. En otro estudio multicéntrico de carácter prospectivo entre Marzo y Diciembre de 2004 realizado en Brasil, se evidenció una alta incidencia de 2,49 casos por cada 1 000 ingresos a hospitalización además reveló una tasa de mortalidad bruta del 54% y una persistencia de *C. albicans* como el microorganismo más aislado sin embargo sigue en aumento la incidencia por *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, y *C. krusei*¹¹.

La Candidiasis está asociada a diferentes enfermedades que pueden estar concomitantes con la infección. Se ha documentado la aparición y exacerbación de Candidiasis oral en pacientes con psoriasis, en relación a la producción de superantígenos desencadenada por la infección¹².

Además, las infecciones candidiasicas se asocian a otras comorbilidades intrahospitalarias como desbalances electrolíticos, anemia, diabetes mellitus, infección por virus de inmunodeficiencia adquirida, deficiencias nutricionales, sepsis, infecciones bacterianas y desordenes de la glándula tiroidea¹³. La incidencia ha aumentado del 10% de Candidiasis invasiva en los pacientes que requieren algún tipo de ventilación mecánica junto a un catéter venoso central, más antibioterapia de amplio espectro principalmente en los tres primeros días de ingreso a salas de cuidados intensivos y además también que tengan algún factor de riesgo como diálisis, cirugía mayor, pancreatitis o se le esté tratando con corticoides sistémicos^{2,14,15}.

Revisión bibliográfica

Quinolonas

Las quinolonas son un familia importante de agentes antimicrobianos de espectro ampliado, con gran eficacia sobre microorganismos Gram-negativos, que se clasifican principalmente con base en su espectro antibacteriano y sus diferentes generaciones⁶.

- **Historia**

Estos medicamentos se empezaron a usar clínicamente desde 1962, con el Ácido nalidixico¹⁷, un agente

completamente sintético con acción bactericida contra un gran número de especies del género *Enterobacteriaceae*. Más tarde, la Ciprofloxacina demostró su utilidad como uno de los medicamentos de primera línea en procesos infecciosos frecuentes como las del tracto urinario, demostrando bajas tasas de resistencia bacteriana¹⁸. Modificaciones posteriores en su estructura química permitieron mejorar las propiedades farmacocinéticas dando lugar a un uso generalizado de las fluoroquinolonas en 1980¹⁹. Además de su potente actividad frente a un amplio rango de bacterias grampositivas y gram negativas, las fluoroquinolonas presentan la ventaja de alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas con la administración oral, lo que dio lugar a su amplio uso en procesos infecciosos de las vías respiratorias inferiores, procesos infecciosos del tracto urinario, cutáneos y de tejidos blandos, al igual que de infecciones transmitidas sexualmente²⁰.

- **Mecanismo de acción de las quinolonas**

Las quinolonas inhiben la síntesis de ADN por medio de la unión a un grupo de enzimas de gran importancia para el metabolismo celular de las bacterias: la topoisomerasa tipo II, la ADN girasa y la topoisomerasa tipo IV, enzimas encargadas del desdoblamiento del ADN bacteriano para su replicación. Esto se logra mediante la escisión del ADN bacteriano en complejos ADN-enzima, resultando en la rápida muerte bacteriana, al mismo tiempo que interfieren directamente sobre el metabolismo bacteriano aumentando las concentraciones de una enzima llamada DNA cleavage complexes por medio de un aumento del metabolismo de las mismas topoisomerasas^{21,22}.

- **Genética bacteriana y diana terapéutica de las Quinolonas:**

La ADN girasa se presenta como una muy buena diana terapéutica puesto que solo está presente en las células procariotas y no en eucariotas, siendo seguro su uso en humanos. Además de esto es esencial en el metabolismo y crecimiento bacteriano lo que favorece el uso de fluoroquinolonas en infecciones bacterianas severas²³. Esta enzima comprende 2 subunidades A y B, las cuales forman un tetrámero A₂B₂. La subunidad A y B se codifican por los genes *gyrA* y *gyrB*, respectivamente y las mutaciones que los afectan se han visto implicadas en la resistencia a las quinolonas, confiriéndoles una significancia clínica relevante^{24,22,25}.

La topoisomerasa IV es una enzima esencial en los estadios finales de la replicación de ADN para desvincular los cromosomas hijos después de la replicación del ADN, lo que permite la segregación de los cromosomas en las células hijas. La topoisomerasa IV es un heterotetramero constituido por dos subunidades A (*ParC*) y dos subunidades B (*ParE*), las cuales se encuentran codificados en los genes del mismo nombre^{22,25}.

En general, en gram-negativos como *E. coli*, la girasa es más susceptible a la acción de las quinolonas que la topoisomerasa IV, mientras que en bacterias gram-positivas como *Streptococcus pneumoniae* esta última es el blanco principal,

siendo la girasa menos susceptible en tales organismos^{26,19}.

Propiedades farmacológicas de las quinolonas:

Desde su introducción en 1980, algunas de las ventajas atribuibles al uso de las fluoroquinolonas incluían la adecuada biodisponibilidad oral, el hecho de que su absorción no se alteraba por los alimentos, y por la posibilidad de que la mayoría de las quinolonas pueden ser administradas cada 12 a 24 horas¹⁹. Además se distribuyen ampliamente a través del cuerpo alcanzando concentraciones tisulares apropiadas y se excretan por vía renal y no renal²⁷.

La efectividad de estos medicamentos fue ampliamente difundida, tanto por su amplio espectro terapéutico así como por el bajo índice de resistencia a los mismos. Muchos estudios aseguraban que mínimo hacía falta la presencia de dos mutaciones para que las bacterias como *E. coli* generaran resistencia a estos medicamentos debido a la baja tasa de mutaciones (1 por 107 en el fenotipo salvaje de *E. coli*). Por lo tanto, las quinolonas parecían ser una clase de agentes para los cuales la aparición de mutaciones inductoras de resistencia y el desarrollo de genes de resistencia parecían improbables²².

Las ventajas señaladas condujeron a un aumento en el uso de fluoroquinolonas, incrementando marcadamente la tasa de resistencia entre bacilos entéricos gramnegativos (y aún más en algunos patógenos gramnegativos no entéricos, incluyendo *P. aeruginosa*), particularmente en las Unidades de Cuidado Intensivo²⁸. Estos hallazgos son apoyados por los numerosos estudios en las dos últimas décadas, que han registrado la aparición de resistencia a quinolonas en múltiples brotes alrededor del mundo, este ha llegado a ser un problema en el tratamiento de muchos patógenos frecuentes en infecciones entéricas, respiratorias y hematológicas^{29,19}.

Uso de Quinolonas en Unidad de Cuidados Intensivos UCI

Las fluoroquinolonas están entre los medicamentos más comúnmente prescritos en pacientes ambulatorios y hospitalizados, con tasas de uso de 6 a 9% en unidades de cuidado intensivo³⁰. El incremento en su uso en los años recientes, sin embargo, ha coincidido con el incremento en la incidencia de resistencia a estos medicamentos entre bacilos gramnegativos, particularmente en las salas de cuidado intensivo, e incluso, se han asociado a la colonización con otros patógenos asociados al cuidado de la salud^{31,32}.

Algunos de los factores que han contribuido al uso inadecuado de las fluoroquinolonas incluyen su uso en síndromes no infecciosos o no bacterianos, el cubrimiento antibiótico redundante, y el espectro de cubrimiento inadecuado, así como regímenes de tratamiento con una duración mayor de la necesaria, generando mayores efectos post terapia antibiótica y aumentado los valores de resistencia bacteriana en microorganismos como *K. pneumoniae*³³. Entre los efectos adversos asociados a esta práctica se han encontrado la infección por *Clostridium difficile*, por hongos del genero *Cándida*, y colonización o infección por organismos resistentes. El sobreuso de estos antibióticos se

refleja por el hecho de que se ha documentado que hasta el 51% de los regímenes de fluoroquinolonas son inapropiados para las guías de prescripción local, siendo el Ciprofloxacino el fármaco más frecuentemente prescrito innecesariamente³².

Infecciones micóticas invasivas asociadas al uso de quinolonas en pacientes críticamente enfermos

En las últimas décadas, la incidencia de infecciones micóticas nosocomiales ha aumentado dramáticamente, lo cual se ha atribuido al aumento en el número de pacientes susceptibles a las infecciones invasivas, principalmente debido al incremento en la supervivencia entre pacientes críticamente enfermos, a los abordajes terapéuticos más agresivos tales como la cateterización venosa central, nutrición parenteral total, hemodiálisis, trasplante de órganos, quimioterapia y la cirugía cardíaca y gastrointestinal, así como la terapia inmunosupresora, y las prolongadas estadías en la UCI^{34,35}. Adicionalmente, la alta tasa de infecciones nosocomiales en la UCI conlleva al aumento en el uso de antimicrobianos de espectro ampliado, y al surgimiento de cepas resistentes que se asocian a una elevación de las tasas de mortalidad y costos de tratamiento en comparación con las susceptibles^{35,36}.

En este orden de ideas, los factores de riesgo mayores documentados para desarrollar infecciones micóticas invasivas incluyen la administración previa de antibióticos, la cateterización venosa central, la nutrición por vía parenteral plena, una cirugía mayor reciente, el uso de esteroides, la diálisis y la inmunosupresión³⁵.

Dentro de las infecciones micóticas invasivas, las especies de *Candida* spp. se encuentran entre las más frecuentemente aisladas en pacientes internados en la UCI, en donde la prescripción de quinolonas es una práctica frecuente y ampliamente extendida³⁷. En este contexto, la implementación de antimicrobianos de espectro ampliado, representa un factor de riesgo para candidiasis invasiva, y es la principal causa de infección micótica invasiva, contribuyendo a cerca del 70-90% de las micosis invasivas, con un incremento en los gastos de los sistemas de salud, la morbilidad y subsecuentemente de la mortalidad Unidades de Cuidado Intensivo³⁸.

Las quinolonas se formulan en los primeros niveles de complejidad en sus presentaciones orales, así como en niveles de mediana y alta complejidad en presentaciones parenterales. Los usos de este tipo de antibióticos van desde infecciones urinarias no complicadas hasta Shock séptico por gramnegativos multiresistentes, haciendo de las quinolonas una herramienta indispensable en el arsenal terapéutico. Los datos actuales apoyan la noción de que agentes antibióticos no antifúngicos afectan la predisposición de contaminación e infección por especies de *Cándida* resistente a medicamentos, lo que se podría traducir en efectos significativos en los patrones de susceptibilidad. Sin embargo, los efectos colaterales de los antimicrobianos en las especies de *Candida* spp. son aún poco entendidos. Es posible que la presión antibiótica como factor de riesgo de resistencia bacteriana ejerza también un efecto adicional en las poblaciones de hongos tipo *cándida*³⁹.

Las infecciones generadas debido a ingreso de pacientes a Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) y los eventos inesperados asociadas a la prestación de servicios salud han venido cobrando gran importancia principalmente debido a un aumento de la resistencia bacteriana y de los efectos colaterales que esta genera en la evolución natural de la enfermedad⁴⁰, usualmente en cuadros infecciosos graves ya sean bacterianos, fúngicos o virales. En lo que respecta al estudio de candidiasis en el mundo se han planteado varios estudios con el fin de establecer el uso de antibióticos como factor de riesgo para la presentación de candidiasis invasiva en UCI, pero no han llegado a obtener resultados contundentes asociados al uso de quinolonas; sin embargo se evidencia una alta incidencia global de Candidemia asociada a uso desmedido de antibióticos que además muestra especies de *Candida* con altas tasas de resistencia a antifúngicos alrededor del mundo lo que aumenta la morbimortalidad en pacientes internados en servicios de cuidado intensivo⁴¹.

Metodología: se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos biomédicas MEDLINE, PubMed, ScienceDirect, Embase, utilizando la estrategia de búsqueda: “Candidemia AND Quinolones AND Adult” sin embargo también se usaron otras estrategias para aumentar la sensibilidad como: “Invasive candidiasis AND Quinolones” y “Candidemia OR Invasive candidiasis AND risk factors” debido a la poca cantidad de información se filtraron los artículos por los últimos 10 años y se incluyeron los idiomas inglés, español, francés y portugués, se tuvieron en cuenta artículos tipo: [Randomized Controlled Trial], [Clinical Trial], [Controlled Clinical Trial] y [Review] dentro de lo cual se hizo una selección cualitativa de artículos teniendo en cuenta la relación con el tema, el tipo de estudio y resultados directos asociados al uso de quinolonas en población que desarrollo Candidemia. De esta manera se encontraron únicamente ocho artículos que cumplieron con los criterios de inclusión completamente, por lo cual luego se tuvieron en cuenta estudios in vitro y estudios que evidenciaran uso de antibióticos de amplio espectro y desarrollo de Candidemia seleccionando 62 artículos más. Se excluyeron todos los artículos que incluyeran neonatos y pacientes pediátricos.

Resultados:

la literatura biomédica es muy tangencial en cuanto a la descripción de la relación entre el uso de quinolonas como factor de riesgo para desarrollar candidiasis invasiva, sin embargo se encontraron ocho artículos de buena calidad que muestran una relación estrecha entre el fenómeno propuesto, soportado en una sólida base estadística, la cual nos permite establecer que según los estudios realizados hasta la fecha si se puede generar una relación directa entre el uso de quinolonas como factor de riesgo para presentar infección candidiasica invasiva en pacientes críticamente enfermos.

Estudios sobre uso de Quinolonas como factor de riesgo asociados a candidiasis invasiva

Múltiples estudios registran la previa o actual administración de antimicrobianos de espectro ampliado como un factor de riesgo estadísticamente significativo asociado con enfermedad micótica invasiva en adultos críticamente enfermos^{38,42}. Un subestudio planteado como ensayo clínico aleatorizado con información obtenida a partir de un estudio retrospectivo de procalcitonina y Survival Study 2006-2010 realizado por Jensen, J et al⁵, estableció el uso de Ciprofloxacina como factor de riesgo para la presentación de infecciones candidiasicas invasiva en pacientes críticamente enfermos en UCI mediante el análisis de una concentración estándar de antibiótico frente a una concentración máxima del antibiótico en dos grupos de pacientes ingresados a UCI.

Así mismo, en una revisión sistemática planteada por Muskett et al⁴³, 5 de los 8 estudios que examinaron este factor de riesgo encontraron tal asociación en los análisis univariados, aunque solo uno en el análisis multivariado. Inclusive, en algunos de los modelos de predicción de riesgo para la presencia de infecciones micóticas invasivas, incluyendo los desarrollados por Paphitou et al. y por Ostrozky-Zeichner et al, la administración de antibioticoterapia sistémica por vía parenteral, representa uno de los factores de riesgo con mejor rendimiento⁴⁴. Tales modelos tienen una sensibilidad de 34% y 78% y especificidad de 90% y 50%, respectivamente. Sin embargo, el proceso de selección de los factores de riesgo así como los criterios de inclusión y el tamaño de la muestra variaron entre estudios (la mayoría de ellos retrospectivos y unicéntricos) y no fueron adecuados para el análisis multivariado, lo que también dificulta una comparación entre ellos^{38,43}.

Una de las consecuencias más importantes de tales modelos es la de determinar cuáles de estos pacientes internados en la UCI son candidatos a recibir tratamiento anti fúngico profiláctico. En este sentido, algunos autores establecen que en pacientes admitidos a UCI, quienes continúan presentándose con respuesta inflamatoria sistémica a los 4-7 días tras la instauración de un tratamiento antimicrobiano adecuado, la instauración de una profilaxis anti fúngica debe ser garantizada³⁸.

Apoyando la teoría de tal asociación se encuentra el estudio de Hebert et al⁴⁵ quien estudió el riesgo para Candidemia en individuos expuestos a agentes antimicrobianos específicos, encontrando que la ciprofloxacina estuvo significativamente asociada con candidemia susceptible a Fluconazol (OR 7,8 (IC 95% 1,2-50,7)), así como a la no susceptible a fluconazol (OR 8,0 (IC 95% 1,5-42,7)). El autor explica tal asociación probablemente debido al efecto de la exposición antimicrobiana en la flora gastrointestinal que (al destruir preferentemente la flora de bacterias gramnegativas) concede un efecto permisivo para el sobrecrecimiento de bacterias anaerobias y especies de *Candida* (algunas de las cuales pueden ser intrínsecamente susceptibles a fluconazol). Lee et al.⁴⁶ así mismo encontró una asociación significativa del uso de Levofloxacino (OR 1,9) con la infección sistémica por *Cándida glabrata* resistente a Fluconazol, aunque no con Ciprofloxacino.

Tabla 1. Estudios realizados sobre uso de Quinolonas como factor de riesgo asociados a candidiasis invasiva en los últimos 15 años

Autor	Metodología	Año	N. ptes.	Factor de riesgo	OR (IC=95%)	REF.
Paphitou, et al.	Retrospectivo casos y controles	2005	327	Uso de antibióticos de amplio espectro y candidiasis invasiva	3 (1.8 -5.0) (P= 0,0028)	(44)
Jensen at al.		2015	1200	Uso de Ciprofloxacina	1.9 (1.0-3.6) (P= 0,05)	(5)
Hebert, et al.	Retrospectivo de casos y controles	2010	104	Uso de Ciprofloxacina y candidemia susceptible y no susceptible a fluconazol	Candida no susceptible a Fluconazol: 8.0 (1.5- 42.5) (P=0.00) Candida susceptible a Fluconazol: 7.8, (1.2- 50.7) (P=0.03)	(45)
Lee, et al.	Prospectivo casos y controles	2009	656	Uso previo de levofloxacino y candidemia por <i>Candida glabrata</i>	1.9, (1.1-3.3) P=.01	(46)
Lin, et al.	Retrospectivo, casos y controles	2005	249	Uso de Levofloxacino y Ciprofloxacino y candidiasis por <i>C. albicans</i> y candidiasis por <i>Cándida no albicans</i>	Levofloxacino: <i>C. albicans</i> : 1.09 (0.05 -23.53) P=0.96 <i>C. no albicans</i> : 4.60 (0.56 -38.15) P=0,16 Ciprofloxacino: <i>C. albicans</i> : 1.48 (0.52 -4.23) P=0,47 <i>C. no albicans</i> : 0.95 (0.33 -2.75) P=0.93	(47)
Chow, et al.	Retrospectivo, comparador de casos	2008	146	Numero de antibioticos por día y Candidiasis por <i>C. albicans</i> Vs <i>C. no albicans</i> en UCI	2.31 (0.71-7.54) (P=0.17)	(49)
Blumberg, et al.	Estudio proespectivo de cohorte multicentrico	2001	4276	Uso individual de fluoroquinolonas vs. Otros antibióticos de uso común	NO asociación estadísticamente significativa (datos no demostrados)	(52)
Tapia, et al.	Retrospectivo, casos y controles	2011	246	Uso de fluoroquinolonas y candidemia por <i>C. glabrata</i>	1.04 (0.60, 1.83) (P= 0,880)	(48)

Lin et al.⁴⁷ demuestra la existencia de diferencias en la magnitud del efecto de los diferentes antibióticos en la adquisición de infecciones sistémicas por diferentes especies de *Cándida*, al parecer debido a que especies intrínsecamente menos patógenas (tales como *C. glabrata* y *C. krusei*) pueden requerir una presión antibiótica selectiva para que la colonización cutánea y gastrointestinal pueda ocurrir, mientras que para especies más frecuentes y relativamente más virulentas, como *C. albicans*, no se requiere tal presión. En este estudio se demostró que la asociación con candidiasis por *C. glabrata* y *C. krusei* fue mayor con el uso previo de Levofloxacino, mientras que el riesgo de infección por *C. albicans* fue mayor con Gatifloxacino y Ciprofloxacino. Igualmente, Tapia et al.⁴⁸ proponen la inclusión del uso de fluoroquinolonas como factor predisponente para candidemia con *C. glabrata*. Esto contrasta con los hallazgos de Chow et

al.⁴⁹ quien encontró que el número de antibióticos recibidos por día, mas no el tipo de antibiótico ni la duración de la terapia antibiótica, es un factor de riesgo para infecciones por especies no *Cándida*; sin embargo Pittet et al, realizó un estudio en el cual demostró que el uso de más de dos antibióticos de amplio espectro y una larga estancia en salas de cuidado intensivo es un factor de predisponente para una colonización diseminada por *Cándida*⁵⁰.

Por otro lado, algunos estudios han documentado una mayor mortalidad en el grupo de pacientes infectados por *Cándida no albicans*, al parecer por el retraso en el diagnóstico y al crecimiento lento de estas especies en comparación con *C. albicans*⁵¹.

Finalmente, el estudio National Epidemiology of Mycosis Survey (NEMIS) - SICU, es el estudio prospectivo multicéntrico más grande diseñado para examinar y evaluar

los factores predisponentes para el desarrollo de infecciones del torrente sanguíneo por *Cándida* en pacientes internados en servicios de cuidados intensivos quirúrgica. Los agentes antibióticos asociados con un riesgo incrementado de desarrollar tales infecciones incluyeron vancomicina y agentes con actividad contra organismos anaerobios. Sin embargo, no se encontró un aumento del riesgo con el uso individual de fluoroquinolonas⁵².

Por lo tanto, el control de uso de antimicrobianos es un importante componente de la prevención de Candidemia, pues se ha sugerido que la ejecución de programas de administración regulada de antibióticos que incluyan la eliminación de la terapia innecesaria así como el cambio de la misma cuando sea necesaria, puede eliminar hasta el 75% de los días de terapia con fluoroquinolonas sin traer efectos adversos^{53,54}. Adicionalmente, y en concordancia con los esfuerzos dirigidos a disminuir los efectos deletéreos de la administración inadecuada de antibióticos en el desarrollo y diseminación de la resistencia microbiana a los antimicrobianos, señalamos la importancia de estudiar, modificar y aplicar al contexto local algunos de los programas de manejo de antibióticos exitosos ya aplicados en otros países destinados a contener la resistencia bacteriana en general y la aparición de patógenos de alta virulencia, dado que se ha demostrado que ellos un grupo de estrategias exitosas en el contexto de lograr el control del uso de antibióticos en la UCI y la correspondiente reducción de los costos atribuibles al tratamiento de infecciones graves en pacientes críticamente enfermos^{54,55}.

En la literatura médica se menciona de forma tangencial esta relación entre el uso de quinolonas e infecciones oportunistas por *Cándida*, sin embargo dada la implicación en la salud pública y en la utilización racional de antibióticos es importante conocer de forma cuantitativa y precisa la relación entre el factor de riesgo del uso de quinolonas y el evento: infecciones oportunistas por *Cándida*. Tal asociación sería importante en la determinación de un perfil de riesgo de pacientes en los cuales no se aconseja la utilización de quinolonas. De la misma manera, se podría proteger a las

quinolonas de ser mal calificadas en la tabla de indicaciones de antibióticos por no seleccionar adecuadamente a los enfermos internados que se puedan beneficiar de dicha estrategia terapéutica (Tabla 1).

En un estudio realizado por Jensen S et al, se evidenció que hay una relación entre el desarrollo de candidiasis invasiva y el daño que producen antibióticos como el ciprofloxacino en pacientes hospitalizados en salas de cuidado intensivo al exponer a estos enfermos a altas concentraciones de antibióticos⁵ y a concentraciones normales de acuerdo a la Guía Surviving Sepsis, para esta quinolona fue la única que se estableció como factor de predisponente y de riesgo independiente para el desarrollo de Candidiasis invasiva, al igual que lo expone Paqualoto et al, considerando el uso de quinolonas asociado al uso de catéteres venosos centrales como posible factor de riesgo para candidiasis avanzada⁵⁶. Sin embargo, no se ha establecido un perfil epidemiológico claro de los pacientes que son expuestos a quinolonas y presentan candidiasis invasiva.

Debido a esto es de gran importancia establecer la relación directa entre el uso de quinolonas y los procesos infecciosos causados por *Cándida*, ya que la candidemia invasiva es una de las complicaciones más frecuentes en UCI lo cual ha venido presentando un aumento en la mortalidad por esta infección¹⁴. Tal como lo describe M. Bassetti et al, quien estableció una mortalidad de 20 pacientes con Candidemia en un servicio de medicina interna en comparación con los pacientes que recibieron terapia antifúngica⁵⁷.

Conclusión

Las quinolonas de uso sistémico (Ciprofloxacino), son un factor de riesgo confirmado asociado a infecciones invasivas por las especies de hongos tipo *Candida*^{58,48}, y el peso estadístico de esta asociación debe ser evaluada a través de ensayos clínicos prospectivos bien conducidos, que permitan incluirla en las escalas de predicción de infección invasiva por *Cándida* en pacientes críticamente enfermos^{14,15,59,60}. Esta situación es de especial interés en un país como Colombia, en donde el uso de las quinolonas sistémicas está en aumento⁶¹.

Referencias bibliográficas

- Tobar E, Silva F, Olivares R, Gaete P, Luppi M. Infectología al Día Correspondencia a: Infectología al Día. Rev Chil Infectología. 2011;28(1):41-9.
- Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vázquez J, Reboli A, Betts R, Barron M a., et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. Clin Infect Dis. 2014;58(9):1219-26.
- Agrawal A, Singh A, Verma R, Murari A. Oral candidiasis: An overview. J Oral Maxillofac Pathol [Internet]. 2014;18(4):81. Disponible en: <http://www.jomfp.in/text.asp?2014/18/4/81/141325>
- Odds FC. Candida infections: an overview. CRC Critical Reviews in Microbiology. 1987 Jan 1;15(1):1-5.
- Jensen J-US, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr T, Andersen MH, et al. Invasive Candida Infections and the Harm From Antibacterial Drugs in Critically Ill Patients. Crit Care Med [Internet]. 2015;43(3):594-602. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201503000-00011>
- Cortés J a., Jaimes J a., Leal AL. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. Rev Chil Infectología. 2013;30(6):599-604.
- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis. 2003;37(9):1172-7.
- Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: A population-based surveillance in Spain. Clin Microbiol Infect. 2014;20(4).
- Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: Results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore,

- 2008-2011. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1352-61.
10. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS One*. 2013;8(3).
 11. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér S a., Arthington-Skaggs B, Da Matta D a., et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: A nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2816-23.
 12. Picciani BLS, Michalski-Santos B, Carneiro S, Sampaio AL, Avelaira JCR, Azulay DR, et al. Oral candidiasis in patients with psoriasis: Correlation of oral examination and cytopathological evaluation with psoriasis disease severity and treatment. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;68(6):986-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.11.033>
 13. Elangovan S, Srinivasan S, Allareddy V. Hospital-based emergency department visits with oral candidiasis in the USA. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. Elsevier; 2012;114(2):e26-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.02.001>
 14. Ostrosky-Zeichner L. Clinical prediction rules for invasive candidiasis in the ICU: ready for prime time? *Crit Care*. 2011;15(5):189.
 15. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(4):271-6.
 16. Bisacchi GS. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded "Discovery Story." *J Med Chem*. 2015;58(12):4874-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jm501881c>.
 17. Arias C, Hidalgo M, Reyes J, Cárdenas AM, Díaz L, Ríncon S, et al. Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de cocos Gram positivos provenientes de hospitales colombianos, 1994-2004. *Biomédica*. 2008;28(2):284-94. Disponible en: <http://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/99>
<http://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/99/97>
 18. Gutiérrez-Castrellón P, Díaz-García L, de Colsa-Ranero A, et al. Eficacia y seguridad de la ciprofloxacina en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias (IVU) en adultos: revisión sistemática con metaanálisis. *Gac Med Mex*. 2015;151(2):225-244.
 19. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: A comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2002;65(3):455-64.
 20. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(2):156-67.
 21. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*. 2014;53(10):1565-74.
 22. Fèbrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microb Biotechnol*. 2009;2(1):40-61.
 23. Tran JH, Jacoby G a, Hooper DC. Interaction of the Plasmid-Encoded Quinolone Resistance Protein Qnr with *Escherichia coli* DNA Gyrase. *Society*. 2005;49(1):118-25.
 24. Morgan-Linnell SK, Boyd LB, Steffen D, Zechiedrich L. Mechanisms accounting for fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(1):235-41.
 25. Drlica K, Hiasa H, Kerns R, Malik M, Mustaev A, Zhao X. Quinolones: action and resistance updated. *Curr Top Med Chem*. 2009;9(11):981-98.
 26. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(6):423-35.
 27. Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51 Suppl 1:13-20.
 28. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J R Soc Med*. 2002;95 Suppl 4(Figure 1):22-6.
 29. Andriole VT. The Quinolones: Past, Present, and Future. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 Jul 15;41(Supplement_2):S113-9.
 30. Vega EM, Fontana D, Iturrieta M, Segovia L, Rodríguez G, Agüero S. Consumo de antimicrobianos en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Dr. Guillermo Rawson-San Juan, Argentina. *Revista chilena de infectología*. 2015;32(3):259-65.
 31. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic Resistance in the Intensive Care Unit. *Annals of Internal Medicine*. 2001 Feb 20;134(4):298. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00014>.
 32. Werner NL, Hecker MT, Sethi AK, Donskey CJ. Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. *BMC Infect Dis*. 2011;11(1):187. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00014>.
 33. Ozbek Celik B, Mataraci-Kara E, Yilmaz M. Effects of Various Antibiotics Alone or in Combination with Doripenem against *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated in an Intensive Care Unit. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/397421>
 34. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133-63.
 35. Kaya AD, Yucel M, Yucel I. Risk factors in a patient with fungemia caused by fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Cent Eur J Med*. 2008;3(3):358-60.
 36. Ozer B, Ozbakis Akkurt BC, Duran N, Onlen Y, Savas L, Turhanoglu S. Evaluation of nosocomial infections and risk factors in critically ill patients. *Med Sci Monit*. 2011;17(3):PH17-H22.
 37. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1601-10. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-3866-2>
 38. Ahmadi A, Ardehali SH, Beigmohammadi MT, Hajiabdolbaghi M, Hashemian SMR, Koucheh M, et al. Invasive candidiasis in intensive care unit; consensus statement from an Iranian panel of experts, July 2013. *JRSM open*. 2014;5(3):2042533313517689. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4012669&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 39. Ben-Ami R, Olshatkin-Pops K, Krieger M, Oren I, Bishara J, Dan M, et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(5):2518-23.
 40. Pradhan NP, Bhat SM, Ghadage DP. Nosocomial Infections in the Medical ICU: A Retrospective Study Highlighting their Prevalence, Microbiological Profile and Impact on ICU Stay and Mortality. *J Assoc Physicians India*. 2014;62:18-21.
 41. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* [Internet]. 2014;42(6):1423-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000221>.
 42. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612-8.
 43. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care*. 2011;15(6):R287. Disponible en: <http://ccforum.com/content/15/6/R287>.
 44. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol*. 2005;43(3):235-43.

45. Hebert C, Villaran R, Tolentino J, Best L, Boonlayangoor S, Pitrak D, et al. Prior antimicrobial exposure and the risk for bloodstream infection with fluconazole-non-susceptible *Candida* strains. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(6-7):506–9.
46. Lee I, Fishman NO, Zaoutis TE, Morales KH, Weiner MG, Synnestvedt M, et al. Risk factors for fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream infections. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):379–83.
47. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramoju P, et al. Prior Antimicrobial Therapy and Risk for Hospital-Acquired. *Society*. 2005;49(11):4555–60.
48. Tapia GG, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Lahr BD, Afessa B, Keegan MT, et al. A scoring model of factors associated with *Candida glabrata* candidemia among critically ill patients. *Mycoses*. 2012;55(3):228–36.
49. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors associated with candidemia caused by non-*albicans* *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1206–13.
50. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994;220(6):751–8.
51. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: Differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008;106(2):523–9.
52. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller M a, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey*. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):177–86.
53. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(5):445–52.
54. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis*. 2001;33 Suppl 3(Suppl 3):S147–56.
55. Rotschafer JC, Ullman M a., Sullivan CJ. Optimal Use of Fluoroquinolones in the Intensive Care Unit Setting. *Crit Care Clin*. 2011;27(1):95–106. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2010.11.005>
56. Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. Risk factors and outcome for nosocomial breakthrough candidaemia. *J Infect*. 2006;52(3):216–22.
57. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: The burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2013;19(6):E281–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12155>
58. Paiva JA, Pereira JM. Fluoroquinolones. *Crit Care Med*. 2015;43(3):708–10. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP:landingpage&an=00003246-201503000-00031>
59. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care*. 2011;15(4):R198. Disponible en: <http://ccforum.com/content/15/4/R198>
60. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron M a., Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses*. 2011;54(1):46–51.
61. Machado-Alba JE, González-Santos DM. Dispensación de antibióticos de uso ambulatorio en una población colombiana. *Rev Salud Pública*. 2009;11(5):734–44.