

INFORME DEL CONGRESO

# ISHAM 2022

## New Delhi, India

20 AL 24 DE SETIEMBRE 2022

Dra. MSc. Elisa Cabeza

Noviembre 2022



**Cátedra de  
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA · FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Informe del congreso ISHAM 2022, New Delhi , India  
20 al 24 de setiembre 2022.

Dra. MSc. Elisa Cabeza, Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

INFORME DEL CONGRESO  
ISHAM 2022  
New Delhi, India

20 AL 24 DE SETIEMBRE 2022

Dra. MSc. Elisa Cabeza



Entre el 20 al 24 de setiembre se llevó a cabo el congreso de la sociedad internacional de micología humana y animal (ISHAM) en la ciudad de New Delhi, India. Las conferencias se dividieron en mesas clínicas, mesas de laboratorio clínico, mesas de patogénesis y de micología básica.

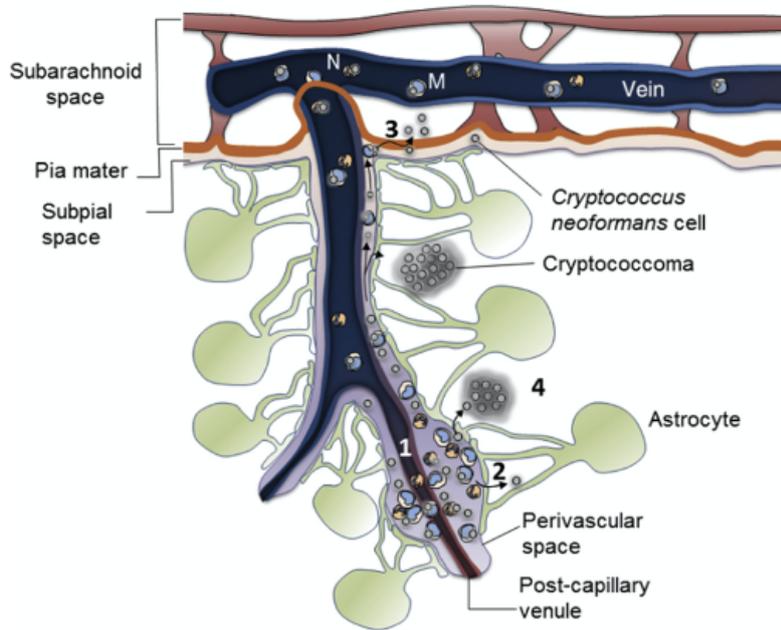
En el siguiente informe resumiré los nuevos avances en la micología básica y clínica presentados en las diferentes ponencias así como las experiencias compartidas por micólogos e infectólogos de diferentes partes del mundo.

**Conferencia "My incredible journey with *Cryptococcus* and friends", Prof. Tania Sorrell, Universidad de Sydney, Sydney Infectious Diseases Institute.**

En la patogenia de la criptococosis cerebral es conocido ampliamente la existencia de levaduras que llegan al LCR de forma "libre" así como la utilización de monocitos tisulares para su vehiculización lo cual ha generado la teoría de los "caballos de Troya". En la actualidad se discute si además de estos mecanismos el ingreso puede darse a través de las vénulas poscapilares directo al parenquima cerebral. El equipo de trabajo de la Prof. Sorrell trabaja en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* de infección por *Cryptococcus spp*, plantenado la siguiente pregunta: ¿Puede a comprensión de la patogenia generar nuevos enfoques terapéuticos?

Sorrell y colaboradores publican en 2018 su investigación titulada "The Early Innate Immune Response to, and Phagocyte-Dependent Entry of, *Cryptococcus neoformans*

Map to the Perivascular Space of Cortical Post-Capillary Venules in Neurocryptococcosis" Se trató de un estudio longitudinal de la neurocriptococosis en ratones normales con una proteína marcada con fluoresceína en los fagocitos y ratones con agotamiento de fagocitos, compararon las respuesta inmunitaria innata del sistema nervioso central (SNC) a *C. neoformans* H99 mediante microscopía confocal, histología, citometría de flujo y cuantificación de citoquinas cerebrales y carga fúngica. A través de este estudio el equipo demuestra que *C. neoformans* estaba presente en el espacio perivascular (PVS) de las vénulas poscapilares. Esto se asoció con una entrada masiva de monocitos, neutrófilos y linfocitos T desde la sangre al PVS. Los fagocitos que contenían levaduras estaban presentes solo en la luz capilar y en el PVS de las vénulas poscapilares. A su vez observaron levaduras libres rompiendo la glía, así como la barrera entre el PVS y el parénquima cerebral. Los criptococomas parenquimatosos estaban en contacto directo con las vénulas poscapilares y carecían de infiltrados de células inmunitarias. En los ratones con agotamiento de fagocitos no se produjo la formación de criptococomas así como los infiltrados en el PVS. Mediante estos hallazgos los autores logran demostrar que los criptococomas pueden originarse a través del transporte dependiente de fagocitos a través del endotelio venular poscapilar hacia el PVS y desde allí mediante el paso de levaduras libres al parénquima cerebral. Es así que el nuevo paradigma no solo demuestra que la neuroinvasión de *Cryptococcus spp* es mediada por monocitos a través de las vénulas poscapilares si no que es necesaria para la formación de criptococomas.



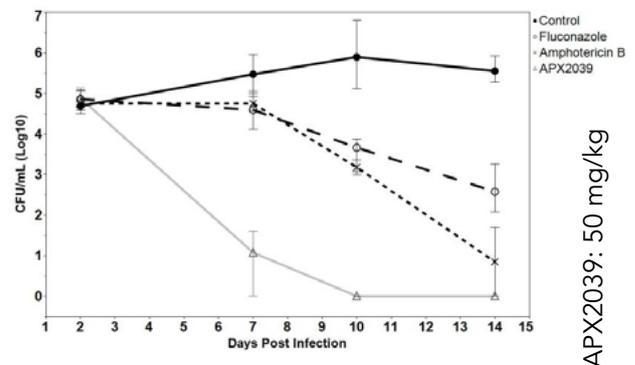
**Figure 7** Pathogenesis of neurocryptococcosis. Model depicting phagocyte-dependent cryptococcal transport from post-capillary venules across the endothelium into the perivascular space (PVS) and thence to the cerebral parenchyma or the subarachnoid space, resulting in formation of cryptococcomas and the development of meningitis, respectively. **1:** Circulating phagocytes containing cryptococci are captured by vascular receptors within post-capillary venules and undergo diapedesis across the endothelial cell layer and its basement membrane to enter the PVS (Trojan horse mechanism). Endothelial cells are activated by local production of interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor. Cryptococci could be released from monocytes (M) adherent to the endothelial surface by nonlytic exocytosis and cross the endothelium as free cells. In the PVS, monocytes and, possibly, neutrophils (N) release intracellular cryptococci either by nonlytic exocytosis or phagocyte lysis. **2:** Free cryptococci in the PVS penetrate the adjacent glia limitans to reach the cerebral parenchyma. **3:** Intraphagocytic or free cryptococci traverse through the PVS to the subpial space and pia mater, where they penetrate the relatively fragile pial membrane to enter the subarachnoid space. Penetration of both the glia limitans and the pia mater may be facilitated by local release/production of metalloproteinases or other enzymes or their products. **4:** Cryptococcomas forming within the parenchyma are associated with tissue destruction and lack a surrounding host cellular response, whereas cryptococci entering the subarachnoid space elicit an innate immune response in the arachnoid membrane and cerebrospinal fluid.

Cita: Kaufman-Francis K, Djordjevic JT, Juillard PG, Lev S, Desmarini D, Grau GER, Sorrell TC. The Early Innate Immune Response to, and Phagocyte-Dependent Entry of, *Cryptococcus neoformans* Map to the Perivascular Space of Cortical Post-Capillary Venules in Neurocryptococcosis. *Am J Pathol.* 2018 Jul;188(7):1653-1665. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.03.015.

## Conferencia de apertura del Prof Jhon Perfect

Por otro lado el Prof Jhon Perfect en su conferencia citó los avances respecto a nuevos fármacos antifúngicos en etapa de desarrollo. El fármaco APX 2039 es un fármaco inhibidor de la enzima *gwt1*, vía oral que podría curar la meningo-encefalitis criptococcica en 2 semanas, se ha demostrado un clearance total de las levaduras del LCR y del encéfalo con 2 semanas de tratamiento en modelo *in vivo* en conejos. En este estudio se lo comparo con fluconazol, ambotericina b liposomal y fosmanogepix, ninguno de estos logró la eliminación completa de las levaduras a

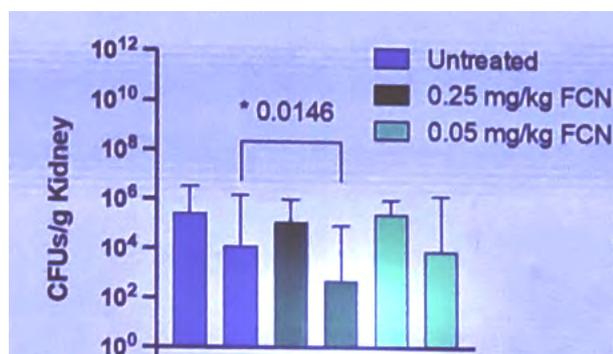
las 2 semanas. Incluso a dosis mayores ( 50 mg/kg, 75 mg/ kg, 80 mg/ kg) se obtuvo el mismo resultado pero a los 10 días.



Cita: Efficacy of the Novel *gwt1* Inhibitor APX2039 in a Rabbit Model of cryptococcosis Meningitis. Karen J. Shaw, PhD1; Charles D. Giamberardino, Jr., MR2; Quynlyn A. Soltow, PhD1; Jennifer Tenor, PhD2; Dena Toffaletti, PhD2; Jane-Valeriane Boua, BS2; Choiselle Marius, n/a2; Julia R. Palmucci, n/a2; John R. Perfect, MD2; 1Amlyx Pharmaceuticals, San Diego, California; 2Duke University, Durham, North Carolina

Por otro Perfect y colaboradores mostraron avances en su reciente investigación sobre como la dieta cetogénica y el microbio pueden tener implicancias en los efectos de determinados antifúngicos durante el tratamiento de la criptocosis. Es así que diseñaron un modelo *in vivo* de criptocosis meníngea en ratón tratados con fluconazol. La rama control recibió dieta convencional y la rama de tratamiento recibió dieta cetogénica. Los ratones que recibieron dieta cetogénica tuvieron un descenso significativo de carga fúngica en cerebro y pulmón de 3,1 y 1,4 los de reducción más que los ratones que recibieron dieta convencional ( $p < 0,0001$  y  $p = 0,0005$  respectivamente). De la misma forma diseñaron un modelo en ratón de infección por *Candida albicans*, los ratones que no fueron tratados con antifúngicos como aquellos que si recibieron antifúngicos en las dos ramas, los que recibieron una dieta cetogénica disminuyeron la carga fúngica a nivel renal de forma significativa con respecto a los que recibieron dieta convencional.

Modelo de infección diseminada por *Candida albicans* en ratón. Datos no publicados, Prof. J. Perfect 2022.



Mediante estos ensayos los investigadores concluyen que la dieta cetogénica y sus implicancias conocidas en el microbio podrían proporcionar mejores resultados en los tratamientos antifúngicos en la criptocosis y en la candidiasis invasiva aun-

que faltan estudios en humanos que puedan confirmarlo.

Perfect abordó por otro lado los impactos de la COVID - 19 en la micología y las infecciones fúngicas. A mas de 2 años del inicio de la pandemia concluyó que el mayor impacto fue en la aspergilosis, la candidiasis, la mucormicosis y la cryptococosis, cambiando el paradigma de estas infecciones fúngicas. En este sentido se describe una incluso una nueva entidad como es la aspergilosis asociada a la COVID- 19 (CAPA).

Creándose en 2021 el consenso "Definición y manejo de la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19: los criterios de consenso ECMM/ISHAM 2020 para investigación y orientación clínica". En él mismo se definen criterios para clasificar CAPA probada, probable y posible. CAPA se define como infección pulmonar por *Aspergillus spp* (IPA) que cursa recientemente en relación al curso de COVID - 19. Los paciente confirmados de COVID-19 mediante una prueba de PCR y que desarrollen insuficiencia respiratoria que requiera cuidados intensivos (UCI), deben considerarse de alto riesgo para CAPA. Se propone como criterio de entrada: PCR para SARS-CoV-2 positiva en cualquier momento de las 2 primeras semanas entre el ingreso hospitalario y el ingreso a UCI o PCR positiva dentro de las 72-96 hs posteriores al ingreso a la UCI.

CAPA probada: Infección pulmonar o traqueobronquial. Se prueba por detección histopatológica o microscópica directa, o ambas, de elementos fúngicos morfológicamente consistentes con *Aspergillus spp*, que muestran un crecimiento invasivo en los tejidos con daño tisular asociado, o (con o sin) *Aspergillus spp* recuperado por

cultivo o detectado por microscopía, en estudios histológicos o por PCR del material que se obtuvo por una aspiración estéril o biopsia de un sitio pulmonar.

CAPA probable: La traqueobronquitis invasiva y la infección pulmonar por *Aspergillus spp* en relación a la COVID - 19 probables requieren enfoques diagnósticos por separado.

El diagnóstico de traqueobronquitis probable requiere la observación de ulceración traqueobronquial, nódulo, pseudomembrana, placa o escara, solos o en combinación, mediante broncoscopia y la evidencia micológica (\*).

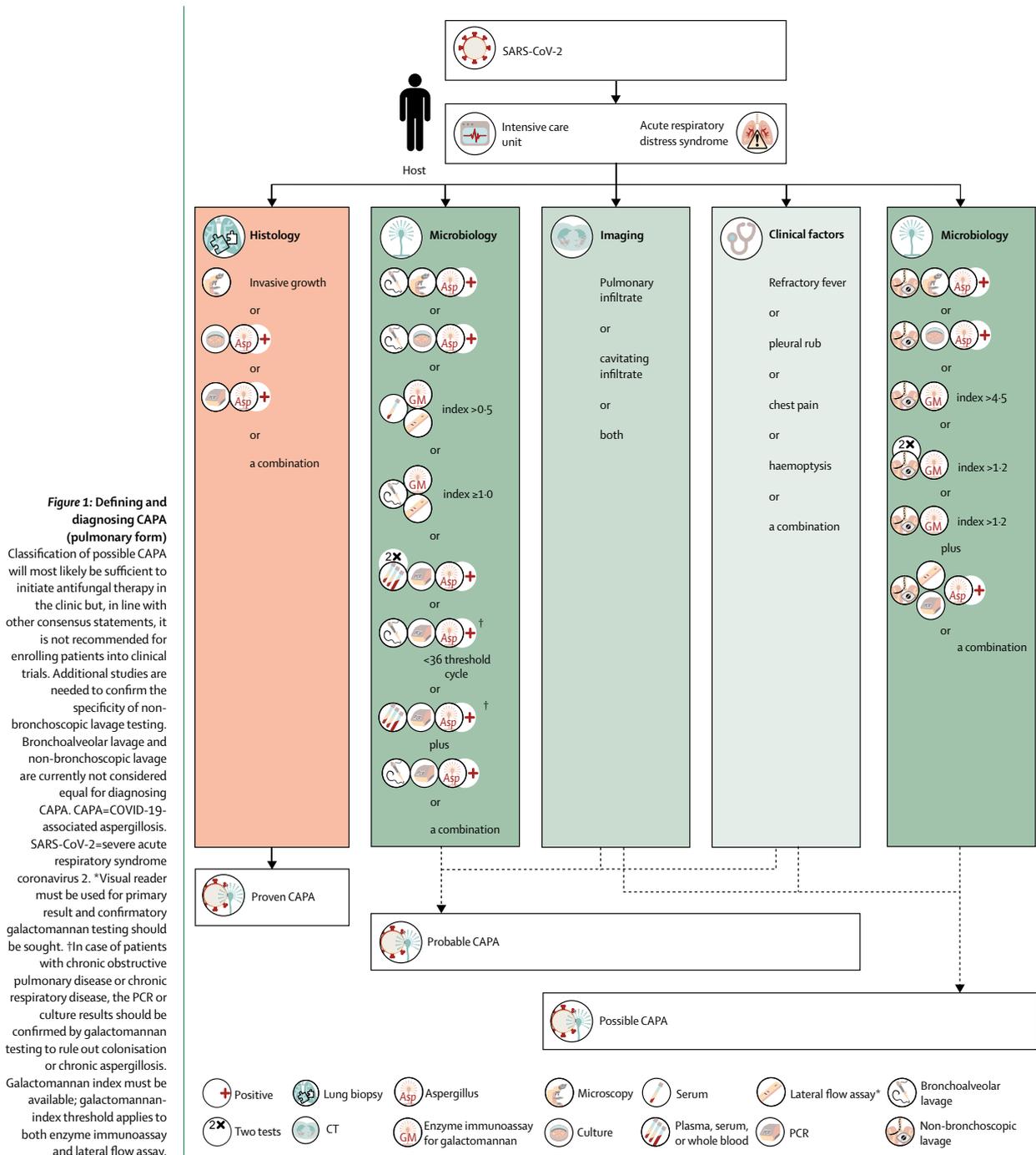
\*Al menos uno de los siguientes: detección microscópica de filamentos compatibles en el lavado broncoalveolar (LBA); cultivo de LBA con desarrollo de colonias de *Aspergillus spp* o PCR detectable; índice de galactomanano (GMN) en suero > 0,5 o índice de LFA (lateral flow assay) en suero >0,5; o índice de GMN en LBA  $\geq 1,0$  o índice de LFA en LBA  $\geq 1,0$ .

El diagnóstico de CAPA pulmonar probable requiere un infiltrado pulmonar o nódulos, documentados por TC de tórax, o infiltrado cavitado (no atribuido a otra causa), o ambos, combinados con evidencia micológica (\*\*).

\*\*Al menos uno de los siguientes: detección microscópica de filamentos en el LBA; cultivo de LBA con desarrollo compatible; índice de GMN en suero >0,5 o índice de LFA en suero >0,5; índice de GMN en LBA  $\geq 1,0$  o índice de LFA en LBA  $\geq 1,0$ ; dos o más pruebas PCR de *Aspergillus spp* positivas en plasma, suero o sangre total; una PCR positiva única para *Aspergillus spp* en LBA (<36 ciclos); o una PCR positiva única para *Aspergillus spp* en plasma, suero sangre total, y una PCR positiva única en LBA (cualquier umbral de ciclo).

CAPA posible: Infiltrado o nódulos pulmonares documentados por TC de tórax, o infiltrado cavitado (que no se atribuya a otra causa) en combinación con evidencia micológica (p. ej., microscopía, cultivo o GMN, solo o en combinación) obtenido mediante lavado no broncoscópico. La detección de GMN en lavado no broncoscópico se considera, pero los valores de corte propuestos se basan en un solo estudio y son mayor que para el LBA broncoscópico y requieren una validación adicional.

Los desafíos para lograr el diagnóstico de CAPA incluyen distinguir entre colonización de las vías respiratorias y la infección invasiva, la dificultad en realizar procedimientos que generan aerosoles y la renuncia a ellos por parte de los profesionales, estudios de validación restringidos de biomarcadores de *Aspergillus spp* en muestras clínicas y pocos datos sobre el rendimiento de las pruebas en pacientes con COVID-19.

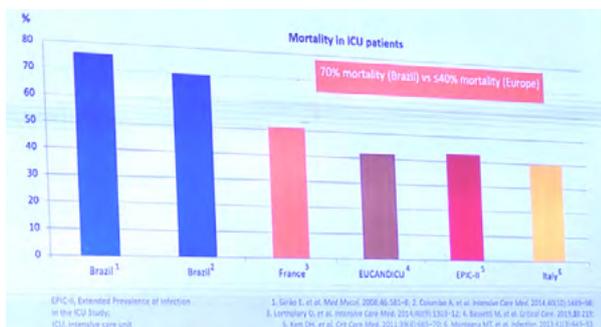


Cita: Koehler P, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. Lancet Infect Dis. 2021 Jun;21(6):e149-e162. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.

## Conferencia "Epidemiología de la candidemia en países en desarrollo" Dr Arnaldo Colombo.

Los datos reportados en la literatura muestran una incidencia de la candidemia notificada por los países en desarrollo que oscila entre 0,026 y 4,2 casos por 1000 admisiones, mientras que los países desarrollados reportan una incidencia que oscila entre 0,03 y 1,87 casos por 1000 admisiones.

Al evaluar la mortalidad relacionada a la candidemia publicada para centros brasileños y centros europeos, se evidenció una mortalidad mayor al 70% en Brasil y ~ 40% para los centros europeos.



En relación a la terapia empírica antifúngica en la UCI, se demostró que los malos resultados (30-70%) y las limitaciones de los cultivos promueven el uso de la terapia antifúngica en ausencia de un diagnóstico concluyente de candidemia. Aproximadamente por encima del 7% de los pacientes en UCI están expuestos a terapia antifúngica empírica.

En lo referente a la terapia antifúngica empírica las directrices IDSA-2015 para candidemia refieren que se debe considerar la terapia antifúngica empírica para pacientes sépticos con factores de riesgo de candidiasis invasiva y sin otra causa conocida de fiebre. La misma debe basarse en la evaluación clínica de los factores de riesgo, los biomarcadores de candidiasis invasiva y/o los cultivos de sitios no estériles.

(Recomendación fuerte; evidencia de calidad moderada).

Una de las preguntas realizadas por el doctor Colombo durante la conferencia fue ¿Cómo optimizar la terapia antifúngica empírica en pacientes de la UCI dirigidas solo a pacientes de muy alto riesgo para desarrollar candidemia?

El principal desafío para la optimización es que los factores de riesgo de candidemia son inespecíficos y se encuentran ampliamente en un número sustancial de pacientes ingresados en UCI.

Cita: Harsimran Kaur and Arunaloke Chakrabarti). *Fungi* 2017, 3, 41 Colombo AL, et al. *Lancet Infect Dis* 2017;17(11):e344-e356. Pappas PG, et al. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-e50.

## ¿Tenemos modelos precisos de predicción de riesgos de candidiasis invasiva para pacientes críticos?

Prediction rules	Sensitivity	Specificity	Negative predictive value	Positive predictive value
Paphitou Score	83%	50%	98%	11%
Candida Score (Leon)	81%	74%	98%	16%
Ostrosky-Zeichner	34%	90%	97%	10%
Ostrosky-Zeichner (modified version)	66%	87%	99%	9%

La terapia antifúngica empírica basada exclusivamente en datos clínicos ha fallado al comparar los endpoints entre pacientes tratados con antifúngicos y los que reciben placebo. Schsuter, et al. Ann Int Med 2008.

El estudio EMPIRICUS: Tratamiento empírico con micafungina y supervivencia sin infección fúngica invasiva en pacientes de la UCI con sepsis, incluyó 260 pacientes con > 5 días de VM, CVC, al menos 4 días de antibióticos, 1 sitio colonizado por *Candida spp* y al menos falla de un órgano di-

De los resultados de EMPIRICUS se desprende que no hubo impacto en la supervivencia libre de IFI entre pacientes no neutropenicos gravemente enfermos cursando sepsis con colonización por *Cándida spp* en múltiples sitios y disfunción orgánica entre los que recibieron micafungina en comparación con el placebo. Tlmsit JF et al, JAMA, 316(15):1555-156, 2016.

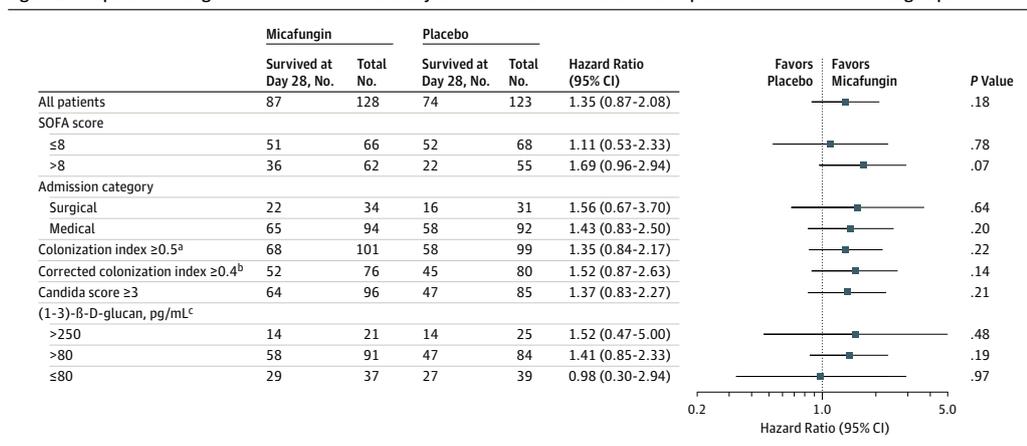
Recientemente Alenazy y colaboradores publican un metaanálisis en el que analizan la colonización por *Candida spp* como predictor de candidiasis invasiva

en pacientes de UCI no neutropénicos con sepsis. En objetivo fue investigar la relación de probabilidades agrupada de candidiasis invasiva entre pacientes colonizados frente a pacientes no colonizados. Se incluyeron 10 estudios con

Research Original Investigation

Empirical Micafungin Treatment and Invasive Fungal Infection-Free Survival

Figure 2. Comparison of Fungal Infection-Free Survival at Day 28 in the Modified Intent-to-Treat Population and in Predefined Subgroups



All analyses are stratified by center and adjusted on parameters imbalanced between groups (ie, diabetes and body mass index).

<sup>a</sup> Colonization index (range, 0-1) indicates the number of positive sites colonized with *Candida* divided by the number of sites sampled.

<sup>b</sup> Corrected colonization index (range, 0-1) indicates the number of heavily

colonized sites divided by the number of sites sampled.

<sup>c</sup> Candida score (range, 0-5) items are surgical admission (1 point), severe sepsis (2 points), multiple sites positive with *Candida* species (1 point), and parenteral nutrition (1 point).

SOFA indicates Sequential Organ Failure Assessment.

un total de 9,825 pacientes, 3886 (40%) pacientes se encontraban colonizados y solo 462 (4.7%) desarrollaron candidiasis invasiva. Alenazy et al, Int J Infect Dis 2021 102:357-362. En lo referente al screening

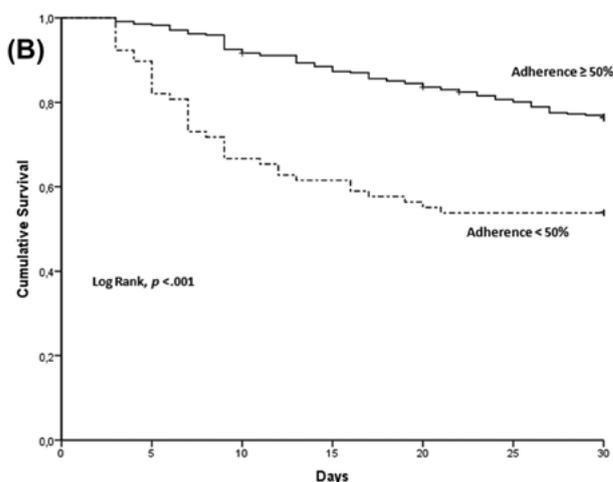
de complicaciones relacionadas a la candidemia las mismas se abordan en las guías de manejo de la sociedad europea, de la IDSA y las guías Brasileñas.

	ESCMID Guideline(1)	IDSA (2)	Guías Brasileñas (3)
Hemocultivos de control	Si-BIII	Recomendación Fuerte, evidencia de baja calidad	Recomendación fuerte
Evaluación oftalmologica	Si-BIII	Recomendación Fuerte, evidencia de baja calidad	Recomendación fuerte
Ecocardiograma	Si-BIII	Sin comentarios	Solo en pacientes de alto riesgo

1. Corely AO et al. Clin Microbiol Infect 2012;18 Suppl 7:19-31.
2. Pappas P et al. Clin Infect Dis 2016;60;713-20,
3. Colombo et al. Br. J Infect Dis 2013;17:283-312

En el año 2019 Cuervo y colaboradores Realizaron un análisis retrospectivo de datos recogidos prospectivamente de adultos hospitalizados con candidemia llevados a cabo en 13 hospitales españoles desde abril de 2010 hasta mayo de 2011. Se recogió la siguiente información: características demográficas, comorbilidades, características clínicas, especie causal, tratamiento antifúngico y resultados. Analizaron el seguimiento de las recomendaciones de las directrices ESCMID e IDSA para el manejo de las candidemias.

Impacto de la adherencia de las directrices en la mortalidad en el tratamiento de 426 pacientes con candidemia.



En este sentido el Dr Colombo enfatizó en que aumentar la adherencia a las directrices puede ser una estrategia para disminuir la mortalidad por candidemia.

Cita: Cuervo G et al, Medical Mycology, 2019, 57, 659-667.

Específicamente en lo referente a la comprobación de la afectación ocular en la

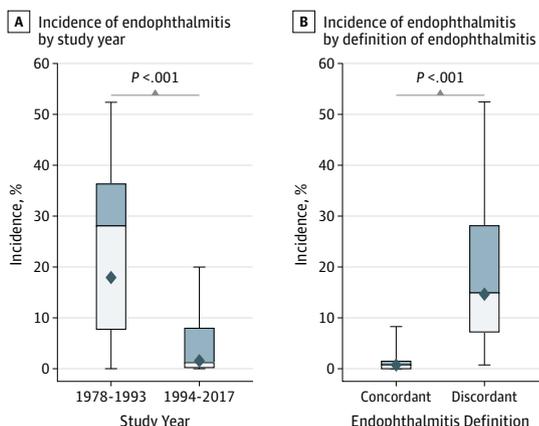
candidemia, entre un 0,4 % - 20 % de los pacientes desarrollan afectación ocular durante la candidemia 1-5. El diagnóstico de coriorretinitis por *Candida spp* debe realizarse mediante examen fundoscópico realizado por un oftalmólogo con experiencia 3,5.

Los hallazgos inespecíficos de la coriorretinitis por *Candida spp* pueden ser sobreestimados por comorbilidades como la diabetes o episodios previos de coriorretinitis bacterianas previas.

- 1.Pappas P et al. Clin Infect Dis 2015;60:713-20.
- 2.Rodríguez-Adrian LJ Medicine (Baltimore) 2003;82:187-202.
- 3.Lashof AMLO et al. Clin Infect Dis. 2011;53(3):262-268.
- 4.Cornely AO et al. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suplemento 7:19-37.
- 5.O'Donnell MO et al, Clin Infect Dis 2022

En una revisión sistemática de 38 estudios, la incidencia de la endoftalmitis con participación vítrea franca durante la candidemia fue muy baja en comparación con aquellos que no tuvieron participación vítrea (clasificadas como discordantes).

Figure 1. Incidence of Endophthalmitis in All Studies After Routine Ophthalmologic Screening for Candidemia



## ¿Deberíamos examinar a todos los pacientes con candidiasis ocular?

De acuerdo a las directrices de la Sociedad de Enfermedades infecciosas Americana (1, 2) la candidiasis ocular se documenta con una frecuencia hasta del 20% en pacientes candidémicos, siendo esta un marcador de la diseminación de *Cándida spp* a otros órganos. La candidiasis ocular generalmente requiere un cambio en el tratamiento antifúngico, independientemente de la presencia o no síntomas o de la extensión de la coriorretinitis, es así que se estima que 1 de cada 10 pacientes requieren modificaciones de la terapia. La presencia de la afección ocular obliga a prolongar el tratamiento entre 4 a 6 semanas y puede ser necesaria una cirugía en la evolución.

Por otro lado la asociación americana de oftalmología (3,4) refiere que la candidiasis ocular es rara y que los signos de coriorretinitis con completamente inespecíficos y la afectación vítrea rara vez se ha documentado. A su vez remarcan que la coriorretinitis probablemente no necesite de 4 a 6 semanas de tratamiento y que las complicaciones referidas a la afección ocular por *Cándida spp* son raras si se inicia precozmente el tratamiento antifúngico.

- 1.Pappas P et al, Clin Infect Dis 2015;60:713-20
- 2.O'Donnell M et al, Clin Infect Dis 2022
- 3.Breazzano MP et al, JAMA Ophthalmol 2019 137(6):698-710,2019
- 4.Breazano MP et al Ophthalmology 2021

Candidiasis ocular: ¿quién está realmente en riesgo? Suéldela no y colaboradores realizaron recientemente un estudio de caso control que incluyó 120 episodios de candidiasis ocular y 551 controles, en el que analizaron el riesgo de desarrollar candidiasis ocular de acuerdo a determinadas características de los pacientes, las cuales se detallan en la siguiente tabla con el Odds ratio (OR) correspondiente.

Presencia de CVC	OR 8.35
UDIV	OR 4.76
Inmunodepresión	OR 2.4
Nutrición parenteral total	OR 2.28
Raza, no caucásica	OR 1.65
Edad	OR 1.02
Sexo biológico femenino	OR 0.57

Seldelman J et al, J of Infection 2021; 82:276-81.

### Entonces, ¿Cuál es el mejor momento para la valoración oftalmológica en pacientes que cursan candidemia?

En pacientes hemato oncológicos neutropénicos hay pocos datos de la carga real de la candidiasis ocular en esta población. Sin embargo, existe consenso de que el examen ocular se debe realizar una vez recuperada la neutropenia.

En cambio en pacientes no neutropénicos entre un 17 a 35% de todos los episodios de candidemia logra documentarse la coriorretinitis por *Candida spp* después de 7 días.

- 1.Colombo AL, Nobrega JA & Kontoyianis D, J Antimicrob Chemother 2021
- 2.Donnell M et al ciin Inteat ols 2022.

Otros de los puntos de discusión en el manejo de las candidemias, es ¿En quienes buscar endocarditis por *Candida spp* durante una candidemia?

La evidencia sustenta realizar ecocardiograma en búsqueda de endocarditis infecciosa por *Candida spp* en las siguientes circunstancias clínicas:

- Hemocultivos persistentemente positivos para *Candida spp*
- Uso intravenoso de drogas
- Válvula cardíaca protésica
- Episodio anterior de endocarditis
- Dispositivo cardíaco permanente (por ejemplo, marcapasos)
- Fiebre persistente e inexplicable
- Nuevo soplo
- Fenómeno embólico a vasos mayores
- Debut de Insuficiencia cardíaca
- Nuevo bloqueo cardíaco

Kauffman Semin Respir Crit Care Med 2015;36.641-649.

### ¿Cuál es la utilidad de los biomarcadores fúngicos en la identificación de las complicaciones de la candidemia?

Para intentar responder a esta interrogante se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó 3 hospitales brasileños.

El resultado clínico se evaluó a las 2 semanas de iniciado el tratamiento antifúngico de la candidemia. El fracaso terapéutico se definió como: candidemia persistente, candidiasis profunda o muerte. Los resultados demostraron que un valor de beta D glucano > 226 pg/mL fue predictor de fracaso terapéutico con una sensibilidad y especificidad del 75 % y el 78 %, respectivamente.

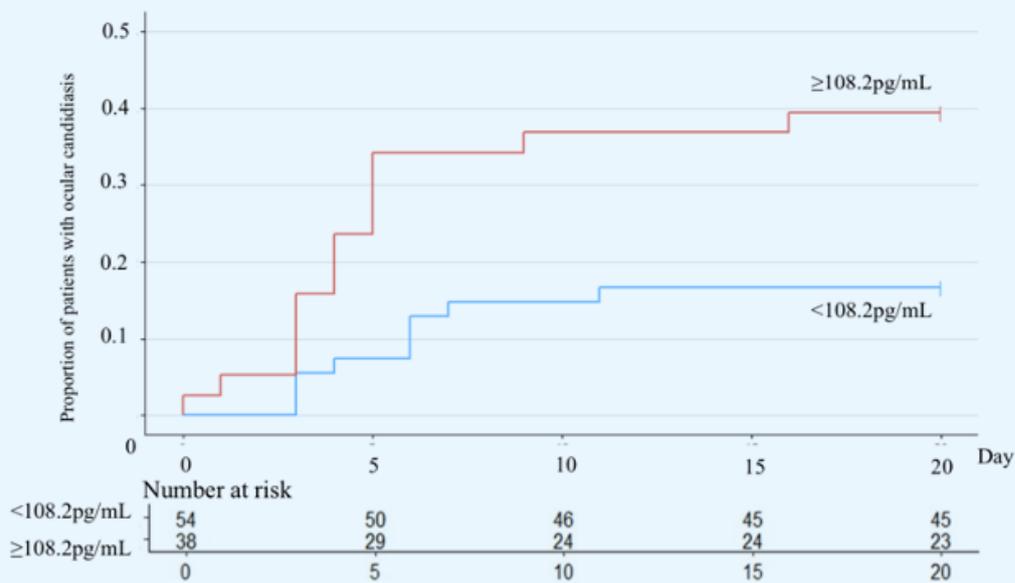
Esteves P et al, Mycoses 2021 Mar;64(3):264-271

Utilidad de los biomarcadores fúngicos en la identificación de Infección ocular por *Candida spp* después de la candidemia.

Recientemente Sakamoto y colaboradores en Japón realizaron un estudio de cohorte retrospectivo para determinar los factores de riesgo relacionados con la candidiasis

ocular e identificar las relaciones entre la afección ocular y la mortalidad. De este estudio se desprende que valores altos de  $\beta$ DG (OR, 1,003; 95 % IC, 1,0004-1,005) se asocian de forma independiente con candidiasis ocular.

Sakamoto, T.; et al. Risk Factors and Clinical Characteristics of Patients with Ocular Candidiasis. *J. Fungi* 2022,8,497.



**Figure 2.** Kaplan–Meier curve showing the proportion of patients with ocular candidiasis in two groups determined by  $\beta$ -D-glucan levels. ROC curves were created for the presence of ocular lesions, and the Youden index was calculated to be 108.2. Based on this  $\beta$ -D-glucan value, cases were divided into two groups. The log-rank test was statically significant at  $p < 0.05$ .

En el congreso se abordó la implementación los programas de stewardship de antifúngicos, mediante la conferencia de la *Prof. Pratibha Kale*.

### ¿Cuáles son los objetivos de un programa de stewardship de antifúngicos?

- Centrarse en garantizar el uso adecuado de los antifúngicos
- Proporcionar los mejores resultados para los pacientes, reducir el riesgo de efectos adversos
- Promover el costo - efectividad en el uso de los antifúngicos.
- Reducir o estabilizar los niveles de resistencia antifúngica.

El equipo de stewardship de antifúngicos para garantizar que el uso de antifúngicos esté restringido a los pacientes que requieren tratamiento para infecciones fúngicas invasivas y debe incluir:

- Revisión de la prescripción para interrumpir la terapia no requerida
- Desescalar cuando sea apropiado
- Cambio de los antifúngicos intravenosos a vis oral cuando sea adecuado.
- Monitoreo de la dosis adecuada
- Manejo de la interacción farmacocinética/farmacodinámica
- Monitoreo de dosis terapéuticas de los medicamentos.

- Ajustes de dosis en la insuficiencia hepática y renal.
- Realizar un diagnóstico de stewardship.
- Optimizar el tratamiento no antifúngico así como el control de la fuente en los casos que sea posible.

Otras medidas que deben formar parte del programa de optimización del uso de antifúngicos son:

- La realización de guías institucionales sobre el uso de la profilaxis antifúngica
- Orientar a los profesionales sobre la terapia antifúngica empírica
- Orientar a los profesionales sobre la optimización de la terapia antifúngica asociada a un diagnóstico definido.
- Guiar a los profesionales en los métodos diagnósticos en la práctica clínica que conducen a una mejor prescripción de los antifúngicos.
- Realizar vigilancia y notificación de resistencia a los antifúngicos.
- Recomendaciones para el control de infecciones para evitar la transmisión intra hospitalaria de agentes.
- Medidas de educación y retroalimentación sobre el uso de antifúngicos.

	Rol		
Especialista en enfermedades infecciosas	Coordinar el programa de optimización de uso de antifúngicos	Líder académico y educacional del programa	
Especialista en farmacología clínica con entrenamiento en enfermedades infecciosas	Coordina las actividades del programa		
Especialista en Microbiología con formación en micología médica	Proporcionar datos de vigilancia sobre la resistencia antifúngica del centro		
Profesional en control de infecciones	Proporcionar orientación sobre las practicas de control de infecciones	Proporcionar apoyo en la implementación de las recomendaciones	Proporcionar orientación sobre el desarrollo de sistema de vigilancia
Epidemiólogo hospitalario	Proporcionar orientación sobre las prioridades y la dirección del programa		

### ¿Cuáles son las barreras habituales para la implementación del programa de optimización de antifúngicos ?

- Recursos insuficientes, incluyendo financiación, tiempo y recursos humanos.
- Iniciativas en competencia.
- Falta de liderazgo y conocimiento de los administradores de los centros hospitalarios sobre el valor del programa.
- Falta de soporte de tecnología de la información y/o incapacidad para obtener datos.
- Otras especialidades interesadas en realizar el programa de optimización de antifúngicos institucional.
- Múltiples grupos de enfermedades infecciosas dentro de un centro que pueden proporcionar recomendaciones inconsistentes.



 Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"  
Piso 16. Av. Italia, S/N.  
Montevideo, 11600. Uruguay.

 [clinfec@fmed.edu.uy](mailto:clinfec@fmed.edu.uy)

 +598 2 4876981

 @Infectologia\_uy

 /infectologia.edu.uy

 [www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)



## Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina