

Manejo de infecciones invasivas por *Candida* en pacientes quirúrgicos

Abril 2015

Dra. Zaida Arteta

Dra. Carolina Iglesias



Sexo femenino, 50 años,
Antecedentes personales:
Tabaquista,
Esplenectomizada por patología hematológica que desconoce,
Dispositivo intrauterino (DIU) colocado hace 18 años,

Antecedentes de enfermedad actual:

16/01/14 cirugía en Hospital de interior por cuadro agudo de abdomen, probable apendicitis aguda.

Evolución tórpida.

Tomografía de abdomen y pelvis del 21/01/14: Fístula digestiva en fosa ilíaca derecha (FID). Útero con DIU. Colección a nivel de tejido celular subcutáneo de FID en relación al plano de la 1^{ra} incisión quirúrgica. Colección a nivel de pared abdominal hasta raíz de muslo en el plano muscular.



23/01/14: Reintervención. Tumoración en ciego.

Hemicolectomía derecha con íleo-transverso anastomosis.

Histología de pieza se reconocen colonias compatibles con *Actinomycetales*.

30/01/14 Colección pelviana se evacúa, y deja drenaje.

27/02/14: Exploración quirúrgica y ginecológica, peritonitis plástica, abscesos entre asas y fístula enterocutánea.

11/03/14 Se retira DIU en block quirúrgico sin incidentes.

Persiste con fístula enterocutánea durante 1 año, realizándose curaciones periódicas en Hospital del interior.



12/03/15:

Ingresa a CTI de Hospital del interior para inicio de nutrición parenteral (NPT) y evaluación de fístula enterocutánea.

Un episodio febril de 38 °C TAX. Tratamiento antibiótico: ampicilina-sulbactam 3 g i/v cada 6hs + metronidazol 500 mg i/v cada 8hs.

Se confecciona vía venosa central (VVC) subclavia izquierda para nutrición parenteral exclusiva y VVC subclavia derecha para administración de fármacos.

TC de abdomen y pelvis del 13/03/15:

Colección líquida con cambios inflamatorios en los planos subcutáneos a la incisión mediana.

Cambios inflamatorios en colon y mesocolon transversos. No se visualiza líquido libre peritoneal.

El 14/03/15 es transferida a sala para continuar con NPT, mantiene igual plan antibiótico.



Fecha de ingreso a Hospital de Clínicas: 25/03/15.

Transferida a Hospital de Clínicas para valoración por equipo quirúrgico.

Examen físico:

Lúcida, eupneica, apirética, bien hidratada y perfundida.

En cuello: VVC yugular derecha utilizada para administración de NPT, volumen y fármacos.

Cardiovascular: ritmo regular 80 cpm, sin soplos.

Pleuropulmonar: murmullo alvéolo-vesicular bilateral, sin estertores.

Abdomen: blando, depresible, cicatriz abdominal mediana supra e infraumbilical con supuración purulenta, 4 drenajes abdominales con gasto bilioso.

Bajo tratamiento antibiótico con ampicilina-sulbactam + metronidazol.

De la paraclínica destaca: leucocitosis de $15800/\text{mm}^3$, Neutrófilos $10190/\text{mm}^3$, Hiperplaquetosis $963.000/\text{mm}^3$



28/03/15: Se solicita valoración por Enfermedades Infecciosas.

- Planteos diagnósticos:

- Actinomicosis abdominal

- Sobreinfección de fístula enterocutánea y de herida quirúrgica por microorganismos inespecíficos multirresistentes nosocomiales?

Conducta:

- Se suspende ampicilina-sulbactam y metronidazol i/v
- Se rota plan antibiótico: piperacilina-tazobactam 4,5 g iv cada 8hs + cotrimoxazol 240/1200 mg iv cada 8hs
- Se solicitan cultivos para bacterias y hongos (hemocultivos, urocultivo y cultivos de drenajes abdominales)
- Equipo quirúrgico coloca sistema aspirativo de tipo vacuum y solicita ingreso a Cuidados Intermedios.



01/04/15: Comienza con registros febriles de hasta 38 °C.

Cultivo de drenajes abdominales y urocultivos (30/03): flora polimicrobiana.

03/04/15:

Febril, instala disnea de reposo. lúcida, polipneica, saturación de O₂ 93,8% ventilando al aire, presión arterial de O₂ 64,3 mmHg.

Cuello: VVC yugular derecha con calor y rubor, sin supuración.

Cardiovascular: ritmo regular 110 cpm, sin soplos..

Pleuropulmonar: Estertores secos bilaterales y difusos.

Abdomen: blando, distendido, sin elementos de irritación peritoneal. 4 drenajes abdominales con gasto bilioso. Vacuum 900 cc gasto purulento.

Miembros inferiores: no edema, no empastamiento.



Planteos diagnósticos:

- Infeccioso:

- Sepsis de origen abdominal?
- Sepsis a punto de partida de infección vinculada a catéter venoso central?
- Neumopatía aguda nosocomial?

- Más alejado

- No infeccioso:
- Tromboembolismo pulmonar?
 - Hipervolemia?

-Microorganismos multirresistentes nosocomiales?

-Fúngica?



Factores de riesgo para infección invasiva por *Candida*:

- Terapia antimicrobiana de amplio espectro
- Intervenciones quirúrgicas abdominales
 - Catéteres de VVC
 - Nutrición parenteral

Conducta:

- Se solicita ingreso en Cuidados Intermedios
- Se mantiene tratamiento con cotrimoxazol
- Se rota piperacilina-tazobactam por meropenem 1 g iv cada 8hs + vancomicina 1 g iv cada 12hs
- Se solicita tomografía de tórax abdomen y pelvis, hemocultivos para bacterias y hongos urgentes
- Se sugiere retiro de catéter de vía venosa central y cultivo del mismo



05/04/15:

- Persiste subfebril, polipneica, taquicárdica. Se retira VVC y se envía para cultivo.
- Hemocultivos positivos a *Candida albicans*
- Se agrega tratamiento antifúngico: fluconazol 200 mg iv cada 12hs
- Ingresa a Cuidados Intermedios

TC de tx abdomen y pelvis:

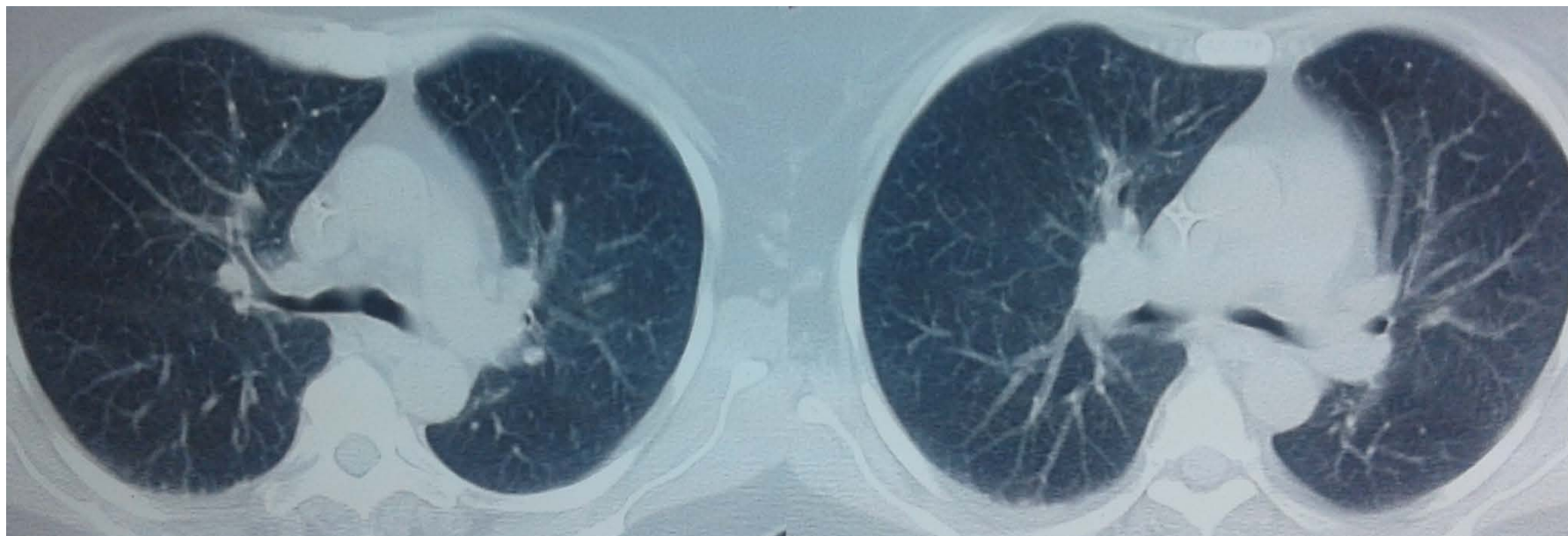
Fina lámina de derrame pleural bilateral de distribución atípica.

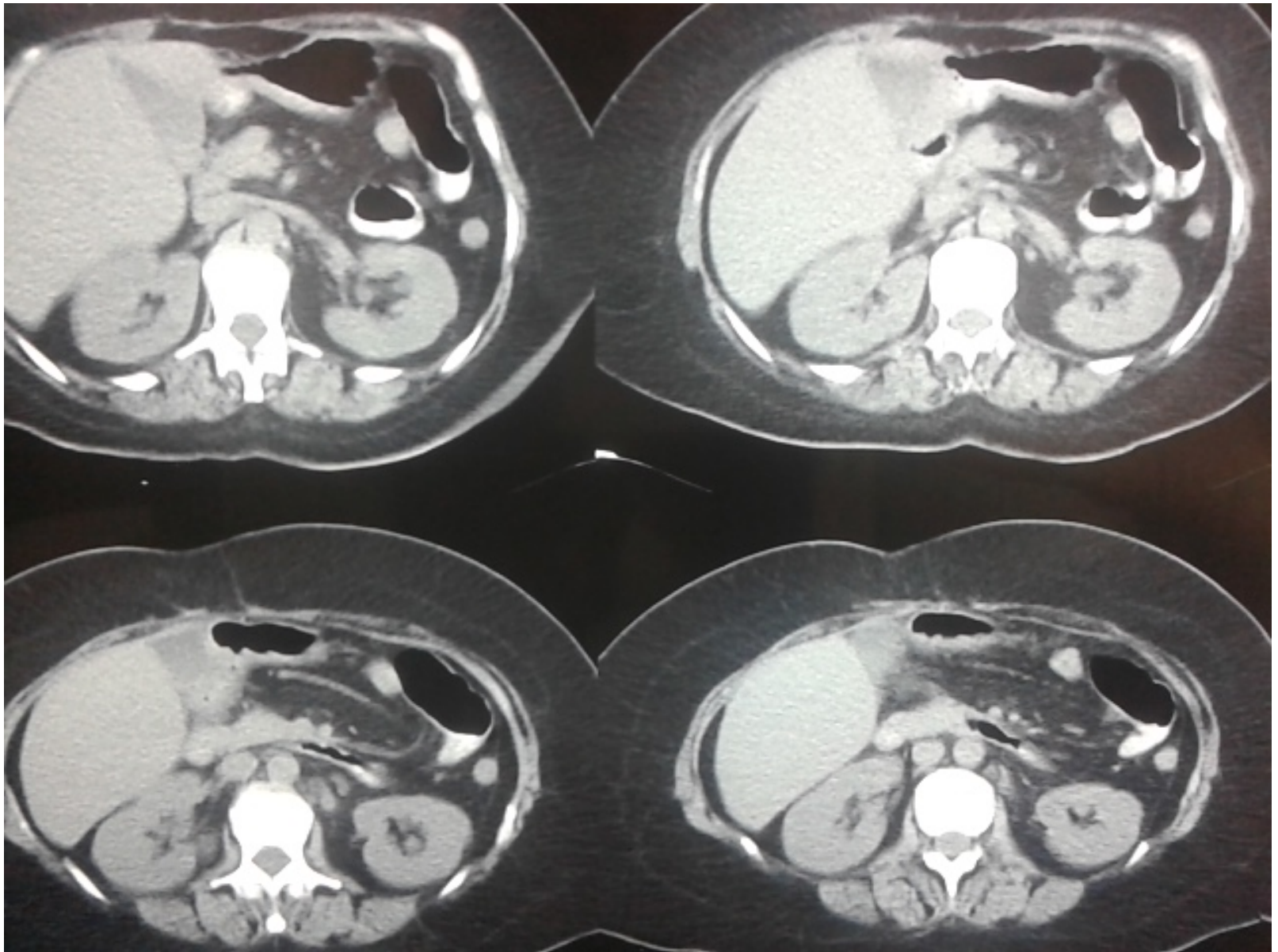
Fuga de medio de contraste de luz de asa intestinal a la pared anterior de abdomen en relación a fístula enterocutánea ya conocida.

No hay fuga de contraste a cavidad peritoneal.

Sin evidencia de colecciones abdominales.







- **06/08, 2do día en CI:**

Paciente lúcida, subfebril, hemodinámicamente estable, saturación de O₂ 98% con MFL.

Abdomen: blando, depresible, indoloro, supuración a nivel de herida quirúrgica. Vacuum con contenido purulento. Drenajes con gasto escaso bilioso.

Hemocultivos (04/04) positivos a *Candida albicans* sensible a azoles

Urocultivo y cultivo de catéter VVC (5/04) positivos a *Candida albicans*



Planteos diagnósticos :

Candidemia -----→ Candidiasis profunda?
-----→ Candidemia vinculada a VVC?

Se sugiere:

- Solicitar caspofungina para tratamiento antifúngico
- Control con HC para hongos a los 7 días de tratamiento antifúngico
- Solicitar fondo de ojo en búsqueda de coriorretinitis por *Candida*
- Valorar suspender vancomicina con resultados de cultivos para bacterias
- Mantener tratamiento con meropenem + TMP SMX para cubrir *Actinomyetales*



13/04, 8vo día en CI:

Paciente en apirexia, sin elementos de SIRS.
HC de control del 11/4 sin desarrollo a la fecha.

Tratamiento actual:

- Fluconazol 100 mg i/v cada 8hs
- Meropenem 1 g i/v cada 8hs
- TMP SMX 3 ampollas i/v cada 8hs
- 8/4 se suspendió vancomicina



	25/03/15	3/04/15	12/04/15
GB (/mm ³)	15.800	13.740	20.390
NEUT(/mm ³)	10.190	11.680	15.130
Hb (g/dl)	9,4	9,8	8,5
PLT(/mm ³)	963.000	292.000	412.000
Azo (mg/dl)	10	24	36
Crea (mg/dl)	0,35	0,74	1,20
BT(mg/dl)	0,20	1,03	0,52
FA(UI/L)	115	310	372
GGT(UI/L)	113	162	394
TGO(UI/L)	13	55	46
TGP(UI/L)	12	43	31



EN SUMA

- SF 50 años, dispositivo intrauterino durante 18 años,
- Múltiples intervenciones quirúrgicas abdominales con evolución tórpida (abscesos y fístulas)
- Infección crónica por *Actinomyces*
- Necesidad de nutrición parental y accesos venosos centrales
- Exposición prolongada a antibióticos
- Candidiasis invasiva



Revisión

Manejo de infecciones invasivas por *Candida* en pacientes quirúrgicos



Infecciones por *Candida*

- Patógeno fúngico más común encontrado en infecciones nosocomiales
- Infecciones invasivas principalmente en pacientes neutropénicos y severamente enfermos no neutropénicos
- 15% de todas las infecciones adquiridas en hospitales
- >72% de todas las infecciones fúngicas nosocomiales
- 8-15% de todas las infecciones del torrente sanguíneo nosocomiales
- 25-50% de las candidemias nosocomiales ocurren en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)



Infecciones por *Candida*

- Aumento de incidencia en la década pasada.
1,18 casos/1000 admisiones en Latinoamérica
- *Candida* 4to patógeno más comúnmente involucrado en sepsis, incidencia de 4,6 casos por 10.000 ingresos
- El riesgo de candidemia es de 2.0-3.8 casos x 10.000 ingresos y de 0,30-0,41 casos x 10.000 pacientes/hospital/día
- *C. albicans* especie más frecuentemente reportada en pacientes con candidiasis invasiva, 42% de los aislamientos, seguida por *C. tropicalis* (21%). Aumento de frecuencia de especies *no albicans*

Alothman et al. J Infect Public Health 2014;7:6-19.

Cortés J. Braz J Infect Dis 2014; 18(6): 631-6.

Thompson L. Candideimia/Candidiasis invasora en adultos. Manual de infecciones fúngicas sistémicas. API 2015.



Candida infection and colonization among non-trauma emergency surgery patients

Themistoklis Kourkoumpetis,¹ Dimitra Manolakaki,² George C. Velmahos,^{2,*} Yuchiao Chang,³ Hasan B. Alam,² Marc M. De Moya,² Elizabeth A. Sailhamer² and Eleftherios Mylonakis¹

¹Division of Infectious Diseases; ²Division of Trauma Emergency Surgery and Surgical Critical Care; and ³Clinical Epidemiology Unit; Massachusetts General Hospital; Harvard Medical School; Boston, MA USA

- N= 289 pacientes > 4 días en UCI: 63 cumplían criterios de infección por *Candida*, 110 grupo de colonizados x *Candida*.
- NAV, bacteriemia y complicaciones quirúrgicas (sangrado, dehiscencia de herida, colección abdominal y síndrome compartimental abdominal) fueron significativamente correlacionadas con el desarrollo de candidiasis.
- Estadía en UCI fue más prolongada en pacientes infectados en comparación con el grupo de pacientes con cultivos negativos ($p < 0,001$).
- Ésta también fue más prolongada en pacientes colonizados en comparación con pacientes con cultivos negativos.



Tabla 1	Poblaciones de riesgo y factores condicionantes en la producción de candidiasis invasiva y candidemia
Factores de riesgo generales	Gravedad de la enfermedad aguda* Dispositivos invasivos Edad: < 1 año o > 65 años Comorbilidades: diabetes mellitus, cirrosis, malnutrición, etc. Cirugía (gastrointestinal) previa Estancia prolongada en UCI Nutrición parenteral Catéter vesical Ventilación mecánica Transfusiones múltiples
Población de mayor riesgo o con condicionantes interindividuales	Antibióticos de amplio espectro* Colonización previa por <i>Candida</i> spp.* Insuficiencia renal y/o hemodiálisis* Uso prolongado de catéter venoso central* Neutropenia* Quimioterapia, corticoides e inmunosupresores Pancreatitis, perforación visceral, etc. Gran quemado Politraumatismo Neonato con corta edad gestacional, Apgar bajo, uso de anti-H2, malformaciones congénitas, enfermedad gastrointestinal o shock

* Factores de riesgo que actúan como variables independientes en estudios específicamente diseñados.

- La principal fuente de infección por *Candida spp.* es la vía endógena (previa colonización de piel o mucosas), aunque también puede transmitirse a través de material infectado, personal sanitario o desde otros pacientes
- Supresión de microbiota bacteriana fecal habitual intestinal, por acción de antimicrobianos de amplio espectro facilita la proliferación de levaduras en el tubo digestivo, y con ello aumenta el riesgo de traslocación a la circulación sanguínea a través del epitelio intestinal

Permán J, Zaragoza R, Salavert. Rev Esp Quimioter 2013; 26(4): 298-311.



Candidiasis invasiva

- Mortalidad cruda >47%
- Mortalidad atribuída 15-20%
- Aumento de costos hospitalarios
- Prolongación de estadía hospitalaria

Alothman et al. J Infect Public Health 2014;7:6-19.



Definición de infección fúngica invasiva

- **Probada:** Enfermedad fúngica invasiva demostrada por hallazgo de elementos fúngicos en tejidos comprometidos
- **Probable:** Factores del huésped, hallazgos clínicos y presencia de evidencia micológica
- **Posible:** Factores del huésped y hallazgos clínicos sin evidencia micológica

Diagnóstico

Detección de *Candida* en cultivos de muestras estériles o hemocultivos: gold standard a pesar de su baja sensibilidad

Biomarcadores: Beta D glucano y anticuerpos antimicelio

- **Beta D glucano (BDG):**

- _ Componente celular de la pared celular de muchos hongos

- _ Diferencia colonización de candidiasis invasiva

- _ Alta especificidad para un pto de corte de 259 pg/ml, pero con sensibilidad baja (47-51,6%). Para un pto de corte de $> ,80\text{pg/ml}$ especificidad de 73%

- _ Aumento de sus niveles debidos a HD con membrana celulosa, administración de productos sanguíneos, uso de ATB como amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam, presencia de infección bacteriana grave

Alothman et al. J Infect Public Health 2014;7:6-19.

León C, et al. Intensive Care Med 2012; 38:1325-25.

Drosos E, et al. CID 2011; 52:750-70.



- **Anticuerpos antimicelio (CAGTA):**

- _ Sensibilidad de 84,4%, especificidad 94,7%

- _ Tiene una mejor sensibilidad que el BDG pero su especificidad es menor

- Combinación BDG y CAGTA sensibilidad de 90,3% y especificidad adecuada

- BDG > 259 pg/ml combinada con CAGTA discriminan colonización por *Candida spp.* de candidiasis invasiva en pacientes con condiciones abdominales severas

- **PCR en sangre:**

- _ en diagnóstico de candidemia en adultos críticos no neutropénicos
sensibilidad 90,9 %, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 99,8%

- _ diagnóstico temprano de la especie de *Candida*

- _ mayor sensibilidad para diagnóstico de candidiasis profunda

León C, et al. Intensive Care Med 2012; 38:1325-25.

Drosos E, et al. CID 2011; 52:750-70.

Avni T, Leibovici L, Paul M. J Clin Microbiol 2011; 49(2): 665-70.



Antifúngicos

- ❑ Polienos: Anfotericina B
- ❑ Triazoles: Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
- ❑ Equinocandinas: caspofungina, micafungina, anidulafungina
- ❑ Flucitosina

Alothman et al. J Infect Public Health 2014;7:6-19.



ANFOTERICINA B:

- Desventajas: nefrotoxicidad, reacciones agudas vinculadas a infusión
- Formulación lipídica menor toxicidad, mayor costo

AZOLES:

- Menor actividad contra *C. glabrata* y *C. krusei*
- Voriconazol y fluconazol presentan eficacia similar pero no superior a la anfotericina desoxicolato, pero significativamente menor nefrotoxicidad
- Itraconazol no evidencia suficiente para tratamiento de infecciones por *Candida* a excepción de candidiasis orofaríngea

Alothman et al. J Infect Public Health 2014; 7:6-19.



EQUINOCANDINAS

- Amplio espectro de actividad contra especies de *Candida*, éxito en un 75% de los pacientes en ensayos clínicos randomizados
- Caspofungina y micafungina eficacia similar a anfotericina B
- Anidulafungina eficacia superior a fluconazol en infecciones por *C. albicans* y *no albicans* en pacientes severamente enfermos
- En pacientes neutropénicos: limitada evidencia, equinocandinas tienen similar o mejor respuesta en comparación con formulaciones de anfotericina B
- Ventajas: no se ajusta dosis en insuficiencia renal o diálisis, menos interacciones
- Caspofungina disminuir dosis en casos de disfunción hepática severa

Alothman et al. J Infect Public Health 2014;7:6-19.



Prevención de candidiasis invasiva y candidemia nosocomial

1) Candidemia de origen exógeno: Prevención de la candidemia relacionada a catéteres intravasculares

2) Candidemia de origen endógeno:

_ Presión de selectiva ejercida por el empleo de antimicrobianos de amplio espectro y su uso prolongado,

_ Colonización progresiva de distintos aparatos y sistemas por especies de *Candida*, asentamiento multifocal, en áreas mucosas y tracto gastrointestinal

_ Afectación del estado inmunitario del huésped, tanto innato como adquirido, y tanto local (cirugía, por ej.) como gral (inmunoderpresión)



Prevención de candidemia relacionada con catéteres intravasculares (CIV)

- 1) Educación y formación de profesionales sanitarios que implantan y deben hacer los cuidados de mantenimiento de los CIV
- 2) Máximo uso de precauciones de barreras estériles durante la inserción de un CIV
- 3) Empleo de clorhexidina al 2% en la antisepsia de la piel
- 4) Retiro de CIV innecesarios
- 5) Empleo de CIV impregnados en antisépticos o antibióticos

Permán J, Zaragoza R, Salavert. Rev Esp Quimioter 2013; 26(4): 298-311.



Profilaxis de candidiasis invasiva y candidemia de origen endógeno

- Profilaxis antifúngica: por su impacto ecológico sólo debe plantearse en pacientes de alto riesgo ingresados en UCI con elevada incidencia de infección fúngica
- Se recomienda con fluconazol (BI) o caspofungina (CII) en población con cirugía abdominal recientes y perforación GI recurrente o fístulas anastomóticas, con el fin de prevenir infección intraabdominal por *Candida spp.*
Fluconazol 6 mg/kg/día, 400 mg día
- Se apoya con menor fortaleza (CI) la profilaxis antifúngica con fluconazol en pacientes críticos quirúrgicos con una estancia esperada en UCI >3 días con el fin de demorar la infección fúngica invasiva nosocomial y en pacientes con ventilación mecánica >48hs, en los que se esperan ventilaciones prolongadas >72hs con el fin de prevenir la candidemia o candidiasis invasiva



Recomendación de profilaxis con caspofungina (C II) en pacientes críticos con ventilación mecánica >3 días, que reciben antibióticos y tienen implantado una CIV, además de uno de los siguientes factores extra: nutrición parenteral, diálisis, cirugía mayor, pancreatitis, corticoides o inmunosupresión

- Profilaxis con fluconazol: reduce tasa de infección invasiva, resultados contradictorios en cuanto a reducción de mortalidad en pacientes críticos

Posibilidad de incremento de resistencia a azoles o desarrollo de infecciones por especies *no albicans*

- Está contraindicada la profilaxis antifúngica con otros azoles (ketoconazol, itraconazol) o con nistatina en pacientes críticos quirúrgicos (D I)

Decreasing candidaemia rate in abdominal surgery patients after introduction of fluconazole prophylaxis*

B. J. Holzknacht^{1†}, J. Thorup², M. C. Arendrup³, S. E. Andersen⁴, M. Steensen⁵, P. Hesselødt⁶, J. M. Nielsen⁷ and J. D. Knudsen¹

1) Department of Clinical Microbiology, Copenhagen University Hospital, Hvidovre, Denmark, 2) Department of Surgery, Copenhagen University Hospital, Bispebjerg, Copenhagen NV, Denmark, 3) Unit of Mycology and Parasitology, Statens Serum Institut, Copenhagen S, Denmark, 4) Department of Clinical Pharmacology, Copenhagen University Hospital, Bispebjerg, Copenhagen NV, Denmark, 5) Department of Anaesthesia, Copenhagen University Hospital, Hvidovre, Denmark, 6) Department of Surgical and Medical Gastroenterology, Copenhagen University Hospital, Hvidovre, Denmark and 7) Department of Anaesthesia, Copenhagen University Hospital, Bispebjerg, Copenhagen NV, Denmark

Abstract

Although abdominal surgery is an established risk factor for invasive candidiasis, the precise role of antifungal prophylaxis in these patients is not agreed upon. In 2007, fluconazole was added to the prophylactic antibiotic treatment for patients with gastrointestinal tract perforations or reoperation after colorectal surgery in two university hospitals in Copenhagen. Changes in candidaemia rates associated with this intervention were examined and potential interfering factors evaluated. Rates and clinical characteristics of candidaemias and other blood stream infections (BSIs) in abdominal surgery patients were compared before (1 January 2006 to 30 June 2007) and after the intervention (1 January 2008 to 30 June 2009). The departments' activity was assessed by number of bed-days, admissions and surgical procedures, and the consumption of antifungals was analysed. The candidaemia rate decreased from 1.5/1000 admissions in the pre-intervention to 0.3/1000 admissions in the post-intervention period (p 0.002). Numbers of BSIs and bed-days remained stable, and numbers of admissions and surgical procedures performed increased during the study period. Fluconazole consumption in the two abdominal surgery departments increased from 4.6 to 12.2 defined daily doses per 100 bed-days (p <0.001), and 3.2 to 5.0 (p 0.01), respectively, but remained unchanged in the intensive care units. We could not detect any increase in fluconazole-resistant strains (14/29 pre- and 2/7 post-intervention, p 0.43). The introduction of fluconazole prophylaxis was followed by a significantly decreased candidaemia rate. However, the observational study design does not allow conclusions regarding causality. No increase in resistance was detected, but follow-up was short and continuing surveillance is needed.



·
·

- **Tratamiento antifúngico anticipado:**

Inicio precoz de un tratamiento antifúngico en pacientes colonizados por *Candida spp.* junto con la presencia de factores de riesgo pero sin diagnóstico de candidemia u otra infección fúngica invasiva

Drosos E et al. CID 2011;52:750-70.

Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M,
García-Cabrera E. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30(6): 338-43.



Tratamiento antifúngico anticipado

- Colonización candidiásica primer estadio para la mayoría de los casos de candidiasis invasiva en el paciente crítico
- El aislamiento de *Candida spp.* en sangre u otros líquidos orgánicos estériles supone un claro criterio de infección
- Colonización por *Candida* de lugares no estériles no es suficiente para considerar caso de infección, pero debe alertar de la posibilidad de estar ante una candidiasis diseminada
- El aislamiento de *Candida spp.* en la orina o en el tracto digestivo se asocia a mayor probabilidad de infección invasiva. 8% de las candidurias desarrollan candidemia por la misma especie
- Índices clínicos predictores de candidiasis invasiva y biomarcadores de *Candida spp* ayudan a distinguir pacientes con alta probabilidad de desarrollar candidiasis invasiva, y por lo tanto se beneficiarían de iniciar tratamiento anticipado



Tabla 1
Diferentes índices clínicos descritos para determinar el riesgo de desarrollo de candidiasis invasiva

Nombre, Referencia	Características de los pacientes incluidos en el estudio	Cálculo	Punto de corte	Sensibilidad/especificidad	VPP/VPN
Índice de colonización de Pittet ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes críticos quirúrgicos 	Relación entre el número de lugares (no incluye sangre) colonizados por <i>Candida</i> spp. y el número total de sitios cultivado	≥0,5	100/69%	0,66/1
Índice de colonización corregido de Pittet ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes críticos quirúrgicos 	Relación entre el número de lugares con colonización pesada ^a por <i>Candida</i> spp. y el número total de sitios cultivado	≥0,4	100/100%	1/1
<i>Candida</i> score ³¹	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes ingresados en la UCI ● Al menos 7 días de estancia 	<ul style="list-style-type: none"> ● Colonización multifocal (1 punto) ● Cirugía (1 punto) ● Nutrición parenteral (1 punto) ● Sepsis grave (2 puntos) 	≥3	77,6/66,2%	0,138/0,977
Índice Ostrosky-Zeichner ⁵⁷	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes inmunocompetentes ● Sin tratamiento antifúngico previo 	≥4 días en la UCI más: + Ventilación mecánica ≥48 h + Uso de antibióticos + Presencia de al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ● Cirugía mayor ● Pancreatitis ● Nutrición parenteral ● Terapia de reemplazo renal ● Terapia inmunosupresora (incluye esteroides) 	NA	50/83%	0,10/0,97
Nebraska Medical Center Rule ⁵⁷	<ul style="list-style-type: none"> ● Sin tratamiento antifúngico previo 	≥4 días en la UCI más: <ul style="list-style-type: none"> ● Antibióticos de amplio espectro (BSAbx) ● Presencia de CVC ● Cirugía abdominal ● Tratamiento con corticoides ● Nutrición parenteral (NPT) ● Media de duración de estancia antes de ingreso en la UCI 	2,45	84,1/60,2%	0,047/0,994

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

^a Colonización pesada: Crecimiento de *Candida* spp. ≥10⁵ cfu/ml.

NMC Rule: (1,537 × BSAbx^b) + (0,873 × CVC^b) + (0,922 × TPN^b) + (0,402 × esteroides^c) + (0,879 × cirugía abdominal) + (0,039 × Media de duración de estancia antes de ingreso en la UCI)

^bDías 1 to 3 en UCI.

^cDías -7 to 3 en UCI

Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M, García-Cabrera E. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(6): 338-43.



- **Índice de Pittet** fue descrito en pacientes quirúrgicos , requiere de cultivos cuantitativos.
- ***Candida* score**: la puntuación >2,5 predice una infección por *Candida* con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 74%.

Un estudio prospectivo que incluyó a 1.107 pacientes críticos no neutropénicos confirmó la utilidad del *Candida* score >,3 para discriminar la infección, y su sensibilidad, su especificidad y su VPP y VPN fueron superiores a los del índice de colonización de Pittet.

Los pacientes con un score >3 deben considerarse con alta sospecha de candidiasis invasiva e iniciar tratamiento antifúngico anticipado.

- En pacientes con pancreatitis aguda grave o necrotizante infectada el aislamiento de *Candida spp.* en muestras clínicas y microbiológicamente significativas debería implicar siempre tratamiento antifúngico.

Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M, García-Cabrera E. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30(6): 338-43.

Zaragoza R, Permán J, Salavert M. Rev Iberoam Micol 2008; 25:203-07.



La alta mortalidad de la candidiasis invasiva se relaciona con su diagnóstico tardío.

Para mejorar el pronóstico de estos enfermos sería muy importante utilizar nuevas herramientas como la detección de anticuerpos antimicelio o la PCR antifúngica, que deberían ser usadas en conjunción con el “*Candida score*”.

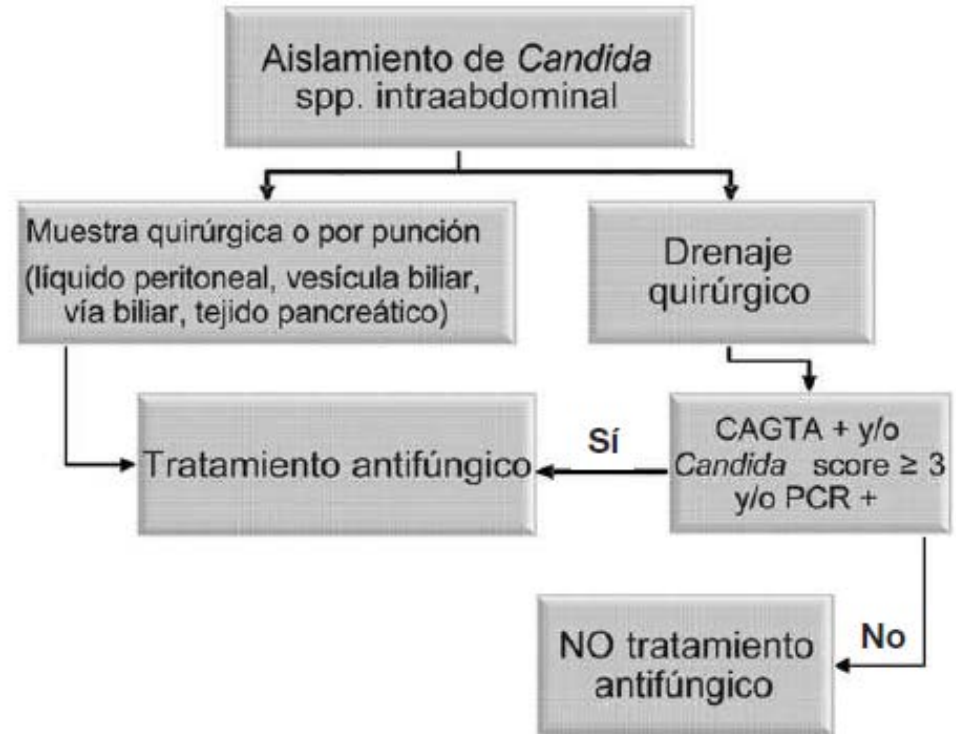


Figura. Algoritmo para el tratamiento antifúngico de un paciente con aislamiento de *Candida* spp. en una muestra intraabdominal (CAGTA: anticuerpos anti-micelio; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa).

Tratamiento según especies de *Candida*

Riesgo de infección por *Candida* resistente a fluconazol:

- a) Antecedente de colonización por *C. krusei* o *C. glabrata*, detectada en cultivos de vigilancia
- b) Tratamiento con un triazol, antes o durante el episodio de candidemia

Preferir una candina o voriconazol

- ***C. parapsilosis***: Fluconazol (B) es el tratamiento de preferencia en pacientes no neutropénicos
Equinocandinas tienen actividad in vitro disminuída y resistencia reportada en aislamientos
En pacientes neutropénicos anfotericina liposomal es de preferencia

Anfotericina B desoxicolato (B) recomendada si no hay acceso a anfotericina liposomal.



- ***C. glabrata:***

Se recomiendan equinocandinas tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos(B).

En pacientes neutropénicos alternativas incluyen anfotericina B desoxicolato o anfotericina B liposomal (C).

- ***C. krusei:***

Equinocandinas 1ra línea de tratamiento (B).

Guías IDSA recomiendan un curso corto de tratamiento con equinocandinas i/v (3-5 días) seguida de transición a v/o con fluconazol o voriconazol en pacientes estables.

En pacientes neutropénicos tratamientos alternativos son anfotericina B liposomal (B) y voriconazol (B).



Tratamiento empírico de sospecha de infección por *Candida*

- Clínica compatible con infección x *Candida* en paciente con factores de riesgo para la misma
- Estratificación de riesgo e inicio de tratamiento empírico temprano se vincula a mejores resultados, reducción de mortalidad e incidencia de candidiasis provocada

No esperar positividad de cultivos

- IDSA recomienda considerar terapia antifúngica empírica en pacientes críticos con factores de riesgo para candidiasis invasiva y con fiebre persistente a pesar de terapia antibiótica



Tratamiento empírico de sospecha de infección por *Candida* en pacientes no neutropénicos

- Equinocandinas son recomendadas para la terapia inicial (C), especialmente en pacientes con enfermedad moderada-severa, exposición reciente a azoles, o alto riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei*
- Fluconazol terapia alternativa en pacientes no críticos, o no expuestos previamente a azoles (B)
- Alternativas: voriconazol, anfotericina B liposomal y desoxicolato (B).
- Duración: continuarlo por 14 días.

Inicio de terapia antifúngica

- Predictores de mortalidad: score de APACHE II, dosis inadecuadas de fluconazol, uso de corticoides, catéteres de vía venosa central, retraso en inicio de terapia antifúngica.
- Empezar tratamiento antifúngico dentro de las 24hs de obtenidos HC positivos.
- La eliminación de *Candida* del torrente sanguíneo debe ser confirmada con hemocultivos de control hasta demostración de cultivos negativos para levaduras.

Alothman et al. J Infect Public Health 2014;7:6-19.



Tratamiento de infecciones probadas por *Candida*

- Se definen como aquellos pacientes con hemocultivos o cultivos estériles positivos para *Candida* y clínica compatible
- 1era línea: Equinocandinas(A).
De preferencia en pacientes con exposición previa a azoles, enfermedad moderada-severa (ej. Hemodinamia inestable), alergia a azoles o anfotericina B, alto riesgo de infección por *C. krusei* o *C. glabrata*
- Alternativas:
 - Voriconazol y Fluconazol(A).
 - Anfotericina B liposomal(A) y desoxicolato evaluar tolerancia y disponibilidad

Tratamiento de infecciones probadas por *Candida*: pacientes no neutropénicos

- IDSA Fluconazol en pacientes con enfermedad leve-moderada (ej. Hemodinamia estable), no exposición previa a azoles, bajo riesgo de infección por *C. glabrata* (añosos, cancer, diabetes).
- Recomendación de switch de equinocandinas por fluconazol en pacientes con aislamientos que son susceptibles a fluconazol (ej: *C. albicans* y *C. parapsilosis*) y en pacientes clínicamente estables.
- Voriconazol rol importante en pacientes con aislamiento de *Candida* resistente a fluconazol (*C. krusei*, *guilliermondii* o *glabrata*) con susceptibilidad documentada a voriconazol en los que se plantea switch a vía oral.



Tratamiento candidiasis invasiva en pacientes ingresados en UCI

- De elección candidinas (AI). Mantener tratamiento con candina hasta defervescencia y estabilidad clínica.
- Si se aísla *C. parapsilosis* sustituir candina por fluconazol (BIII).

Aguado J, et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29(5):345-361.



Duración de tratamiento:

- ❑ Continuar 14 días luego de resolución de signos y síntomas de candidemia (considerar resolución de neutropenia en pacientes neutropénicos) y eliminación de *Candida* del torrente sanguíneo. (hemocultivos negativos)
- ❑ Si existe afectación específica de un órgano, prolongar durante un mínimo de 4 semanas.

Alothman et al. J Infect Public Health 2014;7: 6-19.
Aguado J, et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29(5):345-361.



Catéteres intravasculares (CIV)

- Recomendación de remoción de catéteres intravasculares en pacientes no neutropénicos cuando se diagnostica candidemia (C).
- En pacientes neutropénicos: retirar CIV si se sospecha que es la causa de candidemia.

Posibilidad de que el origen de candidemia sea el paso de levaduras a través de mucosa gástrica o intestinal.

Remoción de catéteres venosos incluidos los catéteres tunelizados si este no es imprescindible, candidemia persistente, hemodinamia inestable, o signos de celulitis o afectación de puerta de entrada de CIV, si existe prueba de que el origen está en CIV (hemocultivos cuantitativos) (B).

Aguado J, et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29(5):345-361.



Seguimiento del paciente con candidiasis hematológica

- Día 1: Evaluación oftalmológica con dilatación
Evaluar lesiones cutáneas si sospecha de candidiasis diseminada
Estudios de imagen de abdomen cuando se sospecha peritonitis
Evaluar signos de infección cutánea en sitio de acceso de VVC
- Día 5: Si persiste candidiasis invasiva, se recomienda:
 - Ecocardiograma (preferentemente transesofágico)
 - Estudios de imagen de abdomen
 - Repetir evaluación oftalmológica
 - Cambiar o retirar todas las vías venosas centrales

Thompson L. Candideimia/Candidiasis invasora en adultos.

Manual de infecciones fúngicas sistémicas. API 2015.



CONCLUSIONES

- Candida 4to patógeno en frecuencia involucrado en sepsis, elevada mortalidad
 - Importancia de identificación de factores de riesgo para candidiasis invasiva
- 1) ¿Cuál hubiera sido la estrategia más adecuada en cuanto a infección fúngica al ingreso de esta paciente?
 - 2) En el momento en que la paciente instala fiebre y elementos de SIRS, ¿cuál hubiese sido la estrategia antifúngica más adecuada?
 - 3) ¿Qué antifúngico elegiría para iniciar tratamiento?



1) ¿Cuál hubiera sido la estrategia más adecuada en cuanto a infección fúngica al ingreso de esta paciente?

_En esta paciente al momento del ingreso presentaba factores de riesgo para infección por *Candida*: nutrición parenteral, catéter venoso central, exposición prolongada a terapia antibiótica, cirugía abdominal complicada, fístulas recurrentes, por lo que presentaba indicación de profilaxis antifúngica

_Solicitar cultivos de drenajes abdominales, urocultivo y hemocultivos para búsqueda de colonización/infección por *Candida* y evaluación mediante *Candida* score o índice de Pittet de necesidad de terapia antifúngica anticipada

_Solicitud de dosificación de BD glucano en sangre, anticuerpos antimicelio y PCR para *Candida* (no disponibles en nuestro medio) de obtenerse resultados positivos establecer una terapia antifúngica anticipada



2) En el momento en que la paciente instala fiebre y elementos de SIRS, ¿cuál hubiese sido la estrategia antifúngica más adecuada?

3) ¿Qué antifúngico elegiría para iniciar tratamiento?

- _ La paciente presenta factores de riesgo para infección por *Candida* y cuadro clínico compatible por lo que presentaba indicación de tratamiento antifúngico empírico.
- _ Por tratarse de una paciente con elementos de enfermedad severa, clínicamente inestable el antifúngico de elección sería una equinocandina.

