



**CANDIDIASIS SISTÉMICA EN CTI
PACIENTES NO NEUTROPÉNICOS**
**Una infección frecuentemente letal
y de difícil diagnóstico.**

Curso de postgrado Medicina Intensiva 2016
Prof Agreg CTI Dra. Gloria Rieppi

INFECCIONES HEMATÓGENAS A CANDIDA **3 GRUPOS (*Bodey et al 1993*)**

- **CANDIDEMIA**
- **CANDIDIASIS DISEMINADA AGUDA**
INFECCIÓN DE ORIGEN HEMATÓGENO DE VARIOS
ÓRGANOS NO CONTIGUOS (INCLUYENDO CANDIDEMIA
CON LESIONES DE PIEL O ENDOFTALMITIS)
- **CANDIDIASIS DISEMINADA CRÓNICA**
PRINCIPALMENTE HEPATO ESPLÉNICA EN PACIENTES
CON NEUTROPENIA PROLONGADA.

ESPECIES DE *CANDIDA*

Aspectos diferenciales

- **POTENCIAL PATOGENICO DIFERENTE:**
 - *C. albicans* y *C. tropicalis* es mayor que otras especies.
- **CARACTERÍSTICAS PARTICULARES:**
 - *C. parasilopsis* más vinculada a infección de catéter.
 - *C. glabrata* más frecuente en añosos.
- **TIPOS DE RESISTENCIA**
 - **Primaria (intrínseca):** *C. krusei* resistente a fluconazol, *C. lusitaneae* con frecuencia resistente a Anfotericina B.
 - **Secundaria (adquirida):** tratamiento previo con azoles, resistencia esporádica a azoles para *C. albicans* en UCI
 - **“Clínica”:** material protésico (VVC), interacción con drogas
- **PREVALENCIA**
 - *C. albicans* sigue siendo la más frecuente.
 - **En UCI** en los últimos años mayor prevalencia *Candida no albicans* (con mayor resistencia a los triazólicos):
 - 60% en UCI de Brasil (1999)
 - 66 % en UCI Hospital de Clínicas (2000 a 2003)

Candidiasis invasiva

Con frecuencia no se sospecha premortem.

- 6/13 pacientes (46%) no se identificó infección por levaduras antes de la muerte. *Chandrasedjkar PH, Bone Marrow Transplant 1995*
- Paciente pediátrico crítico (no neonato): diagnóstico de candidiasis sistémica post-mortem en 6/13 autopsias cuyo diagnóstico premortem hubiera permitido modificar la conducta terapéutica.
Fernández A. y col 2005 (Jornadas 30º Aniversario UCIN)
- Solo el 22% de las 272 infecciones invasivas a hongos fueron sospechadas o documentadas antes de la muerte. *8124 autopsias en 15 años (75% de las muertes en ese período)*

Groll AH, J Infect 1996

Candidiasis invasiva

Frecuentemente:

No sospecha = no tratamiento

No sospecha = tratamiento empírico de una sepsis inadecuado

En BSI: Fungemia a *Candida sp.* único MO asociado en forma independiente a administración de tratamiento inadecuado *Ibrahim EH Chest 2000*

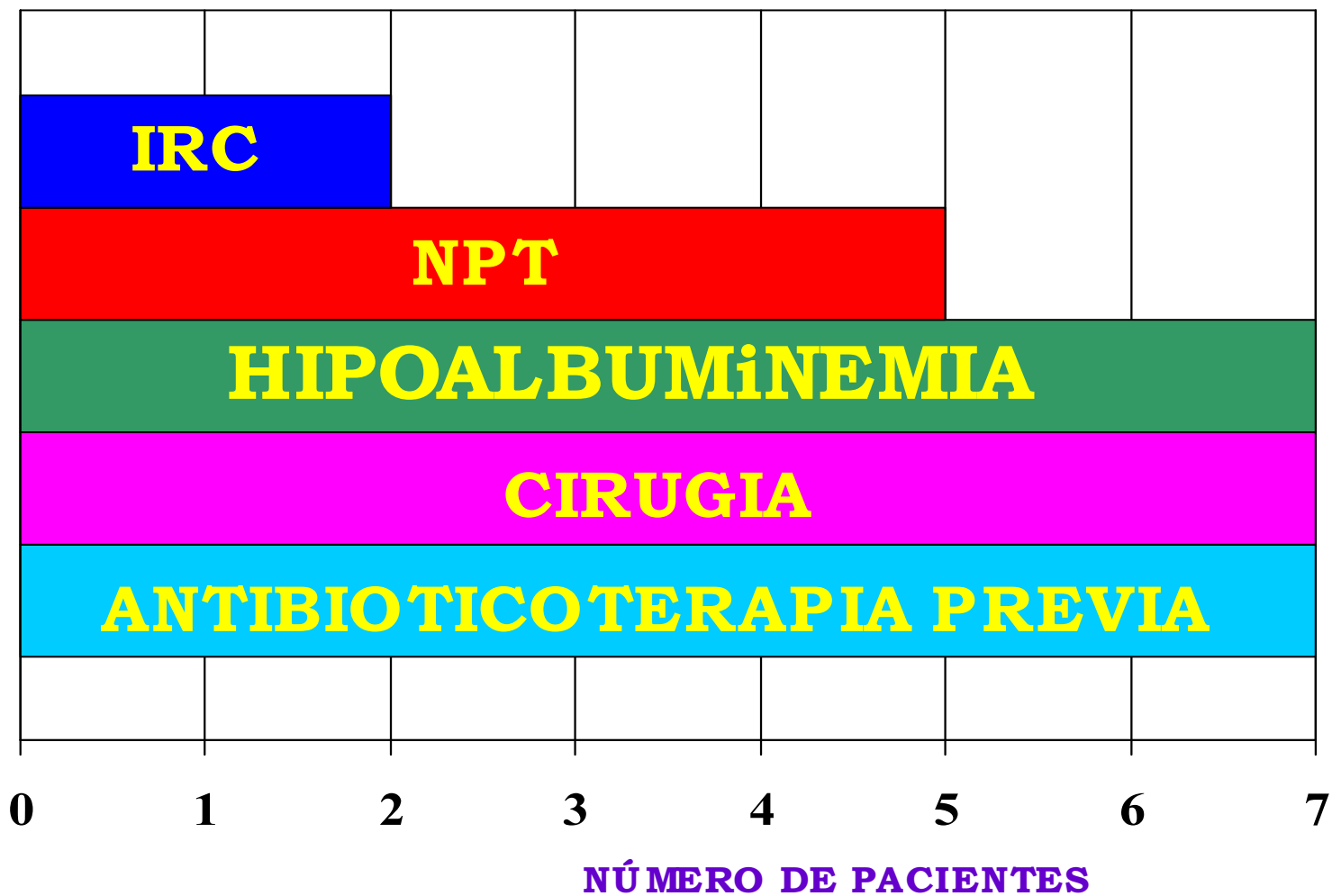
Mortalidad de la candidemia si no tratamiento/trat inadecuado 66% vs 17% trat. adecuado. *Luzzati R. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000*

Retardo diagnóstico = inicio tardío de tratamiento específico

Candidiasis invasiva: factores de riesgo en no neutropénicos

- **Colonización por *Candida sp.***
- Uso de antibióticos de amplio espectro y ATBterapia prolongada
- Catéter venoso central
- **Hemodiálisis previa** o falla renal
- Severidad de la enfermedad (escore de Apache)
- **Nutrición parenteral**
- Ventilación mecánica
- Edad
- **Pancreatitis aguda grave**
- Cirugía previa:
 - Cirugía mayor en particular en tracto gastrointestinal superior.
 - Relaparotomía por perforación intestinal o falla de sutura.
 - En POCC: CEC > 120 min

FACTORES DE RIESGO



Rieppi G, Ballesté R., López L. Arteta Z IX Congreso Uruguayo de Medicina Intensiva 2003

Candidemia: punta del iceberg de la candidiasis sistémica

- La candidiasis sistémica con frecuencia no es diagnosticada.
- La candidemia es solo la parte visible del iceberg.
- Candidemia es la única candidiasis sistémica con impacto establecido:
 - Hasta 38% de mortalidad atribuible.

Candidemia: punta del iceberg de la candidiasis sistémica

- **Baja frecuencia: poca experiencia**

- **Uruguay CTI polivalente: 2.3 candidemias adquiridas en CTI por año. (Rieppi 2003).**

- **Inglaterra CTI polivalente: 2.4 candidemias x año (Edgeworth CCM 1999)**

- **España CTI polivalente: 0.9 candidemias en 8 meses en cada una de las 30 UCI participantes. (Vallés J CIC 1997).**

- **España CTI polivalente: 2.6 candidemias x año (1/3 por catéter)**

Ibañez-Nolla J. et al. J Infect 2004

- **EEUU: NEMIS en 6 CTI quirúrgicos en 2 años: 3.5 x c/CTI por año (Blumberg HM. CID 2001)**

DIFICULTADES PARA FIJAR PAUTAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA CANDIDIASIS EN EL PACIENTE CRÍTICO NO NEUTROPÉNICO

1.- SI BIEN LA INCIDENCIA A AUMENTADO, LA OCURRENCIA DE PACIENTES CON CANDIDEMIA EN UN CTI POLIVANTE, ES BAJA.

2.- NECESIDAD DE ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS:

PROBLEMAS DE LOS MISMOS: se prolongan en el tiempo pudiendo cambiar en ese período la prevalencia de diferentes cepas, nuevas técnicas diagnósticas y aparición de nuevos antifúngicos.

FUENTE DE LA CANDIDEMIA

- **ENDÓGENO GASTROINTESTINAL**

Con mucha evidencia:

- La densidad de colonización de fuentes intestinales: predictor de candidemia subsecuente.

- **PIEL**

No se puede excluir como origen de candidemia: datos incompl.

- **SE SUGIERE EN LA INFECCIÓN RELACIONADA A CATÉTER VENOSO:** aunque las TFS podría ser originada en candidemia a punto de partida intestinal.

- **EN QUEMADOS**

17 candidemias en 962 niños quemados (100% la misma especie que en heridas de piel, y 35% misma especie en heces).

Cultivos de piel: no fueron predictores de candidemia.

- **EXÓGENA**

Es posible la transmisión cruzada por manos del personal.

CANDIDEMIA EN CTI

LA PUNTA DEL ICEBERG DE LA CANDIDIASIS SISTÉMICA

- **CANDIDIASIS SISTÉMICA ES DE DIAGNÓSTICO TARDÍO**
- **LA CANDIDEMIA SUBESTIMA LA INCIDENCIA REAL DE CANDIDIASIS SISTÉMICA:**
Solo 50% de las candidiasis sistémicas se expresan por candidemia.
- **ALTA MORTALIDAD ATRIBUÍBLE**
En particular por demora en el tratamiento adecuado
- **AUMENTA LA ESTADÍA HOSPITALARIA**

DEBEN TRATARSE SIEMPRE

Mortalidad relacionada a inicio del tratamiento

Demora definida como el tiempo entre la toma del hemocultivo y el inicio del tratamiento con fluconazol

- **Día 0: 15%**
- **Día 1: 24%**
- **Día 2: 37%**
- **Día ≥ 3: 41%**

Table 1. Yeast isolates from patients with candidemia.

Fungal isolate	No. (%) of patients		Mean no. of days ± SD to initiation of fluconazole
	Total	Hospital mortality	
<i>Candida albicans</i>	129 (56)	33 (26)	0.7 ± 1.26
<i>Candida glabrata</i>	38 (17)	17 (45)	0.58 ± 1.41
<i>Candida parapsilosis</i>	25 (11)	0 (0)	0.76 ± 1.16
<i>Candida tropicalis</i>	15 (7)	4 (27)	0.6 ± 1.24
<i>Candida krusei</i>	8 (3)	3 (38)	0.5 ± 1.31
Mixed <i>Candida</i> culture	8 (3)	5 (63)	0.5 ± 1.51
<i>Candida lusitanae</i>	4 (2)	1 (25)	0.25 ± 0.5
<i>Candida rugosa</i>	1 (<1)	0 (0)	0

Garey et al. CID 2006: 43: 25 – 31: multicéntrico retrospectivo 2002-2005 en EU, excluyen del análisis especies de *Candida* resistentes a fluconazol



DEMORA EN LA CONFIRMACIÓN MICROBIOLÓGICA:

**Positivización de los
hemocultivos BacTec® :
promedio 34 hrs.
(8–72hrs.).**

**La definición microbioló-
gica sobre si es *Candida*
albicans o *Candida* no
albicans, demora 24
horas más.**

Datos CTI Hospital de Clinicas
de julio 2000 a junio 2006

INFECCIONES A CANDIDA RELACIONADAS CATÉTER

- **CATÉTER COLONIZADO A CANDIDA:**
 - TRATAR basado en que *Candida* sp. en catéter se asocia frecuentemente a candidemia y sus complicaciones (opinión de expertos).
 - TRATAR si hay prótesis endovasculares (opinión de expertos).
- **FUNGEMIA RELACIONADA A CATÉTER**
 - RETIRAR EL CATÉTER (PACIENTE NO NEUTROPÉNICO) Y 14 DÍAS DE ANTIFÚNGICOS LUEGO DE ÚLTIMO HC POSITIVO.
 - *Nguyen 1995*: 427 pacientes con candidemia: persistencia de infección a los 3 meses y mortalidad de 41% en los que se dejaba el catéter vs. 21% en los que se retiraba (o cambiaba bajo guía).
 - *Rex 1996*: retirar el catéter al iniciar antifúngicos reducía la duración de la candidemia de 5.6 a 2.6 días .

INFECCIONES A CANDIDA RELACIONADAS CATÉTER

- **TROMBOFLEBITIS VENA PERIFÉRICA O CENTRAL**
- **ENDOCARDITIS A CANDIDA**
 - **Fernández - Guerrero 1995:**
23 ENDOCARDITIS INFECCIOSA nosocomial (no relacionadas a cirugía cardíaca).
2/23 (9%) a *C. albicans* por catéter de NPT.
 - **Fang 1993:**
2/18 (11%) ENDOCARDITIS INFECCIOSA sobre válvula protésica, eran secundarias a un episodio de candidemia a *C. albicans*.

*Ambas entidades se deben sospechar
en candidemias persistentes*

AISLAMIENTOS BRONQUIALES DE *CANDIDA*
 PACIENTES CRÍTICOS NO NEUTROPÉNICOS Y NO SIDA

- **EL AISLAMIENTO DE *CANDIDA* EN MUESTRAS RESPIRATORIAS INDICAN COLONIZACIÓN**

LOS AISLAMIENTOS EN AT Y LBA NO SE TRATAN

- **LA *INFECCIÓN INVASIVA PULMONAR ES RARA* EN INMUNOCOMPETENTES**

EL-Ebiary et al Am J Resp Crit Care Med 1997.

Rello J.et al Chest 1998

PERITONEO

PACIENTES CRÍTICOS NO NEUTROPÉNICOS

- **EVIDENCIA DE PROBABLE CANDIDIASIS INVASIVA**
 - Cultivos de drenajes recién colocados, colecciones abdominales
 - En perforación gastrointestinal, falla de sutura, pancreatitis grave y otros eventos abdominales agudos
- **TRATAR SIEMPRE**
- **IMPRESCINDIBLE CONTROL DEL FOCO CON DRENAJE**

Colonización*:

Candida especies

- *Urocultivo*
- *Secreciones traqueales o LBA*
- *Faríngeo*
- *Líquido gástrico*
- *Recto/ostomías*

*** No se considera punta de catéter que siempre tratamos**

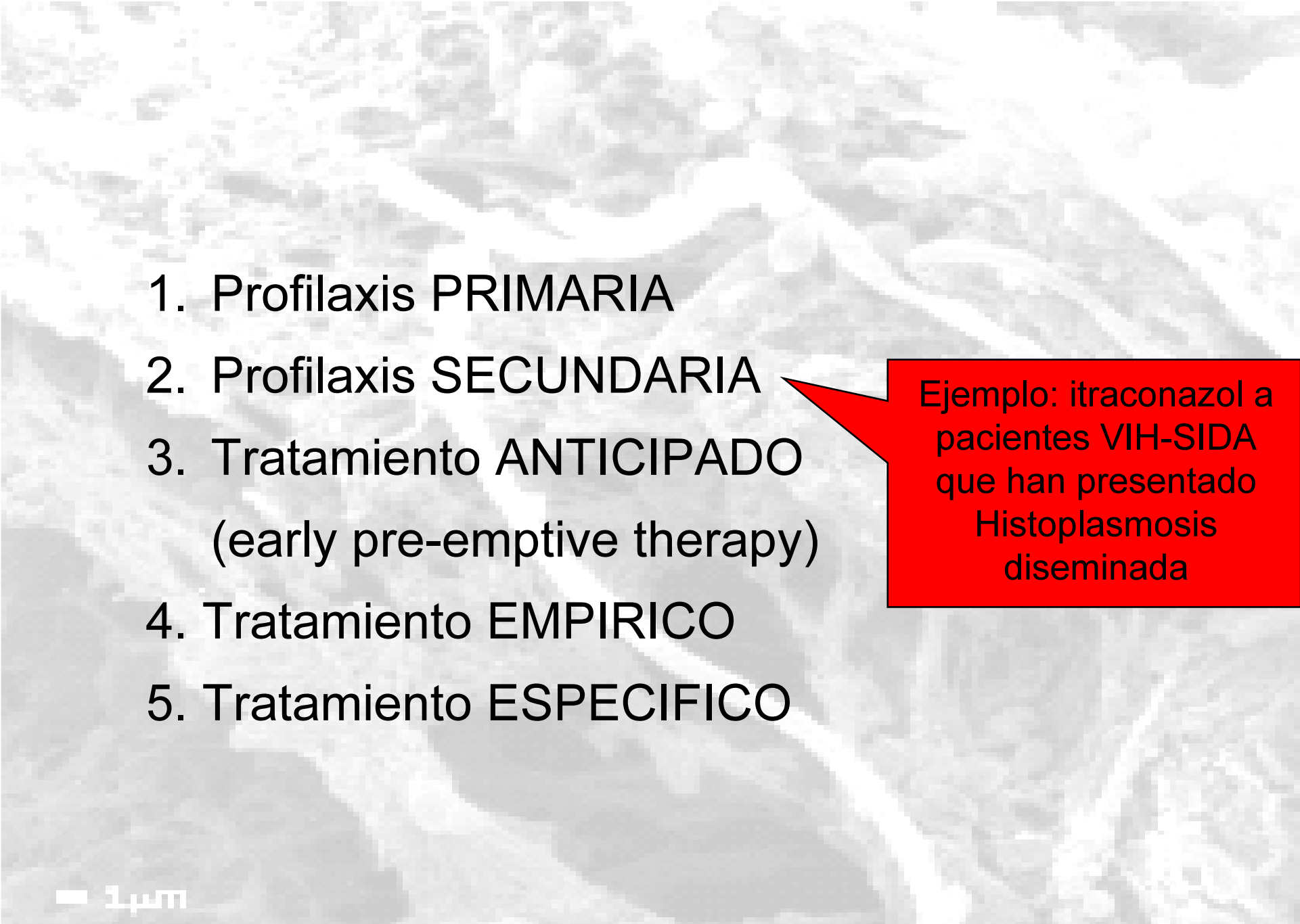
La colonización multifocal es frecuente en UCI en particular a partir de la semana

- **Orina:** 19%
- **Secreciones traqueales:** 23%
- **Faríngeo:** 34%
- **Líquido gástrico:** 46%
- **Recto/ostomías:** 21%

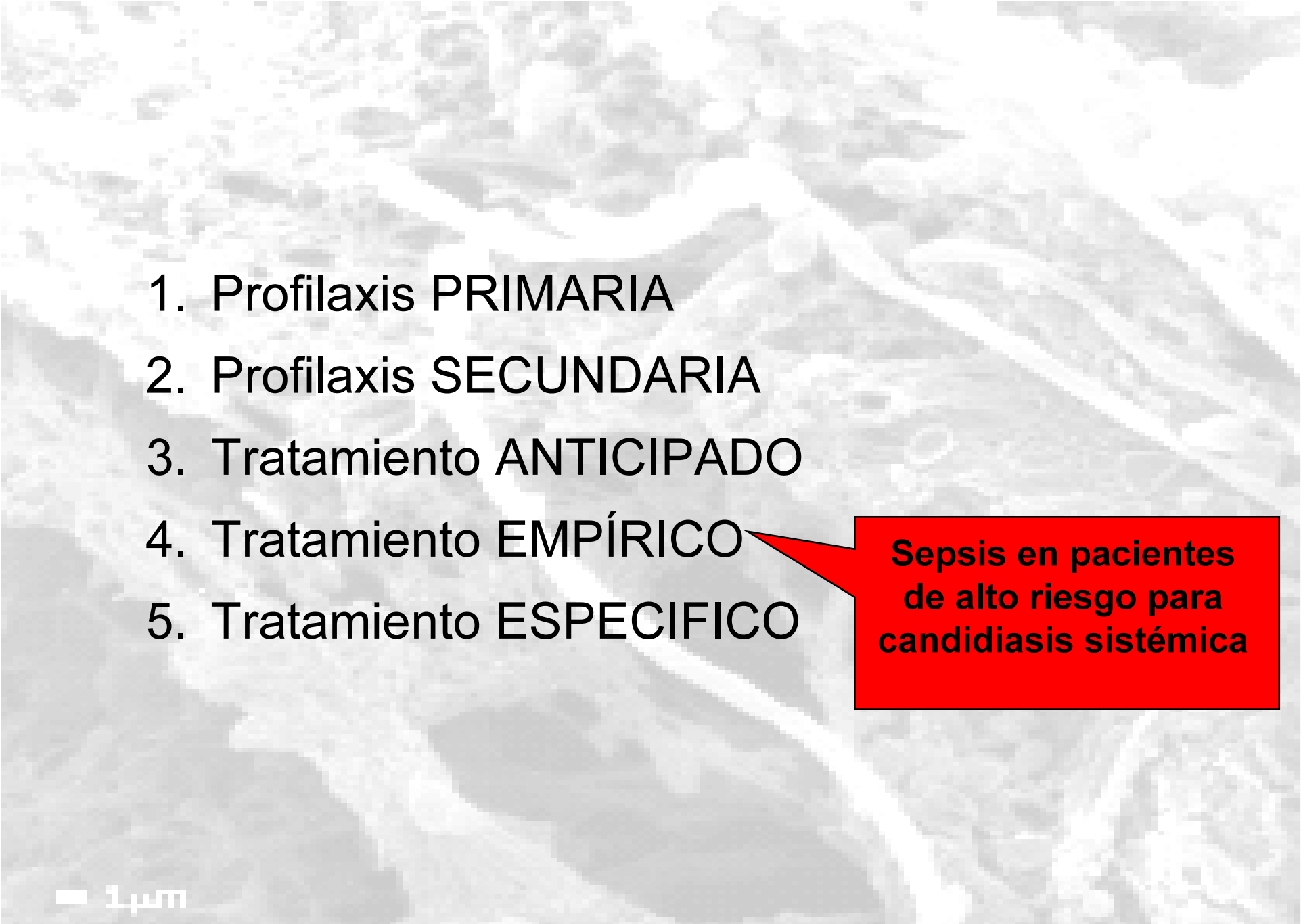
Administración de antifúngicos

1. Profilaxis PRIMARIA
2. Profilaxis SECUNDARIA
3. Tratamiento ANTICIPADO
(early pre-emptive therapy)
4. Tratamiento EMPÍRICO
5. Tratamiento ESPECÍFICO

Ejemplo: pacientes
receptores de trasplante
hepático o reno-pancreático

- 
1. Profilaxis PRIMARIA
 2. Profilaxis SECUNDARIA
 3. Tratamiento ANTICIPADO
(early pre-emptive therapy)
 4. Tratamiento EMPIRICO
 5. Tratamiento ESPECIFICO

Ejemplo: itraconazol a
pacientes VIH-SIDA
que han presentado
Histoplasmosis
diseminada

- 
- A scanning electron micrograph (SEM) showing the characteristic branching structure of Candida albicans hyphae. The image displays a dense network of interconnected, filamentous structures with a rough, textured surface. A scale bar in the bottom left corner indicates a length of 1 μm.
1. Profilaxis PRIMARIA
 2. Profilaxis SECUNDARIA
 3. Tratamiento ANTICIPADO
 4. Tratamiento EMPÍRICO
 5. Tratamiento ESPECIFICO

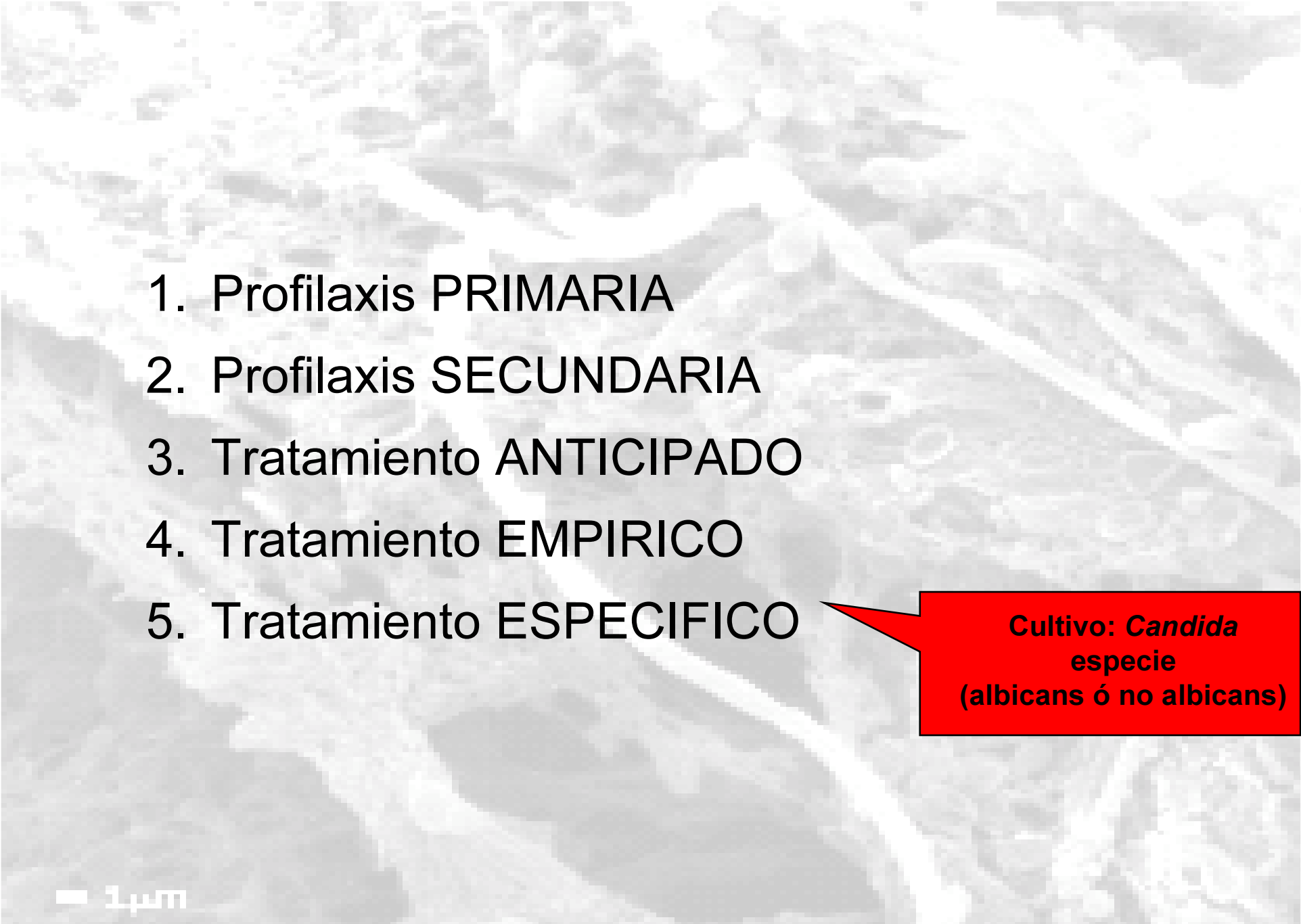
**Sepsis en pacientes
de alto riesgo para
candidiasis sistémica**

En **sepsis-shock séptico**
¿Cuándo estaría indicado **tratamiento empírico** con antifúngicos?

SOSPECHA DE CANDIDIASIS INVASIVA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO:

Pacientes con cirugía abdominal en particular del tracto gastrointestinal superior o pancreatitis

Pacientes con otras cirugías y pacientes médicos hay controversia en cuanto a iniciar tratamiento empírico con antifúngicos (discutir caso particular)

- 
- A scanning electron micrograph showing a dense network of long, thin, parallel hyphae of Candida species. The hyphae are interconnected, forming a complex, mesh-like structure. The background is a textured, granular surface.
1. Profilaxis PRIMARIA
 2. Profilaxis SECUNDARIA
 3. Tratamiento ANTICIPADO
 4. Tratamiento EMPIRICO
 5. Tratamiento ESPECIFICO

**Cultivo: *Candida*
especie
(albicans ó no albicans)**

1 μ m

Caso clínico 1

AS 66 años , SF

- ***Ingresa 12.10. 2003: PCR FV primaria. Se realiza revascularización miocárdica quirúrgica.***
- ***29.10.03 Reingresa a CTI (17 días de ingreso al Hospital) en postoperatorio de dehiscencia esternal***
- ***3.11.03 Se aísla SA mr (esternón, exudado mediastinal y hemocultivos) y Klebsiella sp en exudado esternotomía y hemocultivo). Tratamiento: vancomicina y meropenem.***
- ***C. albicans: exudado herida quirúrgica tórax (16/11 y 23/11), Cat. art. PD (14/11), Cat. art. FI (21/11). Con hemocultivos negativos día 19/11.***
- ***Persiste FOM febril el 21/11 se inicia tratamiento con fluconazol i/v por 17 días y 4 días enteral (21 días total).***
- ***Alta CTI 19/12/03 a los 50 días del reingreso.***

Caso clínico 2

- **JP 54 años, SM. Ingres a Hospital con diagnóstico de pancreatitis 17 días antes de ingreso a CTI.**
- **Ingres a CTI el 21.10.01 en postoperatorio de necrosectomía subperitoneal y retroperitoneal**
- **Hemocultivo 6.11.01 2/2 C. krusei (tiempo + 35.2 y 72 hrs), cat. venoso YD del 6/11 (que se sospechó como causa de disfunción 0 ufc por técnica de Maki).**
Urocultivo con Candida sp.
- **Tratamiento antimicrobiano previo: ceftriaxona, ciprofloxacina (en piso), carbapenems y vancomicina (en CTI).**
- **8.11.01: Anfotericina B, 50 mg/ día por 16 días**
- **9.11.01 !!! y 19.11.01 hemocultivos negativos.**
- **12.12.01 alta vivo de CTI a los 51 días del ingreso.**

- **28.08.02 ingresa a cirugía por colección supurada pared torácica**
- **10.09.02 resección de 2 cartílagos costales izq, donde se cultiva C krusei. No tratamiento antifúngico.**
- **7.02.03 Control en policlínica sp.**

SEGUIMIENTO

¿Como se detecta una candidemia complicada?

1% DE CANDIDEMIAS TRATADAS TIENEN COMPLICACIONES

- **DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO:**
 - **3 MESES OPINIÓN DE EXPERTOS (CID 1997)**
 - ***Hendrix L et al CID 2001: 70% de osteomielitis vertebral a los 2 a 12 meses del episodio de candidemia.***
- **COMO SE REALIZAN LOS CONTROLES:**
 - **EXPLICAR AL PACIENTE SOBRE SÍNTOMAS DE ALERTA**
 - **FONDO DE OJO**
 - **ECOCARDIOGRAMA U OTROS DE ACUERDO A SÍNTOMAS Y SIGNOS.**

Caso clínico

Presentado por Dr. J Medina

- LBL 41 años, miomectomía en el año 1996, con OI posterior por bridas.
- 23/8 consulta por dolor y distensión abdominal.
- **Se opera el 24/8** (día 1) se constata oclusión de delgado y peritonitis adherencial. Resección de delgado. Reconstrucción del tránsito intestinal. Evoluciona con fiebre, dolor y distensión abdominal.
Ampicilina, Gentamicina y Metronidazol
- **5/9 (día 11) primera reintervención:** OI ileotransversotomía, resección segmentaria de colon con anastomosis termino terminal.
- **7/9 (día 13) *Ampicilina-Sulbactam***
- **13/9 segunda reintervención, falla de sutura de anastomosis ileocólica,** abocamiento de cabo ileal y colónico, mesenteritis retráctil.
- Persiste febril con glóbulos blancos en aumento en IOT-ARM, bajo SAC.

- 14/9 (día 20) **Meropenem**
- 17/9 tercera reintervención, se constata necrosis de cabo colónico, ileostomía invaginada, se drena colección de saco de Douglas y se coloca drenaje aspirativo. Se realiza ileostomía mediatizada por sonda Petzer a la pared abdominal, resección del cabo de colon transverso.
- 17/9 (día 23) a Plan ATB con *meropenem*, **se agrega vancomicina**
- 19/9 cuarta reintervención programada se retiran las compresas de cavidad abdominal y toilette peritoneal. Se exterioriza ileostomía y se coloca bolsa de bogotá en resto de la mediana.
- 22/9 (día 28) **NPT**

- Inicialmente evolucionó con disfunción hemodinámica que requirió inotrópicos, febril y GB elevados
- **29/9 quinta reintervención** lavado peritoneal, se reconstruye ileostomía.
- ***Candida* en urocultivo del 27/9 (día 33)**
- **1/10 sexta reintervención** = se constata pus en el Douglas, se realiza lavado se deja drenaje
- **En apirexia, sin DOM aunque se mantiene ventilada.**

Actualmente sin DOM (¿respiratorio?) y
en apirexia

- Larga evolución en la UCI (36 días)
- Perforación intestino delgado/
fallas de sutura
- APACHE II 20
- Múltiples planes antimicrobianos previos
- Catéter venoso central/ NPT
- Sepsis bacteriana previa
- Urocultivo = *Candida sp*

Paciente en riesgo
de
**Candidiasis
diseminada**

- **El 2/10 (día 38) dado los múltiples FR para candidiasis diseminada se solicitan hemocultivos y se comienza fluconazol i/v.**
- **4/10: séptima reintervención (lavado peritoneal)**
Sin fiebre estos días pero con GB en ascenso y compromiso hepático con BT 3.24 sin citólisis.
No compromiso hemodinámico ni respiratorio.
- **5/10 FEBRIL, GB 20.000, HC realizados el 2/10 informan Candida sp (a las 72 horas)**
TAC hepatomegalia de densidad homogénea
- **7/10: sepsis severa**
- **Fallece el 8/10 (día 44)**

Tratamiento antifúngico

- Cuando es innecesario determina:
 - Someter al paciente a potenciales efectos adversos
 - Interacciones con otros fármacos
 - Aumento de costos
 - Cambios en la ecología con aparición de resistencia.
- Debe acompañarse siempre:
 - Control del foco:
 - Cambio o retiro de vías centrales
 - Drenaje de colecciones identificadas

TRATAMIENTO EMPÍRICO O TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DOCUMENTADA

Posibilidad 1:

Fluconazol

- Pacientes estables
 - No colonizado con cepas resistente a fluconazol
 - No tratado con azoles en el último mes

Caspofungin o Amfotericina liposomal

- Pacientes moderadamente o severamente enfermos
- Tratamiento con azoles previo

Posibilidad 2:

últimas guías europeas

Caspofungin en todos los casos

Fluconazol rotar si *Candida* sensible en pacientes estables

Amfotericina:

- Meningitis, endocarditis o osteomielitis
- ó coinfección con otros hongos documentada o posible

Clin Microbiol Infect 2012; 18: 19-37

DERIVADOS TRIAZOLICOS

- Fluconazol

- Favorable perfil de seguridad y costo
- Dosis de 800 mg/día (12 mg/Kg) dosis carga y luego 400 mg día (6 mg/Kg) en candidemia y peritonitis a *Candida* sensible

- Voriconazol

- De primera elección para **aspergilosis invasiva**
- Podría emplearse en el tratamiento de la candidiasis invasiva, cuando se pasa a vo en candidemia a *C. Krusei*
- Empleo i/v contraindicado en pacientes con Ccreat < 50 ml/min.

FLUCONAZOL

- En insuficiencia renal:
 - Reducir la dosis a la mitad con Cl Creat < 50 ml/min
 - HD: dosis adicional post diálisis
- Contraindicado en embarazo
- Efectos adversos: rash cutáneo, prurito, aumento de enzimas hepáticas, cefalea.
- Menos interacción con otras drogas que otros azoles: inhibidor menos activo de P450

AMFOTERICINAS

- AMFOTERICINA B deoxicolato
 - 0.6 mg/kg/día - 1 mg/kg/día
 - Dosis \geq a 1 mg/kg/día podrían necesitarse en *C. krusei* y *glabrata*
 - Costo día a la similar a fluconazol

AMFOTERICINA B LIPOSOMAL

- Derivado liposomal
- 3-5mg/kg/día
- Indicaciones:
 - Insuf. renal inicial \geq 2.5 mg o incremento a ese valor
 - Adm. concomitante con otros nefrotóxicos
- Más caro que Amf. B deoxicolato

AMFOTERICINA B DEOXICOLATO

- Debe administrarse en infusión de 3 a 6 horas (la administración rápida puede desencadenar hiperkalemia y arritmias).
- Debe monitorizarse creatininemia, azoemia y electrolitos en particular potasio y magnesio, diariamente en particular insuficiencia renal.
- **NEFROTOXICIDAD DOSIS DEPENDIENTE**
 - En disfunción renal evitar dosis ≥ 1 mg/Kg/día. De ser necesario emplear otro antifungico o Amfotericina liposomal
- **Prevención de nefrotoxicidad:**
 - Adecuada hidratación intravenosa reduce el riesgo de nefrotoxicidad (esto vale solo para pacientes que no están recibiendo hidratación parenteral)
 - Evitar administración de otros fármacos nefrotóxicos
- **Efectos colaterales frecuentes:**
 - **Hipokalemia**, fiebre, cefalea, arritmias cardíacas. Disfunción hepática rara

CASPOFUNGIN: EQUINOCANDINA

Fungicida de amplio espectro: *contra C albicans y no albicans*

- **Caspofungin:**

- Efecto concentración – dependiente.
- Dosis 70 mg (día 1) y luego 50 mg por día
- Costo alto

- A demostrado ser tan efectiva y mejor tolerada que la amfotericina B convencional en pacientes con candidiasis invasiva
- Tiene menos actividad contra *C.parasilopsis*
- Importante en el manejo del paciente de UCI sobre todo con IRenal
- Pacientes con < 75 kg y > 2.6 albúmina valores en sangre más altos.

CASPOFUNGIN

- Ajustar dosis en disfunción hepática moderada 35 mg/día
- Efectos colaterales:
 - Aumento de enzimas hepáticas, edema facial, cefalea, prurito
- Interacciones con drogas:
 - Ciclosporina, tacrolimus, rifampicina, algunos antiretrovirales
- No alcanza concentraciones terapéuticas en ojo, SNC y orina

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y CONTROLES

- Duración: 2 semanas luego de último hemocultivo positivo
- La duración de antifúngicos que son iniciados en forma empírica deben suspenderse una vez lograda una respuesta terapéutica (*opinión de expertos*).
- Esta duración debe ser reconsiderada en caso de abscesos o enfermedad diseminada
- Los catéteres que están insertados en el momento de la candidemia deben de ser cambiados (de lugar o bajo guía) una vez iniciado el tratamiento.
- Toda colección debe ser drenada
- Debe realizarse un fondo de ojo a las 2 semanas para descartar endoftalmitis. De presentarse esta complicación prolongar el tratamiento parenteral



Modalidad terapéutica:

Tratamiento "anticipado"
con antifúngicos

Management of *Candida* species infections in critically ill patients

Philippe Eggimann, Jorge Garbino, and Didier Pittet

Antifungal strategies—operational definitions

Pre-emptive therapy

Early antifungal treatment administered to patients with evidence of substantial colonisation in the presence of multiple risk factors for candidal infection (figure 4)

Lancet Infect Dis 2003; **3**: 772–85

1 μm



**En un paciente crítico
no HIV/SIDA, no Neutropénico**

**¿Como se justifica y cuando se
administra un tratamiento “early
pre-emptive” ó “anticipado” en
alta sospecha de candidiasis
invasiva?**

■ 1µm

Sumatoria mortal

Demora en el diagnóstico microbiológico

Demora inicio tratamiento > 48 hrs.:
mortalidad de 78% vs. 44%

Blot SI. Am J Med 2002

probable después de que el
resultado del hemocultivo
fuera disponible

Falta o demora en el
tratamiento es un
predictor de muerte por
candidemia

Fraser VJ, CID 1992

*Goodrick JM. 1991 J Infect Dis en post
transplante*

Eggiman P. 2003 Lancet Infect Dis

Presentación clínica inespecífica

- Indistinguible de la sepsis bacteriana
- Más toque hepatocítico, más insuficiencia renal aguda, menos hiperlactacidemia

*(multicéntrico CTI adultos pocos casos
Hadley S CCM 2002*

Candidiasis invasiva:

Factores independientes de riesgo

- **COLONIZACIÓN PREVIA**
- **ANTIBIOTICOTERAPIA**
- **CIRUGIA PREVIA**
- **INSUFICIENCIA RENAL QUE REQUIERE HEMODIÁLISIS**
- **NUTRICIÓN PARENTERAL, VVC**

Por el alto potencial de colonización de los catéteres

Colonización: Muy importante factor de riesgo

- La colonización no siempre precede a la infección

León C Crit Care Med 2006

- No todo paciente colonizado desarrollará candidiasis sistémica

El 50 a 86% de los pacientes críticos se colonizan durante estadías prolongadas en UCI. Solamente 5 a 30% desarrollaría candidiasis severa

- Difícil distinguir colonización de infección invasiva

1 μm

Alto índice de colonización = riesgo de infección

Pittet D. et al. Ann. Surg. 1994;220: 751

En pacientes **críticos quirúrgicos**

Índice colonización: N° de distintos sitios del cuerpo colonizados con cepas genotípicamente idénticas de Candida/total de sitios testados

Punto de corte IC > 0.5: todos los infectados alcanzaban ese umbral antes de la infección (100% sensibilidad)

Alcanzaban ese umbral prom. 6 días antes de candidiasis documentada

Factores discriminaban en forma independiente el paciente colonizado del infectado: severidad de la enfermedad y grado de colonización.

Factor de riesgo: paciente crítico quirúrgico.

- Perforación espontánea ó patológica del intestino delgado
- Perforación durante la cirugía / falla de sutura.
- Pancreatitis post quirúrgica
- Pancreatitis aguda grave
- Enfermedad hepática
- Transplantes páncreas, hígado, corazón/pulmón
- Cirugía de mediastino

Antibióticos previos

Muy importante factor de riesgo

Antimicrobianos previos

- 94% candidemias tenían exposición previa y 61% tratados con > 4

Fraser VJ CID 1992

- Aumenta el riesgo: ATB amplio espectro y tratamientos prolongados.

1 μm

FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

Mayor número y más tiempo de exposición a estos factores = Mayor riesgo

- Larga estadía hospitalaria
- Déficit adquirido de la inmunidad celular: desnutrición
 - CTI Hosp. Clínicas: albuminemia de pacientes con candidemia y peritonitis a *Candida* sp.: prom. 1.9 gr% (rango de 1.1 a 2.7).
 - Ibrahim EH (*Chest* 2000) : hipoalbuminemia factor de riesgo independiente para tratamiento antimicrobiano inadecuado en BSI
- Escore de gravedad Apache II > 20
- > 60 años
- Sepsis bacteriana previa
- Drogas: que alcalinizan de jugo gástrico, corticoides (aunque autores como *Blumberg* 2001 no encontraron asociación)
- Diabetes mellitus

A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with Candida colonization

León C. et al CCM 2006; 34:730-37

No está dirigido a tratamiento anticipado sino a trat. empírico precoz

Score Candida basado en predictores de infección probada:

> 2.5 puntos

2 puntos sepsis severa (aquí sería tratamiento empírico precoz)

1 punto colonización múltiple (≥ 2 sitios aún Candida diferentes)

1 punto cirugía

1 punto NPT

Que podemos concluir acerca de este estudio:

Que colonización múltiple sin factores de riesgo de candidiasis invasiva asociado: no alcanza para iniciar tratamiento anticipado.

Assesment of pre-emptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients

Piarroux R. et al. Crit. Care Med 2004

- Cultivo vigilancia al ingreso y semanal: AT, gástrico, orina,recto y OF a pacientes con estadía \geq a 5 días en CTI quirúrgico.
- 2 años control histórico
- 2 años tratamiento pre-emptive (fluconazol i/v 800mg carga y 400 mg/día por 2 semanas) a pacientes con índice colonización corregido (por cultivo cuantitativo) \geq 0.4
- De los 478 pacientes 96 (20%) recibieron tratamiento (si aislaba *C krusei* se cambiaba a amfotericina B oral).
- Resultados:
 - Candidiasis probada “importada” en 22 pacientes (4.8%) HISTÓRICO
 - Candidiasis probada adquirida en CTI 10 pacientes (2.2%) HISTÓRICOPERÍODO INTERVENCIÓN
 - Candidiasis probada “importada” 18 pacientes (3.8%)
 - **Candidiasis probada adquirida en CTI: ninguna (0%) TRATAMIENTO**
- **No encontraron emergencia de cepas resistentes a azoles (*C krusei* y *C glabrata*) durante el período de estudio**

¿Hay riesgo de resistencia a los azoles?

- En PACIENTES INMUNOCOMPETENTES (a diferencia de lo que ocurre en pacientes inmunodeprimidos) los datos epidemiológicos no han mostrado incremento de las fungemias a *Candida* resistente a fluconazol, a pesar del mayor uso de fluconazol en CTI.

Golan Y Ann Intern Med 2005; 143: 857

- Limitar el uso de profilaxis antifúngica en pacientes críticos no inmunocomprometidos a un grupo seleccionado de pacientes con una incidencia de candidiasis invasiva esperada mayor al 10%: limitaría o demoraría la emergencia de *Candida no albicans*.
(¿pero como se calcula la incidencia en una afección subdiagnosticada?)
- Selección de cepas resistentes a fluconazol parecería estar más relacionada al uso de bajas dosis de fluconazol (≤ 200 mg/día) por períodos largos, que al uso de altas dosis en cursos cortos.

No esperar la confirmación de una candidiasis invasiva

Tratamiento antifúngico “anticipado”: no hay una receta
Proponemos:

- Alta sospecha:

Mayor número de factores de riesgo y más larga exposición a los mismos.
SIN CANDIDIASIS INVASIVA PROBADA

+

- Colonización múltiple:

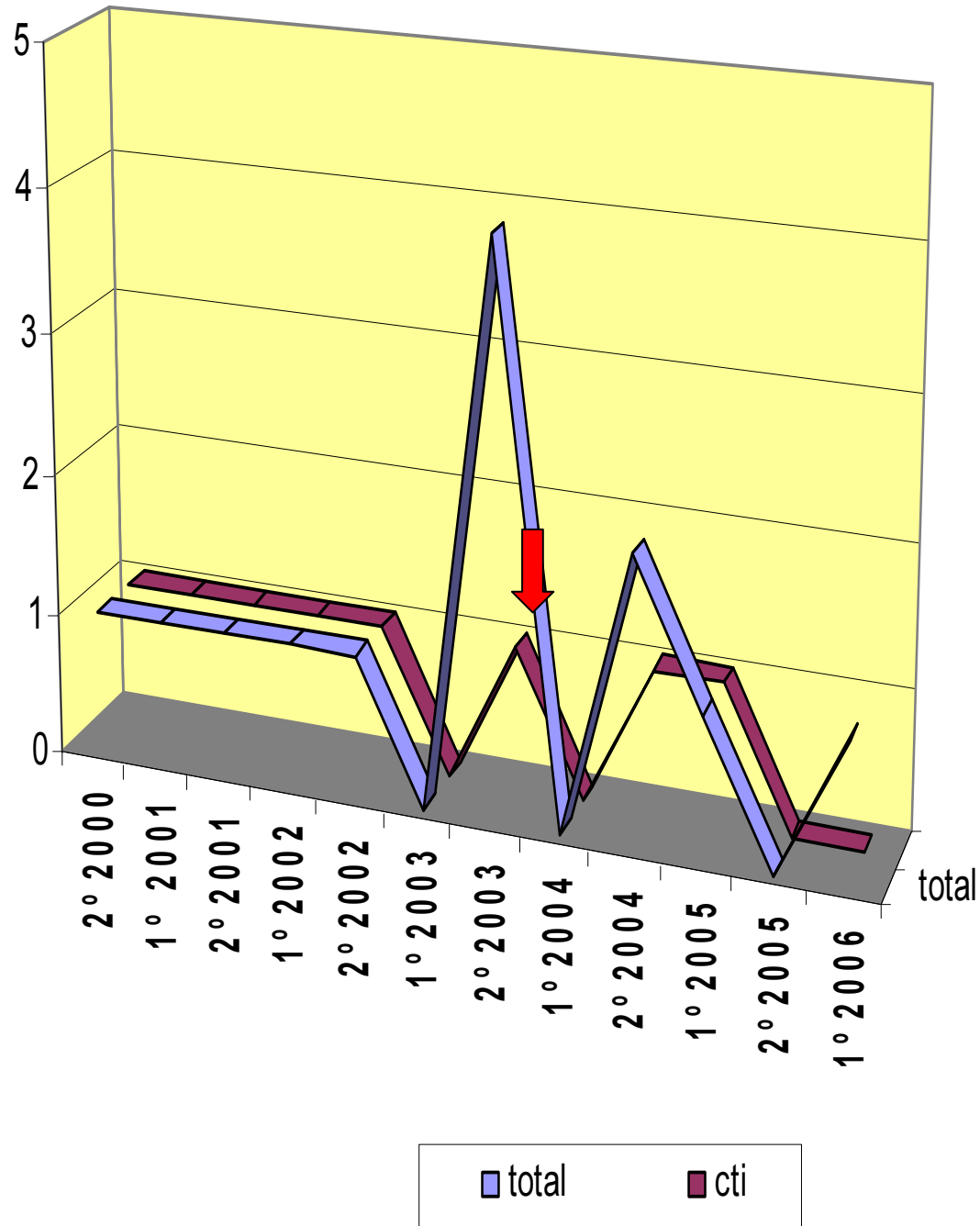
Hacemos cultivos de vigilancia orientados a pacientes de alto riesgo.

Tratar de acuerdo a vuestro juicio clínico: evitar abuso de este tipo de tratamiento

C albicans: Fluconazol 400 mg c/12 (día 1) y luego 200 mg c/12hrs y *C no albicans*:
amfotericina B 50 mg/día enteral

1 μm

**CANDIDEMIAS
CTI HOSPITAL DE
CLÍNICA**



**Candidemias
adquiridas en
CTI**

**jul 2000 a
jun 2003**

2.3 x año

**Jul.2003 a
jun 2006**

1 x año

Tratamiento “anticipado” es:
“Anticiparse” en el tratamiento de la “inexpresiva”
candidiasis invasiva.

Esta estrategia podría mejorar el pronóstico de
pacientes de alto riesgo

Evitando la exposición innecesaria de antifúngicos
a la mayoría de los pacientes críticos no
neutropénicos.

1 μm

LECTURAS RECOMENDADAS

- *An official American Thoracic Society Statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 96 – 128*
- *Bassetti M et al A multicenter study of septic shock during a candidemia: outcome and predictors of mortality. Intensive Care Med 2014; 40: 839-845*
- *De Pascale G. Tumbarello M Fungal infections in the ICU: advances in treatment and diagnosis (review)Curr Opin Crit Care 2015; 21: 421-429*
- *León C. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients Int Care Med 2014; 40: 808-819 DOI 10.1007/s34-014-3281-0*
- *Pappas PG et al Practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the IDSA. CID advanced access published dic 2015*