



CONSORCI  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALÈNCIA

АГЕНЦИА  
УНИВЕРСИТАРИ  
ГОСПИТАЛ ГЕНЕРАЛ

# CANDIDEMIA

Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento

## CANDIDA AURIS:

Importancia de su aislamiento en UCI  
Patogenicidad y Opciones Terapéuticas

*Dra Paula Solís Albamonte (Médico Adjunto)*

*Dra Marta Quesada Carrascosa (Médico Residente)*

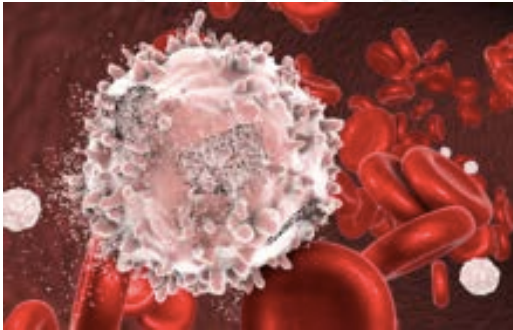
SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 21 de Octubre de 2019

# ¿DE QUÉ HABLAMOS?

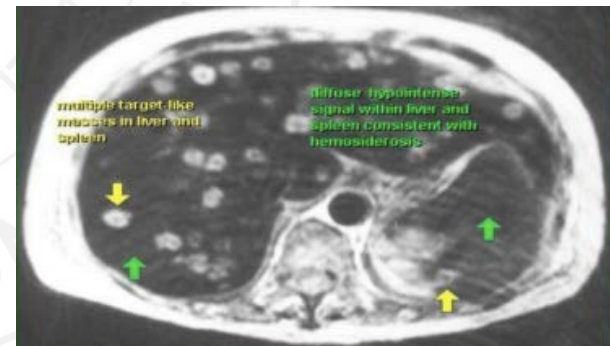
## Candidiasis invasiva

Micosis más común entre los pacientes hospitalizados en los países desarrollados.

**CANDIDEMIA**



**CANDIDIASIS PROFUNDA**



# ¿DE QUÉ HABLAMOS?

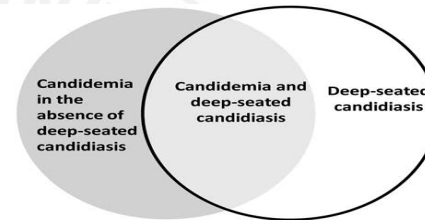
## Candidiasis invasiva

Finding the “Missing 50%” of Invasive Candidiasis: How Nonculture Diagnostics Will Improve Understanding of Disease Spectrum and Transform Patient Care

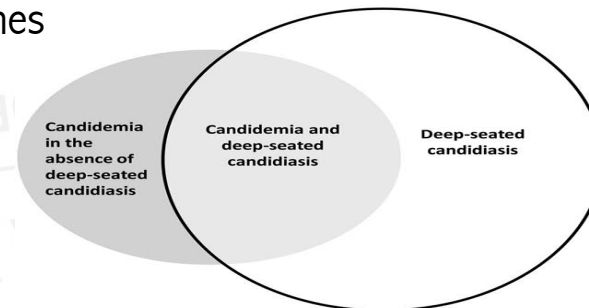
Cornelius J. Clancy<sup>1,2</sup> and M. Hong Nguyen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, VA Pittsburgh Healthcare System; and <sup>2</sup>University of Pittsburgh, Pennsylvania

- Aproximadamente la mitad de los pacientes con candidemia NO tienen infecciones profundas.
- Es difícil identificar a los pacientes candidémicos que pueden llegar a desarrollar complicaciones profundas



Improved diagnostics will identify cases of invasive candidiasis, in particular deep-seated candidiasis, that are currently missed by cultures



# EPIDEMIOLOGÍA

Causa de sepsis con una **importante morbilidad y mortalidad** en pacientes críticos.

10-15% de las infecciones nosocomiales

5% de todos los casos de shock séptico y sepsis grave

## Prevalence of candidemia and associated *candida* subtypes following severe sepsis in non-neutropenic critically ill patients

*Arefeh Kashiba<sup>1</sup>, Neda Setayesh<sup>2</sup>, Yunes Panabi<sup>3</sup>, Arezoo Ahmadi<sup>4</sup>, Mohammad Soltany-Rezaee-Rad<sup>5</sup>, Atabak Najafi<sup>6</sup>, Mohammad-Reza Rouini<sup>6</sup>, Atefeh Namipashaki<sup>7</sup>, Amirhossein Sahebkar<sup>8,9,10</sup>, Mojtaba Mojtahedzadeh<sup>11</sup>*

**(SOAP)** informó una tasa de infección por hongos del **17%** en pacientes con sepsis en unidades de cuidados intensivos europeos (UCI)

# EPIDEMIOLOGÍA

- **Mortalidad** en pacientes críticos (25-38%)
- La mortalidad está estrechamente relacionada con el momento de la terapia y / o el control de la fuente
- La carga económica de estas infecciones es significativa, ya que la candidemia se asocia con mayores costos de atención y hospitalización prolongada.



## Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)

Formación médica continuada: Infección fúngica invasora  
Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento<sup>☆</sup>  
Carlos Cervera  
Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona - IDIBAPS, Barcelona, España

- **4,3 /100.000 habitantes**

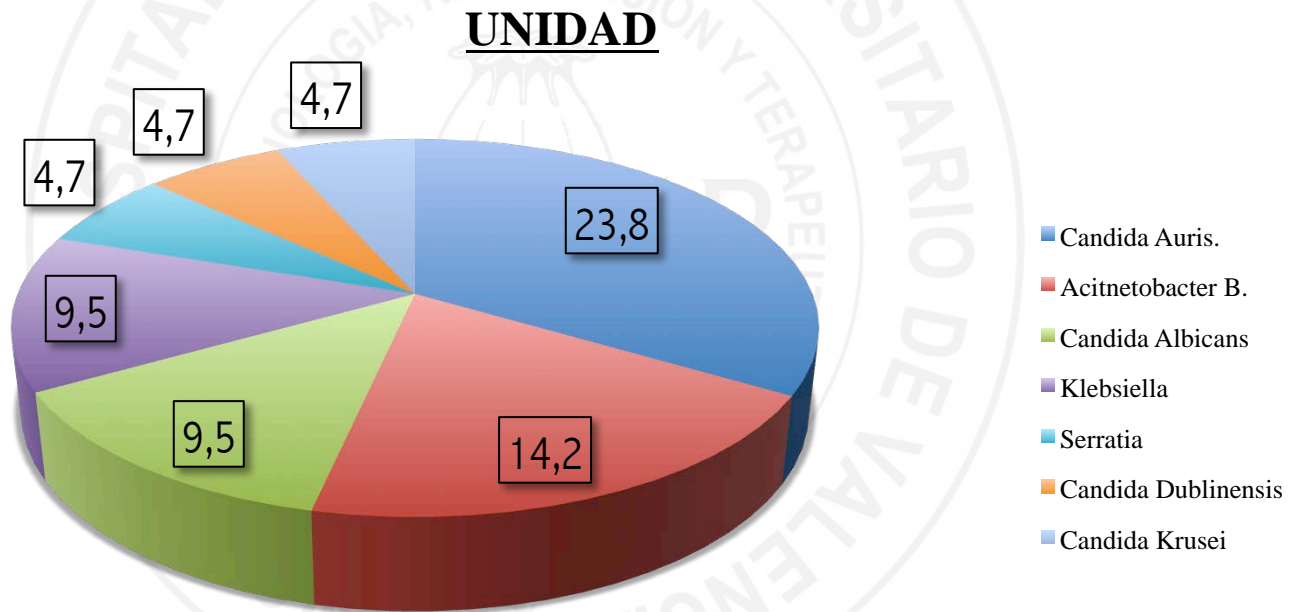
- **CANDIDA ALBICANS**

- **MORTALIDAD → 44%.**



# EPIDEMIOLOGÍA

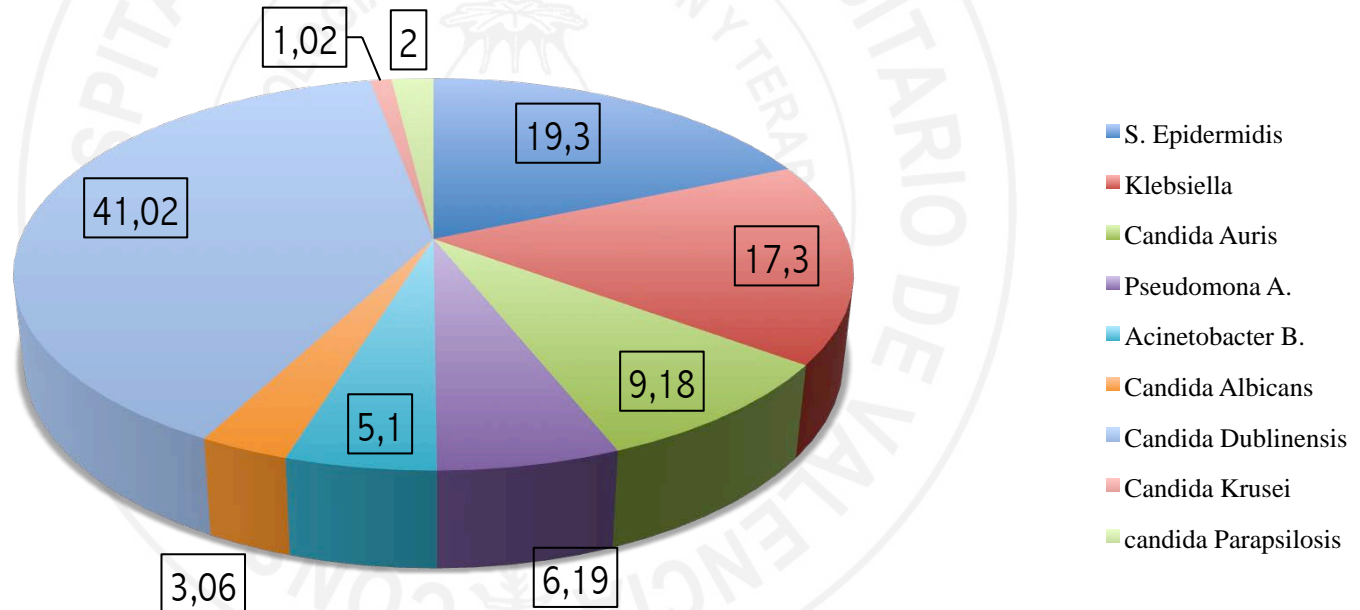
## Bacteriemias primarias y Secundarias a catéter ENVIN 2018



# EPIDEMIOLOGÍA

## Bacteriemias primarias y Secundarias a catéter ENVIN 2018

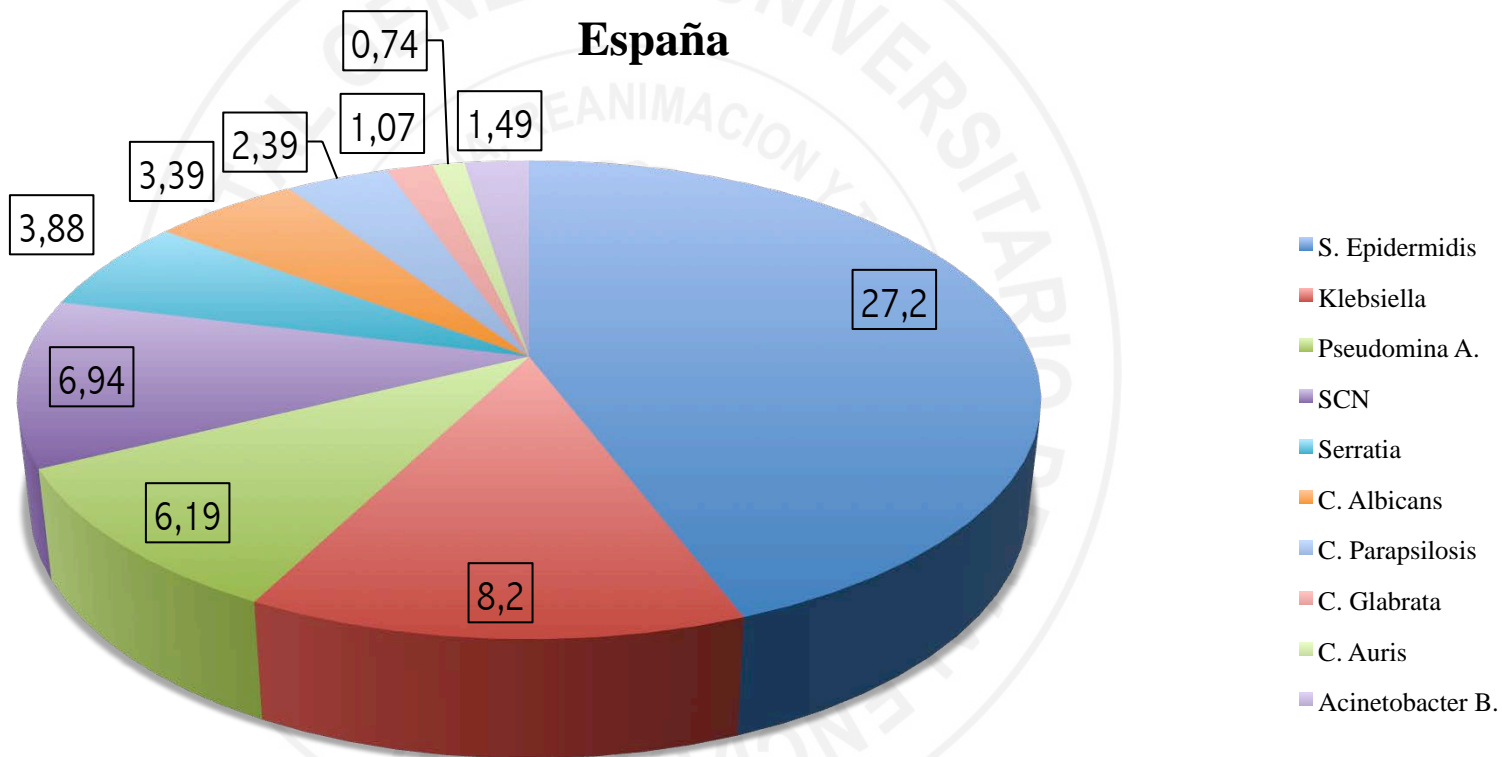
### COMUNIDAD VALENCIANA



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 21 de Octubre de 2019

# EPIDEMIOLOGÍA

## Bacteriemias primarias y Secundarias a catéter ENVIN 2018





# EPIDEMIOLOGÍA: Especies Candida

## DISTRIBUCIÓN MUY VARIABLE

### Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry

David L. Horn,<sup>1</sup> Dionissios Neofytos,<sup>1,2</sup> Elias J. Anaissie,<sup>3</sup> Jay A. Fishman,<sup>4</sup> William J. Steinbach,<sup>5</sup> Ali J. Olyaei,<sup>6</sup>  
Kieren A. Marr,<sup>2</sup> Michael A. Pfaller,<sup>7</sup> Chi-Hsing Chang,<sup>8</sup> and Karen M. Webster<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania; <sup>2</sup>Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; <sup>3</sup>University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock; <sup>4</sup>Massachusetts General Hospital, Boston; <sup>5</sup>Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; <sup>6</sup>Oregon Health Sciences University, Portland; <sup>7</sup>University of Iowa Health Care, Iowa City; and <sup>8</sup>Info-Spectrum, Markham, and <sup>9</sup>EBM Consulting, Mississauga, Ontario, Canada

- 46 % **C. ALBICANS**
- 54 % Candida spp **NO Albicans**
  - C. Glabrata 26 %
  - C. Parapsilosis 16 %
  - C. Tropicalis 8%
  - C. Krusei 3 %

# EPIDEMIOLOGÍA: Especies Candida

## ENVIN 2018

### INFECCIONES ADQUIRIDAS INTRAUCI

MICROORGANISMO	TOTAL	
	n	%
<i>Candida albicans</i>	76	6,10
<i>Candida glabrata</i>	16	1,28
<i>Candida parapsilosis</i>	12	0,96
<i>Candida spp</i>	8	0,64
<i>Candida tropicalis</i>	8	0,64
<i>Candida auris</i>	8	0,64
<i>Aspergillus fumigatus</i>	7	0,56
<i>Candida krusei</i>	7	0,56
Otros	4	0,32
<b>TOTAL</b>	<b>146</b>	

# EPIDEMIOLOGÍA: Especies Candida

**ENVIN 2018**

INFECCIONES URINARIAS (SV)

MICROORGANISMO	TOTAL	
	n	%
<i>Candida albicans</i>	59	12,11
<i>Candida glabrata</i>	16	3,29
<i>Candida tropicalis</i>	6	1,23
<i>Candida spp</i>	5	1,03
<i>Candida krusei</i>	5	1,03
<i>Candida parapsilosis</i>	3	0,62
<i>Candida auris</i>	2	0,41
<i>Candida dubliniensis</i>	1	0,21
<b>TOTAL</b>	<b>97</b>	

# EPIDEMIOLOGÍA: Especies Candida

## ENVIN 2018

### BACTERIEMIAS DE ORIGEN DESCONOCIDO Y ASOCIADAS A CATÉTER

MICROORGANISMO	TOTAL		origen desconocido		Catéter	
	n	%	n	%	n	%
<i>Candida albicans</i>	14	3,99	2	3,03	12	4,21
<i>Candida parapsilosis</i>	8	2,28	1	1,52	7	2,46
<i>Candida auris</i>	6	1,71	0	0	6	2,11
<i>Candida spp</i>	3	0,85	1	1,52	2	0,70
Otro hongo	1	0,28	0	0	1	0,35
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,28	0	0	1	0,35
<i>Candida krusei</i>	1	0,28	0	0	1	0,35
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>		<b>4</b>		<b>30</b>	

# ESPECIES CANDIDA

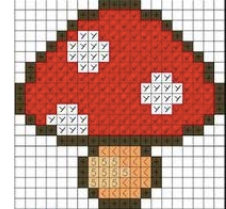
## CANDIDA ALBICANS



- La **INCIDENCIA DE RESISTENCIA** sigue siendo BAJA
  - \* **RESISTENCIA** a Fluconazol en INMUNODEPRIMIDOS (profiláctico)
- SUSCEPTIBLE a EQUINOCANDINAS y ANFOTERICINA B

# ESPECIES CANDIDA

## CANDIDA KRUSEI



Se asocia con **inmunodeficiencia severa**.

C. krusei es **INTRÍNSECAMENTE RESISTENTE AL FLUCONAZOL** debido a una isoenzima alterada del citocromo P450.

Susceptibilidad disminuida a la Anfotericina B

C. krusei SUELE SER RESISTENTE A LA FLUCITOSINA.

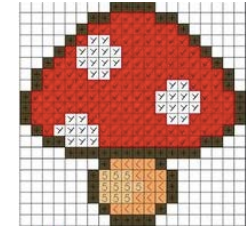
Formación médica continuada: Infección fúngica invasora

Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento<sup>☆</sup>

Carlos Cervera

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona - IDIBAPS, Barcelona, España

# ESPECIES CANDIDA



## CANDIDA KRUSEI

El **voriconazol** se une más eficazmente a la isoenzima del citocromo P450 que el fluconazol, → **TASAS MÁS ALTAS DE SUSCEPTIBILIDAD.**

*Candida krusei*, a Multidrug-Resistant Opportunistic Fungal Pathogen:  
Geographic and Temporal Trends from the ARTEMIS DISK  
Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005<sup>7</sup>

M. A. Pfaller,<sup>1\*</sup> D. J. Diekema,<sup>1,2</sup> D. L. Gibbs,<sup>3</sup> V. A. Newell,<sup>3</sup> E. Nagy,<sup>4</sup> S. Dobiasova,<sup>5</sup> M. Rinaldi,<sup>6</sup>  
R. Barton,<sup>7</sup> A. Veselov,<sup>8</sup> and the Global Antifungal Surveillance Group

## RESISTENCIAS A VORICONAZOL

7,4 % (poco frecuente en los de  
América del Norte y Europa)

Susceptibles a las  
EQUINOCANDINAS

# ESPECIES CANDIDA

## CANDIDA GLABRATA



CANDIDIASIS INTRABDOMINAL (2ª ++ AISLADA)

EDAD AVANZADA + CÁNCER + EXPOSICIÓN PREVIA A AZOL Y EQUINOCANDINAS.

**RESISTENTE A LOS AZOLES.**

ANFOTERICINA B a dosis + altas 5mg/kg

**RESISTENCIA A EQUINOCANDINAS** .....

EXPOSICIÓN PREVIA



MUTACIÓN GEN FKS

Increasing Echinocandin Resistance in *Candida glabrata*: Clinical Failure Correlates With Presence of *FKS* Mutations and Elevated Minimum Inhibitory Concentrations

Barbara D. Alexander,<sup>1</sup> Melissa D. Johnson,<sup>1</sup> Christopher D. Pfeiffer,<sup>1,a</sup> Cristina Jiménez-Ortigosa,<sup>2</sup> Jelena Catania,<sup>1</sup> Rachel Booker,<sup>2</sup> Mariana Castanheira,<sup>4</sup> Shawn A. Messer,<sup>4</sup> David S. Perlin,<sup>3</sup> and Michael A. Pfaller<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Duke University, Durham, and <sup>2</sup>Campbell University College of Pharmacy and Health Sciences, Buies Creek, North Carolina; <sup>3</sup>Public Health Research Institute, New Jersey Medical School-UMDNJ, Newark; and <sup>4</sup>JMI Laboratories, North Liberty, Iowa

Rate of *FKS* mutations among consecutive *Candida* isolates causing bloodstream infection

Ryan K. Shields<sup>1,2</sup>, M. Hong Nguyen<sup>1,2\*</sup>, Ellen G. Press<sup>1</sup>, Richard Cumbie<sup>3</sup>, Eileen

Driscoll<sup>3</sup>, A. William Pasculle<sup>3</sup>, Cornelius J. Clancy<sup>1,2,4</sup>



# ESPECIES CANDIDA

## CANDIDA PARAPSILOSIS

MANOS → CVC → INFECCIONES NOSOCOMIALES

SUSCEPTIBLE A LA MAYORÍA DE LOS ANTIFÚNGICOS

CIM MAS ALTAS PARA EQUINOCANDINAS

Initial Use of Echinocandins Does Not Negatively Influence Outcome in *Candida parapsilosis* Bloodstream Infection: A Propensity Score Analysis

Mario Fernández-Ruiz,<sup>1</sup> José María Aguado,<sup>1</sup> Benito Almirante,<sup>2,3</sup> David Lora-Pablos,<sup>4,5</sup> Belén Padilla,<sup>6</sup> Mireia Puig-Asensio,<sup>2,3</sup> Miguel Montejo,<sup>7</sup> Julio García-Rodríguez,<sup>8</sup> Javier Pemán,<sup>9</sup> Maite Ruiz Pérez de Pipaón,<sup>10</sup> and Manuel Cuenca-Estrella<sup>11</sup>; for the CANDIPOP Project, GEIH-GEMICOMED (SEIMC), and REIPI<sup>8</sup>



# ESPECIES CANDIDA



## CANDIDA TROPICALIS

SUSCEPTIBLE A AZOLES, EQUINOCANDINAS Y AMFOTERICINA B

NEOPLASIAS MALIGNAS HEMATOLOGÍCAS → RESISTENCIA A CASPOFUNGINA



**RESISTENCIA** A FLUCONAZOL < 3%

Antifungal Susceptibility Profiles of Bloodstream Yeast Isolates by Sensititre YeastOne: a  
Nine-Year Experience at a Large Italian Teaching Hospital

# ESPECIES CANDIDA

## CANDIDA DUBLINIENSIS



FENOTÍPICAMENTE SIMILAR A C. Albicans

\*IMPORTANCIA en 1990: candidiasis orofaríngea resistente a fluconazol en pacientes con SIDA

SUSCEPTIBLES A LOS AZOLES, A LAS EQUINOCANDINAS Y A LA ANFOTERICINA B

# ESPECIES CANDIDA

## CANDIDA AURIS



**RESISTENTE A FLUCONAZOL**

RESISTENTE A VORICONAZOL 3-75%

RESISTENCIA A ANFOTERICINA B 13-35%

SUSCEPTIBLE A EQUINOCANDINAS → CIM ALTAS

POSACONAZOL, EL ITRACONAZOL, ISAVUCONAZOL → **MEJOR ACTIVIDAD**

## Spectrum of activity of available systemic antifungal agents

		Polyenes	FC	Triazoles					Echinocandins		
		AMB <sup>a</sup>	5FC <sup>a</sup>	FLU <sup>a</sup>	ITR	VOR <sup>a</sup>	POS	ISA	CAS	MICA	ANI
Y	<i>Candida albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Y	<i>Candida glabrata</i>	++	++	+	+	++	++	++	+	+	+
Y	<i>Candida parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Y	<i>Candida tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Y	<i>Candida krusei</i>	++	+	-	+	++	++	++	++	++	++
Y	<i>Candida lusitanae</i>	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Y	<i>Cryptococcus neoformans</i>	++	++	++	++	++	++	++	-	-	-
M	<i>Aspergillus fumigatus</i>	++	++	-	+	++	++	++	+	+	+
M	<i>Mucorales</i>	++	-	-	-	-	++	++	-	-	-
M	<i>Fusarium spp</i>	+	-	-	+	++	++	++	-	-	-
M	<i>Scedosporium</i>	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
D	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	-	+	++	++	++	++	-	-	-
D	<i>Coccidioides immitis</i>	++	-	++	++	++	++	++	-	-	-
D	<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	-	+	++	++	++	++	-	-	-

<sup>a</sup> Good penetration in central nervous system and eye

5FC, flucytosine; AMB, amphotericin B; ANI, anidulafungin; CAS, caspofungin; FLU, fluconazole; ISA, isavuconazole; ITR, itraconazole; MICA, micafungin; POS, posaconazole; VOR, voriconazole; D, dimorphic fungus; M, mould; Y, yeast; green background, potent antifungal activity; orange background, increasing fungal resistance; red background, definitive fungal resistance; CNS, central nervous system.

Table incorporating the present European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/Infectious Diseases Society of America guidelines, modified after Nett JE, Andes DR. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect Dis Clin N Am* 2016;30:51–83.

*Management of invasive candidiasis and candidaemia in critically ill adults: expert opinion of the European Society of Anaesthesia Intensive Care Scientific Subcommittee*

*R-A. O'Leary a, S. Einav b, M. Leone c, K. Mad'ach d, C. Martin c, I. Martin-Loeches a, \**

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 21 de Octubre de 2019**

# FACTORES DE RIESGO

- Edades EXTREMAS
- Traumatismos o Quemaduras
- CVC
- NPT
- ATB de Amplio Espectro
- APACHE alto
- Insuficiencia Renal Aguda (HEMODIÁLISIS)
- CIRUGÍA ABDOMINAL
- Perforaciones del tracto gastrointestinal y fugas anastomóticas.
- INMUNOSUPRESIÓN (++ neoplasias hematológicas)

# FACTORES DE RIESGO

EXPOSICIÓN PREVIA A FLUCONAZOL → ESPECIES NO ALBICANS

Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-*albicans Candida* spp.

E. Geoffrey Playford, MBBS, MMed, FRACP, FRCPA; Deborah Marriott, MBBS, FRACP, FRCPA; Quoc Nguyen, BMedSci, MHA; Sharon Chen, PhD, FRACP, FRCPA; David Ellis, PhD; Monica Slavin, MD, FRACP; Tania C. Sorrell, MD, FRACP

EXPOSICIÓN + CVC  
Variables significativas  
INDEPENDIENTES

Factors Associated with Candidemia Caused by Non-*albicans Candida* Species Versus *Candida albicans* in the Intensive Care Unit

Jennifer K. Chow,<sup>1</sup> Yoav Golan,<sup>1</sup> Robin Ruthazer,<sup>2</sup> Adolf W. Karchmer,<sup>3</sup> Yehuda Carmeli,<sup>3</sup> Deborah Lichtenberg,<sup>1</sup> Varun Chawla,<sup>3</sup> Janet Young,<sup>1</sup> and Susan Hadley<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases and <sup>2</sup>Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Biostatistics Research Center, Tufts–New England Medical Center, Tufts University School of Medicine, and <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

# FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

**A. SHOCK SÉPTICO X 3 A LOS 30 DIAS**

**B. SI IRC → A x 2**

**C. RETRASO EN EL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO**

**Independent risk factors for mortality in critically ill patients with candidemia on Italian Internal Medicine Wards**

Francesco Sbrana<sup>1</sup> · Emanuela Sozio<sup>2</sup> · Matteo Bassetti<sup>3</sup> · Andrea Ripoli<sup>1</sup> · Filippo Pieralli<sup>4</sup> · Anna Maria Azzini<sup>5</sup> ·  
Alessandro Morettini<sup>6</sup> · Carlo Nozzoli<sup>6</sup> · Maria Merelli<sup>3</sup> · Sebastiano Rizzardo<sup>5</sup> · Giacomo Bertolino<sup>7</sup> ·  
Davide Carrara<sup>8</sup> · Claudio Scarparo<sup>3</sup> · Ercole Concia<sup>5</sup> · Francesco Menichetti<sup>9</sup> · Carlo Tascini<sup>10</sup>

**Table 2** Multivariate logistic regression analysis for 30-day mortality in patients with candidemia

Variable	OR	95% CI	P
Diabetes mellitus	–	–	–
Chronic kidney failure	2.296	1.07 – 5.12	0.036
Admission to intensive care unit	–	–	–
Low-dose steroid therapy	0.461	0.25 – 0.83	0.011
Septic shock	2.919	1.62 – 5.35	< 0.001

OR odds ratio, CI confidence interval



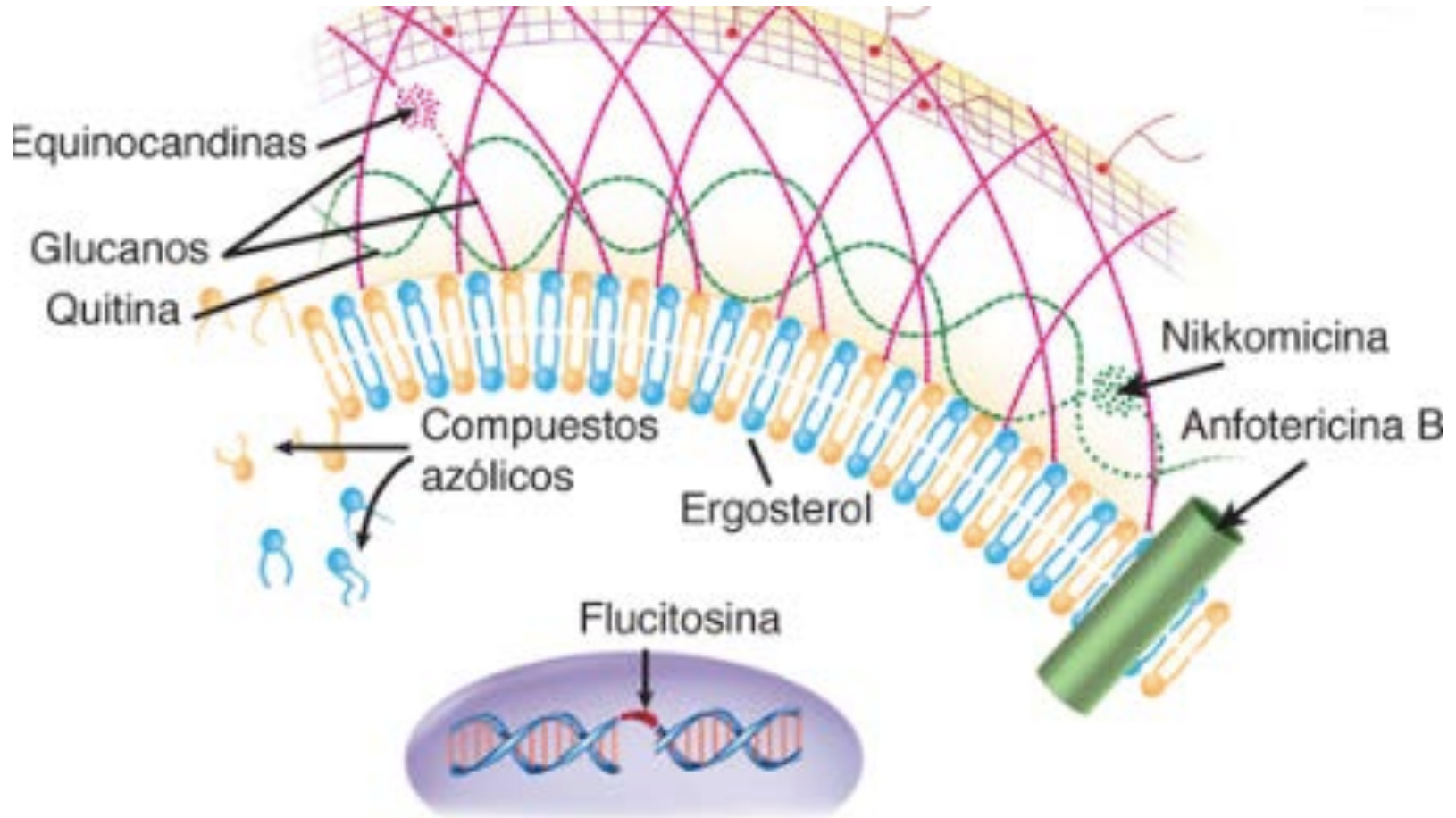
# DIAGNÓSTICO

Table II  
Most relevant diagnostic tests for invasive candidiasis (IC)

Diagnostic test	Advantages	Limitations
<b>Culture</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Gold standard</b></li> <li>– Required for antifungal susceptibility testing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Results take time</li> <li>– Some infecting organisms do not grow on cultures</li> <li>– Insensitive, may identify only approximately 50% of all patients with IC [61]</li> </ul>
<b>Histology</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Gold standard</b></li> <li>– Broad categories of potential pathogens can be differentiated</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Invasive procedure</li> <li>– Sensitivity depends on proper sample collection</li> <li>– It has limited specificity to identify genus and species level</li> </ul>
<b>Antigen detection:</b> BDG assay (serum)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Serial surveillance of at-risk patients may help early identification of IC and start pre-emptive therapy (except for haematological malignancy patients in whom false-positive results are common [62])</li> <li>– May be used for monitoring response to therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Non-specific, panfungal screening test. BDG is a cell-wall constituent of <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Pneumocystis jirovecii</i> and several other fungi</li> <li>– Repeated positive results are required – the utility of a single test result for diagnosis is very limited</li> <li>– False-positive tests are common in the case of certain haemodialysis membranes, IVIG, surgical gauze products, possible in presence of beta-lactam antibiotics [62]</li> <li>– False-negative results can be caused by haemolysis, high cut-off values (80 vs 350 vs 800 pg/mL) [29]</li> </ul>
<b>Antibody detection:</b> CAGTA assay (serum)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Helps to identify previous exposures and at-risk patients, may indicate antifungal prophylaxis prior to immunosuppressive therapy</li> <li>– Not affected by candida colonization or antifungal treatment [30]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Does not differentiate between previous and active disease</li> <li>– Sensitivity of an antibody test is limited for immunocompromised patients, who often cannot produce antibodies against <i>Candida</i> spp.</li> </ul>
<b>Nucleic acid detection</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rapid results</li> <li>– Sensitivity and specificity can be high with certain specimens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lack of standardized methodologies</li> <li>– It cannot differentiate between infection, colonization or contamination</li> <li>– Contamination can be a frequent problem</li> <li>– Most assays require special equipment and expertise</li> <li>– Can be expensive</li> </ul>

BDG, (1,3)- $\beta$ -D-glucan; CAGTA, *Candida albicans* germ tube antibody; IVIG, intravenous immunoglobulin.

# OPCIONES TERAPÉUTICAS: Antimicóticos



Fuente: Kenneth J. Ryan, C. George Ray: *Sherris. Microbiología médica*, 6e:

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 21 de Octubre de 2019

FÁRMACO	LUGAR DE ACCIÓN	VENTAJAS	INCONVENIENTES	DOSIS
<b>ANFOTERICINA B</b>	Síntesis pared celular ERGOSTEROL (poros)	Seguro en IH Infecciones SNC	Nefrotoxicidad No en ITU (escasa excreción renal)	3-5 mg/kg/d
<b>FLUCONAZOL</b>		Disponibilidad oral 90% Penetración en LCR y Vítreo Eliminación renal (disminuir si ClCr <50%)	Pobre actividad frente a C. GLABRATA  NULA actividad frente a C. KRUSEI	D. CARGA: 12 mg/kg/d  MTO: 6 mg/kg/d
<b>ITRACONAZOL</b>	<b>INHIBEN ENZIMAS P450</b>	SOLO VO para CANDIDIASIS INVASIVA		
<b>VORICONAZOL</b>		Buena Disponibilida Oral Penetración LCR y Vítreo Útil en C. KRUSEI	No se acumula en orina (no usar en C. Urinaria) Aumenta CICLODEXTRINA NO IV si ClCr <50% <b>**</b>  Muchas interacciones	D. CARGA: 6 mg/kg/12h  MTO: 3-4 mg/kg/12h
<b>ISAVUCONAZOL</b>		***	***	D. CARGA: 200 mg/8h (primeras 24h)  MTO: 200 mg/24h

*\*Administration of Voriconazol in Patients With Renal Dysfunction*

*\*Safety and Tolerability of Voriconazol in Patients with Baseline Renal Insufficiency and Candidemia*

FÁRMACO	LUGAR DE ACCIÓN	VENTAJAS	INCONVENIENTES	DOSIS
<b>ANIDULAFUNGINA</b>		AUMENTA LA SUPERVIVENCIA COMO TERAPIA INICIAL EN NO Neutropénicos No ajuste de dosis en IR o Diálisis	NO ALCANZA OJO, SNC NI ORINA  ¡OJO SI C. PARAPSILOSIS!	D. CARGA: 200 mg//d  MTO: 100 mg//d
<b>CASPOFUNGINA</b>	<b>INHIBEN B1,3D-GLUCANO de la pared celular</b>		AJUSTE DE DOSIS EN IH	D. CARGA: 70 mg/d  MTO: 50 mg/d
<b>MICAFUNGINA</b>				100 mg/d (No DOSIS CARGA)
<b>FLUCITOSINA</b>			<b>NO ÚTIL EN C. KRUSEI</b>  SOLO VO  AJUSTAR EN IR (Excreción urinaria)	
<b>*Uso mas común:</b> +ANF B en infecciones refracarias Endocarditis, meningitis o encefalitis; ocasionalmente en CI por Glabrata resistente a Fluconazol	<b>BLOQUEA LA SÍNTESIS DE ARN/ADN</b>	ABSORCIÓN ORAL		25 mg/kg 4 veces al dia

General review/Revue générale

## Isavuconazole: A new broad-spectrum azole. Part 2: pharmacokinetics and clinical activity

M.-P. Ledoux <sup>a</sup>, J. Denis <sup>b</sup>, Y. Nivoix <sup>c</sup>, R. Herbrecht <sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of oncology and hematology, university hospital of Strasbourg, university of Strasbourg, 67098 Strasbourg, France

<sup>b</sup> Service de parasitologie-mycologie, plateau technique de microbiologie, FMTS, université de Strasbourg, hôpitaux universitaires, 67200 Strasbourg, France

<sup>c</sup> Pharmacy, university hospital of Strasbourg, 67200 Strasbourg, France

<sup>d</sup> Inserm, UMR-S1113/IRFAC, université de Strasbourg, 3, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

- ✓ APROBADO para **ASPERGILOSIS INVASIVA**
- ✓ Buenos resultados como profilaxis y como Tratamiento de Infecciones fúngicas invasivas en animales
- ✓ Biodisponibilidad oral 98% ( DOSIS VO= DOSIS IV)
- ✓ **ALTA UNIÓN A PP** (Albúmina)
- ✓ Metabolismo Hepático (Citocromo P450 y UGT) → No necesario ajuste en Child-Pugh A y B
- ⚠ Inhibidor CYP3A4/5 ( ↑ BZD, Inmunosupresores...)
- ✓ **NO** Necesario **ajustes a Función Renal**
- ✓ Perfil de Seguridad Favorable (síntomas GI y Hepatobiliares; acorta QT s/dosis)

# TRATAMIENTO

**ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients**

*Clinical Infectious Diseases*

**IDSA GUIDELINE**



**Clinical Practice Guideline for the Management of  
Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases  
Society of America**

# COLONIZACIÓN... ¿TRATAMOS?



Cándida Score	
Variable	Puntos
Colonización multifocal	1
Cirugía	1
Nutrición parenteral	1
Sepsis grave	2

SÓLO si ... PORTADORES + CLÍNICA + CANDIDA SCORE > 2,5

## VI. Should Prophylaxis Be Used to Prevent Invasive Candidiasis in the ICU Setting?

### Recommendations

34. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, could be used in high-risk patients in adult ICUs with a high rate (>5%) of invasive candidiasis (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).
35. An alternative is to give an echinocandin (caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; anidulafungin: 200-mg

loading dose and then 100 mg daily; or micafungin: 100 mg daily) (*weak recommendation; low-quality evidence*).

36. Daily bathing of ICU patients with chlorhexidine, which has been shown to decrease the incidence of bloodstream infections including candidemia, could be considered (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).

# MEDIDAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO

1. AISLAMIENTO Y DECOLONIZACIÓN (Especies RR a Fluconazol; **C. AURIS**)
2. RETIRAR CVC
3. EXAMEN OFTALMOLÓGICO (en 1ª semana tras el diagnóstico)
4. ECOCARDIO...?

ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

The diagnostic procedures to detect organ involvement comprise transoesophageal echocardiography, fundoscopy and search for a thrombus. A recent observational study found infectious endocarditis in 8.3% of patients with candidaemia; the majority of these patients had no well-established risk factors, that is, vascular prosthesis or persistent candidaemia [83].

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America





# ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO EMPÍRICO RECOMENDADO?

29. Preferred empiric therapy for suspected candidiasis in nonneutropenic patients in the ICU is an echinocandin (caspofungin: loading dose of 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose of 200 mg, then 100 mg daily) (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
30. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, is an acceptable alternative for patients who have had no recent azole exposure and are not colonized with azole-resistant *Candida* species (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
31. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, is an alternative if there is intolerance to other antifungal agents (*strong recommendation; low-quality evidence*).

## **EQUINOCANDINA**

- **Anidulafungina**

DC 200 mg → DM 100mg/d

- **Micafungina:** 100 mg/d

- **Caspofungina:**

DC: 70 mg → 50 mg/d

# TRATAMIENTO CANDIDEMIA EN **NO** NEUTROPÉNICOS

1

**EQUINOCANDINA** : Anidulafungina Ó Micafungina Ó Caspofungina

**FLUCONAZOL** → PACIENTES **NO CRÍTICOS** + **No Auris, Krusei ni Glabrata**  
Dosis de carga de 12 mg / kg, luego 6 mg / kg por día

**ANFOTERICINA B** (3-5 mg/kg/d)

- Intolerancia a otros antimicóticos
- Terapia combinada (+CANDINA) si CI persistente

**ISAVUCONAZOL** : Candidemias refractarias (+CANDINA) **AURIS**

**VORICONAZOL** → Terapia oral reductora en alguna candidemia por Krusei

# ¿ DURANTE CUÁNTO TIEMPO ?

## HEMOCULTIVOS C/24-48h

HC -



Tratamiento 2 SEMANAS

11. Follow-up blood cultures should be performed every day or every other day to establish the time point at which candidemia has been cleared (*strong recommendation; low-quality evidence*).
12. Recommended duration of therapy for candidemia without obvious metastatic complications is for 2 weeks after documented clearance of *Candida* species from the bloodstream and resolution of symptoms attributable to candidemia (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

# y... ¿EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO?



EN **NO** NEUTROPÉNICOS

PERO....

1. **FLUCONAZOL** 6mg/kg/d o **VORICONAZOL** durante Neutropenia persistente...  
si ESTABLES y especie SUSCEPTIBLE
2. Duración 2 SEMANAS (HC-) si....  
NEUTROPENIA Y SÍNTOMAS RESUELTOS
3. PENSAR EN OTRAS FUENTES (TG-I)

# ¿CANDIDIASIS INTRABDOMINAL?

3.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with secondary peritonitis of the lower gastrointestinal tract acquired in the community.

**Rationale:** There is insufficient evidence in the literature that endorses the routine use of an empirical antifungal therapy, even in high risk patients and those with secondary peritonitis acquired in the community<sup>2,6,8-11</sup>.

Only 6 of the total 23 panel specialists consulted (26%) considered important the initiation of an empirical antifungal

EPICO 2.0 PROJECT. Development of educational therapeutic recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in critically ill adult patients in special situations

# ¿CANDIDIASIS INTRABDOMINAL?

6.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with secondary peritonitis of the upper gastrointestinal tract acquired in the community.

**Rationale:** No evidence exists in the literature that clearly supports the use of an empirical antifungal therapy in this situation<sup>15</sup>.

The majority of the panel members (60.9%) coincided in highlighting the importance of initiating an empirical antifungal therapy in patients with secondary peritonitis of the upper gastrointestinal tract acquired in the community. Specifically, and using a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance. 14 specialists granted 7 or more

EPICO 2.0 PROJECT. Development of educational therapeutic recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in critically ill adult patients in special situations

# ¿CANDIDIASIS INTRABDOMINAL?

4.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with secondary nosocomial peritonitis with risk factors of isolation of *Candida* spp. (colonization).

**Rationale:** Evidence suggests that patients with nosocomial *Candida* peritonitis have greater mortality than patients with community-acquired *Candida* peritonitis<sup>2,6,8,11</sup>.

The vast majority (91.2%) of the panel members considered important the initiation of an empirical therapy in patients with secondary nosocomial peritonitis and risk factors of *Candida* spp. colonization. Specifically, and using a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 21 specialists granted 7 or more points to this statement, achieving an average of 8.91 points (DT: 1.50). A high

EPICO 2.0 PROJECT. Development of educational therapeutic recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in critically ill adult patients in special situations

# CANDIDIASIS INTRABDOMINAL

## VIII. What Is the Treatment for Intra-abdominal Candidiasis?

### *Recommendations*

54. Empiric antifungal therapy should be considered for patients with clinical evidence of intra-abdominal infection and significant risk factors for candidiasis, including recent abdominal surgery, anastomotic leaks, or necrotizing pancreatitis (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
55. Treatment of intra-abdominal candidiasis should include source control, with appropriate drainage and/or debridement (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
56. The choice of antifungal therapy is the same as for the treatment of candidemia or empiric therapy for nonneutropenic patients in the ICU (See sections I and V) (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
57. The duration of therapy should be determined by adequacy of source control and clinical response (*strong recommendation; low-quality evidence*).



# El aislamiento en Tracto Respiratorio.. ¿REQUIERE TRATAMIENTO?

## IX. Does the Isolation of *Candida* Species From the Respiratory Tract Require Antifungal Therapy?

### *Recommendation*

58. Growth of *Candida* from respiratory secretions usually indicates **colonization** and rarely requires treatment with antifungal therapy (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

# ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE LA CANDIDURIA ASINTOMÁTICA?

## XIV. What Is the Treatment for Urinary Tract Infections Due to *Candida* Species?

What Is the Treatment for Asymptomatic Candiduria?

### Recommendations

97. Elimination of predisposing factors, such as indwelling bladder catheters, is recommended whenever feasible (*strong recommendation; low-quality evidence*).

98. Treatment with antifungal agents is NOT recommended unless the patient belongs to a group at high risk for dissemination; high-risk patients include neutropenic patients, very low-birth-weight infants (<1500 g), and patients who will undergo urologic manipulation (*strong recommendation; low-quality evidence*).

- NEUTROPÉNICOS = Resto
- MANIPULACIÓN UROLÓGICA → Fluconazol 6 mg/kg/d varios días pre-/post-

# ¿Y SI HAY AFECTACIÓN OCULAR?

## CORIORRETINITIS SIN VITRITIS

○ **Fluconazol**, 800 mg (12 mg / kg),  
luego 400–800 mg (6–12 mg / kg)  
diariamente

ó

○ **Voriconazol**, 400 mg (6 mg / kg /12h)  
48h, luego, 300 mg (4 mg/kg/12h)

○ Si **resistentes**.. ANF-B +/- Flucitosina

○ Si **AFECTACIÓN MACULAR** → inyección  
intravitrea Amfotericina B o  
Voriconazol.

## CORIORRETINITIS CON VITRITIS



### VITRECTOMÍA

**DURACIÓN**: al menos **4 a 6 semanas**, y la duración final  
**depende de la resolución de las lesiones según lo determinado por los**  
**exámenes oftalmológicos repetidos**

# ¿DESESCALAMOS?

RESEARCH

Open Access



De-escalation of antifungal treatment in critically ill patients with suspected invasive *Candida* infection: incidence, associated factors, and safety

Karim Jaffal<sup>1</sup>, Julien Poissy<sup>1,2,3</sup>, Anahita Rouze<sup>1,2,3</sup>, Sébastien Preau<sup>1,2,3</sup>, Boualem Sendid<sup>2,3,4</sup>, Marjorie Cornu<sup>2,3,4</sup> and Saad Nseir<sup>1,2,3\*</sup>

**SEGURA**  
**MEJOR DURACIÓN TTO**  
**VMI → TASAS + BAJAS DE DISMINUCIÓN**

**EQUINOCANDINA**



5-7 días si ...

**FLUCONAZOL**

1. ESTABLES
2. SUSCEPTIBLES A FLUCONAZOL
3. HC REPETIDOS NEGATIVOS TRAS INICIO DE TTO

# CANDIDA AURIS



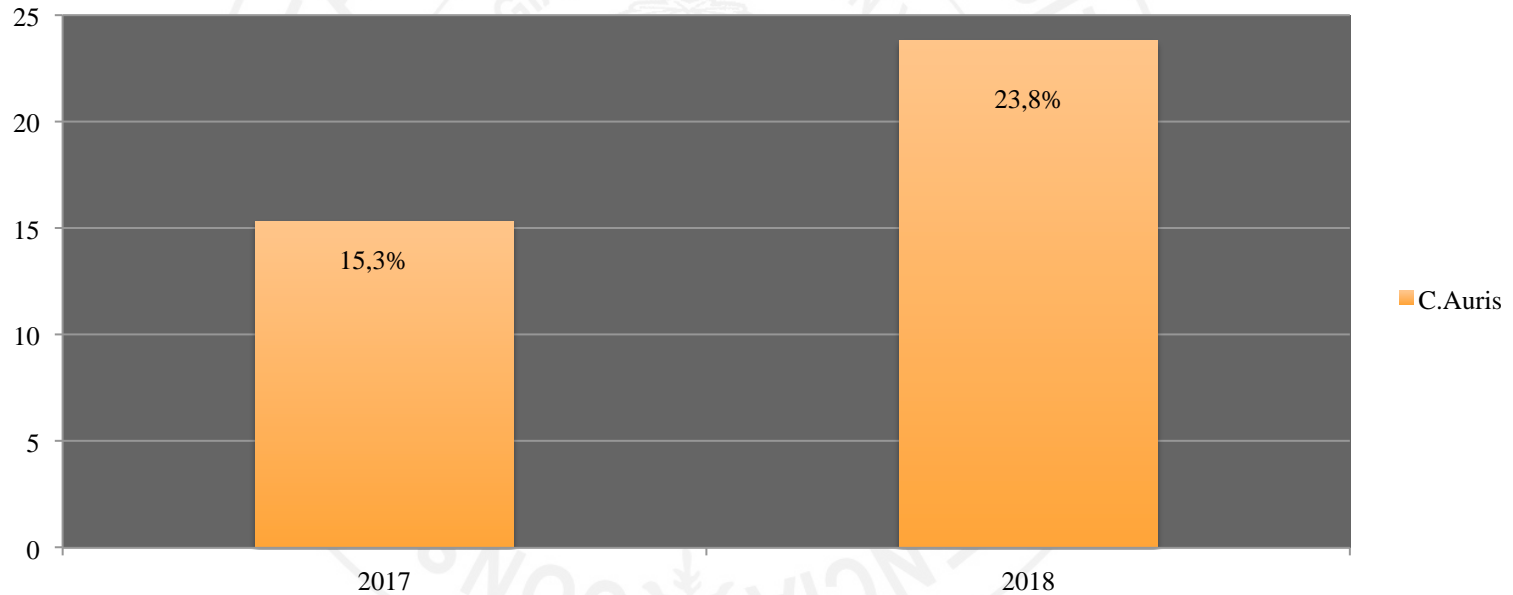
- Levadura **EMERGENTE RESISTENTE** a múltiples fármacos que puede causar infecciones invasivas y se asocia con una **ALTA MORTALIDAD**.
- Primera descripción K. Satoh en 2009 en la secreción del oído (JAPÓN)  
(*Auris=oreja en latín*)
- Varios casos de fungemia nosocomial en pacientes críticos de India, Corea del Sur, Sudáfrica, Kuwait, Venezuela y Reino Unido
- En España los primeros casos fueron en el H. La Fe en 2016

# CANDIDA AURIS



UCI- HGUV  
UCI- HGUV

Bacteriemias primarias y secundarias a cateter

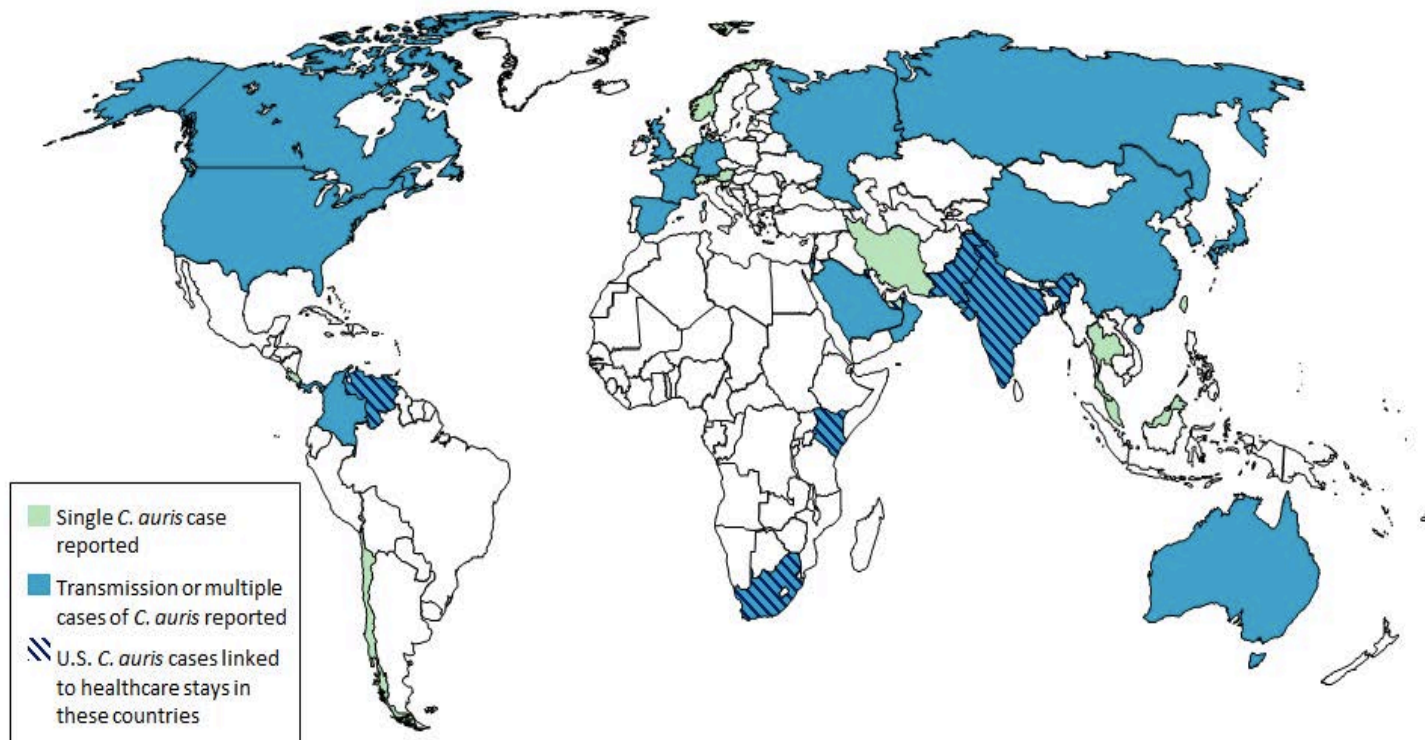


SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 21 de Octubre de 2019

# CANDIDA AURIS



Countries from which *Candida auris* cases have been reported, as of August 31, 2019

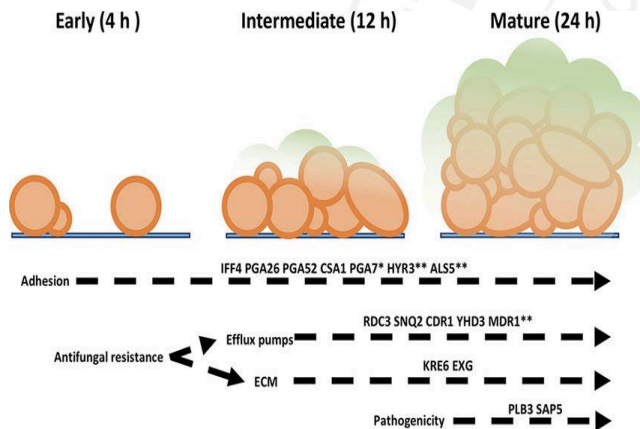


SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 21 de Octubre de 2019

# ¿POR QUÉ TANTA ALARMA?

## CAPACIDAD PERSISTIR EN SUPERFICIES Y ENTORNO HOSPITALARIO

### BIOPELÍCULAS



### CONTACTO DIRECTO



### RESISTENCIA A DESINFECTANTES

ÁCIDO ACÉTICO  
ALCOHOL ETÍLICO  
AMONIO CUATERNARIO

*\*Sobrevive hasta 14 d en superficies plásticas no porosas*



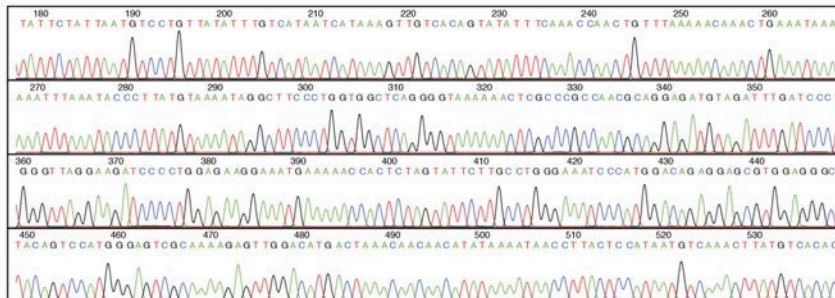


# ¿POR QUÉ TANTA ALARMA?

**DIFICULTAD PARA IDENTIFICARLA CON LAS TÉCNICAS HABITUALES DE LABORATORIO**

*(Candida famata, Candida haemulonii, Candida sake, Saccharomyces cerevisiae o Rhodotorula glutinis)*

## TÉCNICAS MOLECULARES (ITS)



Secuencias de ADN obtenidas de una máquina de secuenciación automática

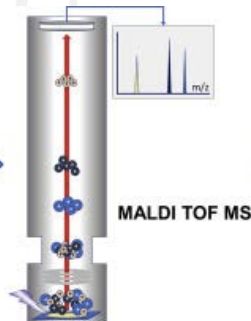
## ESPECTROFOTOMETRÍA DE MASAS (MALDI-TOF)



Bacteria Culture



Clinical Specimen



MALDI TOF MS



Antibiotic Susceptibility Testing

Microorganism Identification

Subtyping

# ¿POR QUÉ TANTA ALARMA?

## RESISTENCIA A ANTIFÚNGICOS



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology  
Reviews®

### *Candida auris*: a Review of the Literature

#### Sensibilidad a antifúngicos

- 93% resistentes a fluconazol.
- 54% resistentes a voriconazol.
- 35% resistentes a anfotericina B.
- 7% resistentes a equinocandinas.
- 41% MDR.
- 4% resistentes a todos los tipos de antifúngicos.

Lockhart, S., et al. *Clinical Infectious Dis*, 2016, Oct 20

NO SE CONOCEN LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA.. ¿MUTACIONES?



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 21 de Octubre de 2019**

# MEDIDAS

## **IMPORTANTE.... ESTRATEGIA DE DETECCIÓN**

- **Habitación Individual** (Si no es posible  $> 1$  m)
- **Medidas generales de prevención y control:**
  - Precauciones de contacto
  - Minimizar cantidad de personal que atiende al paciente
  - LAVADO DE MANOS
- **Política eficiente de eliminación de desechos**
- Limpieza instrumental con Peróxido de Hidrógeno o soluciones cloradas

# TRATAMIENTO

## COLONIZACIÓN....

- Los CDC no recomiendan tratamiento si no existe enfermedad

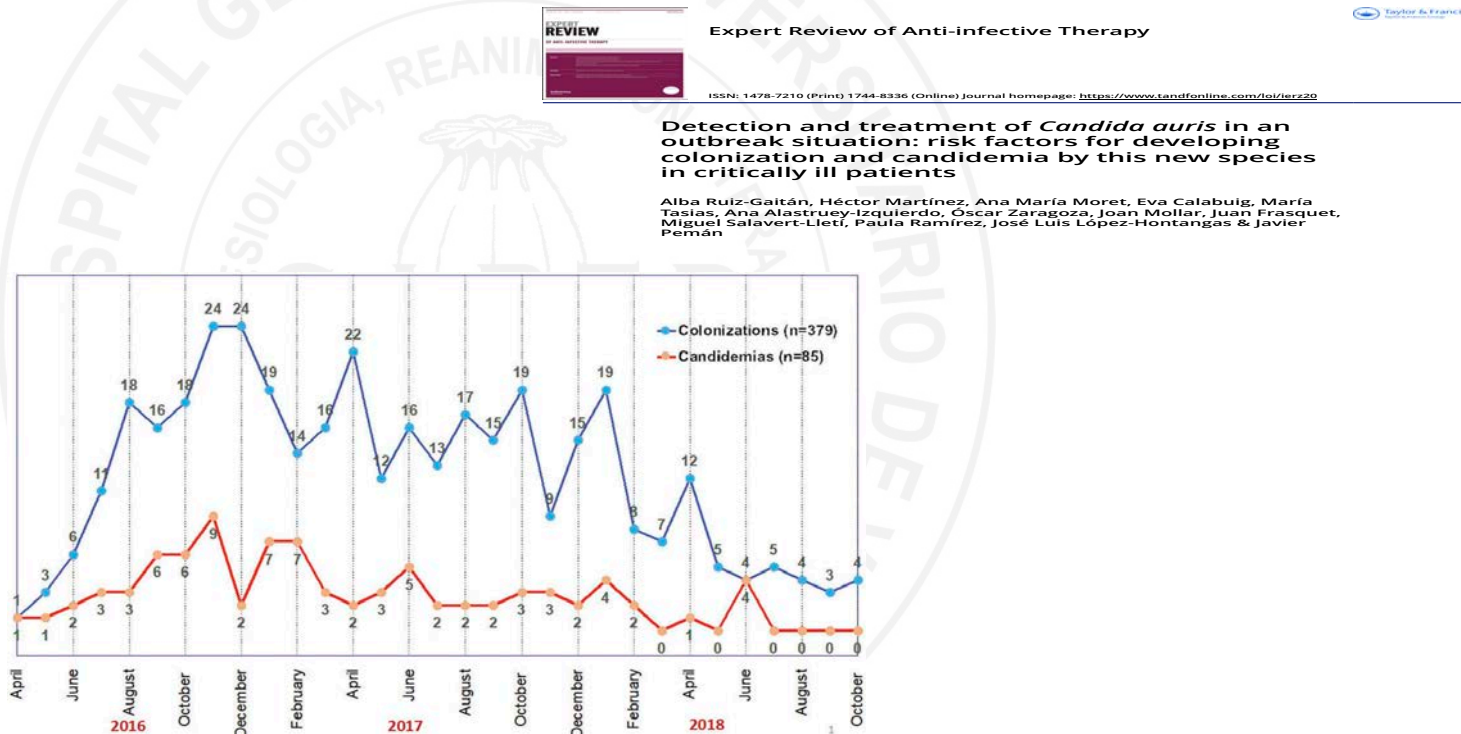


Figure 3. Time evolution of new colonized patients and candidemia episodes by *C. auris* in the first 30 months of the outbreak (total patients affected: 464). The arrows indicate key events in the implementation of control measures.

# AISLAMIENTO...¿HASTA CUANDO?

## **La información es limitada...**

Permanecen colonizados durante muchos meses

Reevaluaciones periódicas (por ejemplo, cada 3 meses)

## **Esperar 48 horas después de la administración del antiséptico tópico (clorhexidina) antes de realizar cualquier prueba para la colonización.**

Si muestra + → No repetir durante al menos otros 3 meses.

Si muestra - → Se necesita al menos una muestra más a la semana antes de suspender las medidas de contacto

## **ALTA según criterios clínicos y capacidad del área de destino de proporcionar la atención**

## **NO EN FUNCIÓN DE SI EXISTE O NO COLONIZACIÓN**

# TRATAMIENTO INFECCIÓN POR C.AURIS

 Centers for Disease Control and Prevention  
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™



Expert Review of Anti-infective Therapy



ISSN: 1478-7210 (Print) 1744-8336 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ier20>

Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: risk factors for developing colonization and candidemia by this new species in critically ill patients

Alba Ruiz-Gaitán, Héctor Martínez, Ana María Moret, Eva Calabuig, María Tásias, Ana Alastruey-Izquierdo, Óscar Zaragoza, Joan Mollar, Juan Frasquet, Miguel Salavert-Lletí, Paula Ramírez, José Luis López-Hontangas & Javier Pemán

<b>ANIDULAFUNGINA</b>	Dosis de carga: 200mg/24h Mto: 100 mg/24h
<b>CASPOFUNGINA</b>	Dosis de carga: 70 mg/24h Mto: 50 mg/24h
<b>MICAFUNGINA</b>	100 mg/24h

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 21 de Octubre de 2019

# TRATAMIENTO INFECCIÓN POR C.AURIS

La **mayoría susceptibles** pero... se han informado aislamientos resistentes a Equinocandinas

Seguimiento estrecho, cultivos, pruebas de susceptibilidad

Si **NO RESPUESTA O CANDIDEMIA** > 5 días → Anfotericina B Lip (5mg/kg/d)

**Micafungina + Voriconazol** → Buenos resultados (in Vitro)

Susceptible a Itraconazol, Posaconazol e Isavuconazol...?



# RECORDAR...

## HEMOCULTIVO POSITIVO...

- CAMBIAR VÍAS
- FO
- ECOCARDIO +/-

TRATAMIENTO EMPÍRICO -> **EQUINOCANDINA**

DETERMINAR **SUSCEPTIBILIDAD**

TRATAMIENTO **2 SEMANAS** TRAS HC NEGATIVO

**¡OJO! AURIS MULTIRRESISTENTE → AISLAMIENTO + EQUINOCANDINA**

A close-up photograph of two Amanita muscaria mushrooms. The mushrooms have bright red, convex caps covered in small white spots. Their stems are thick and white. They are growing in a grassy area with some fallen leaves. The background is a soft, out-of-focus green.

GRACIAS