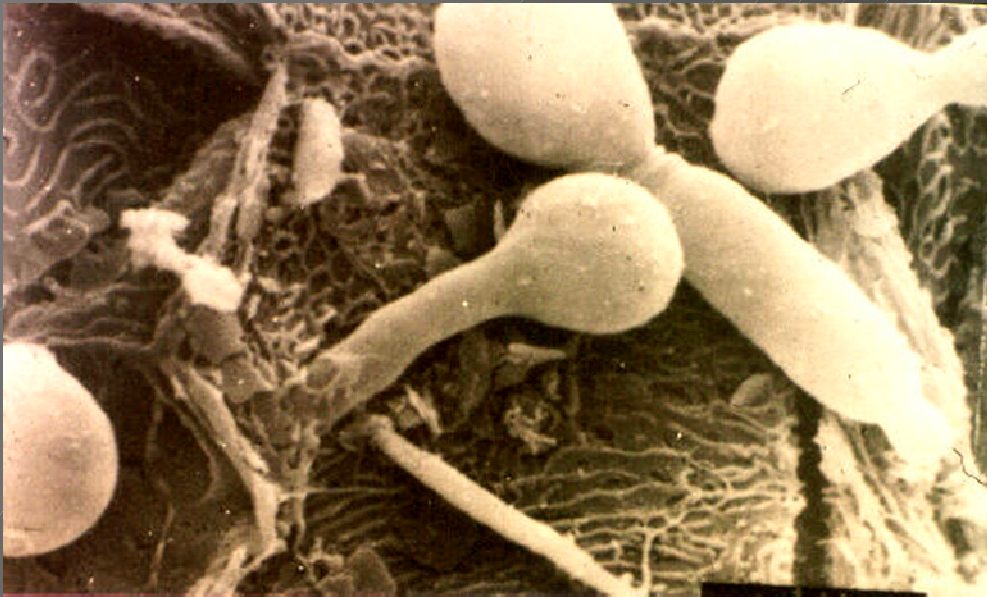


CANDIDIASIS DISEMINADA



Carlos Santiago Díaz.
Medicina Interna. Hospital La Inmaculada.
30/01/2014.

□□□□□□□□□□□□□□



- Género de levaduras de morfología ovalada, habitualmente unicelulares.
- Pueden adoptar formas filamentosas.
- Alta capacidad mutacional: Adaptación al medio.
- Existen más de 350 especies, siendo las principales patógenas:
 - C. albicans.
 - C. parapsilosis.
 - C. glabrata.
 - C. tropicalis.
 - C. krusei.

□□□□□□□□□□□□□□



- Distribución universal.
- Comensales.
- Crecen rápidamente en los cultivos.
- Monomórficas salvo Krusei y Parapsilosis.
- En su pared encontramos: Glucanos
Mananos, mananoproteínas, quitina.

□□□□□□□□□□□□□□



- Entre el 30 y el 50% de la población es portador.
- Forma parte de la flora vaginal en el 20% de las mujeres.
- Embarazadas, diabéticos, inmunodeprimidos están más colonizados.
- Constituyen la 4º causa de hemocultivos positivos en pacientes hospitalizados.
- Son el 80% de las infecciones fúngicas.
- Las formas invasoras están en aumento.
- 40% de mortalidad en la candidemia.

□□□□□□□□ □□ □□□□□□



● Población General: ● Pacientes de UCI:

- Situaciones de estrés o inmunosupresión.
- Diabéticos.
- Catéter de Hickman-Jacks.
- Antiácidos.
- Uso de SNG.
- Uso de antibióticos.
- Colonización previa por Candida.
- Neonatos o 3ª edad.

- Neoplasias hematológicas.
- Receptores de transplantes.
- Tratamiento con Qt (mucosa gástrica).
- Neutropenia.
- Corticoides.
- Ab de amplio espectro.

□□□□□□□□ □□ □□□□□□



● Para especies de Candida no albicans:

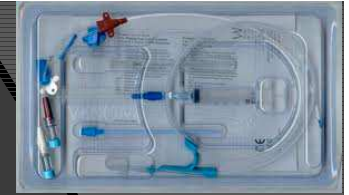
- Uso de vía venosa central.
- Uso de previo de fluconazol.
 - Uso previo de cefalosporinas.
- Edad mayor de 60 años.
- Tumores sólidos.

Tabla 2. Características de las principales especies de *Candida* distintas de *C. albicans* y otras levaduras emergentes causantes de infecciones fúngicas invasivas^a.

Género/especie	Frecuencia y características	Factores de riesgo	Mortalidad
<i>C. krusei</i>	2-25% de las funguemias. 13% en pacientes con cáncer. 13-25% en pacientes con leucemia.	Leucemia, TPH, neutropenia, profilaxis con fluconazol.	Global 30-70%; Atribuible 40%
<i>C. glabrata</i>	8-37% de las candidemias. 4,5-13% en pacientes con cáncer	Tumor sólido, cirugía abdominal, profilaxis con fluconazol.	Global 45%
<i>C. parapsilosis</i>	12-15% de las candidemias en pacientes con cáncer.	Dispositivos intravasculares.	Global 8%
<i>C. tropicalis</i>	4-25% de las candidemias. 11-25% en TPH. 18% en neoplasias hematológicas. 4-9% en tumores sólidos.	Leucemia aguda, neutropenia, mucositis.	Global 33-90%
<i>C. lusitanae</i>	2-9% de las candidemias. Causa de candidemia de brecha	TPH, neutropenia, quimioterapia a altas dosis, neoplasia hematológica.	Global 35%; Atribuible 25%
<i>C. guilliermondii</i>	0,7-5,5% de las funguemias	Cáncer, TPH, neutropenia.	Atribuible 24%
<i>C. dubliniensis</i>	3-25% de candidiasis orofaríngeas en enfermos VIH.	Neutropenia, mucositis, lesiones orofaríngeas en enfermos VIH.	No hay datos
Género <i>Trichosporon</i>	Funguemia, endocarditis, formas hepatoesplénicas, pápulas purpúricas, coriorretinitis.	Leucemia, CVC, ADVP, válvulas protésicas.	80% en los neutropénicos
<i>B. capitatus</i>	Funguemia, neumonía, formas hepatoesplénicas, nódulos cutáneos rojizos	Leucemia, CVC, antibióticos previos, lácteos contaminados.	>50% en los neutropénicos
Género <i>Malassezia</i>	Relacionada con formulaciones lipídicas parenterales; requiere lípidos para su crecimiento.	Neonatos (RNBP), leucemia, CVC, quemados, TOS.	Baja, salvo afectación pulmonar
Género <i>Hansenula</i>	Desde funguemias asintomáticas a formas graves (con endocarditis).	Neonatos (RNBP), leucemia, CVC, ADVP.	Baja, <10%
Género <i>Saccharomyces</i>	Funguemia, endocarditis; 0,5% de las funguemias por levaduras en cuidados intensivos	Estancia prolongada en UCI, neonatos, quemados, uso de corticoides y probióticos, CVC.	Global 30%

^aAbreviaturas. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; CVC: catéter vascular central; TOS: trasplante de órgano sólido; ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; RNBP: recién nacidos de bajo peso; UCI: unidades de cuidados intensivos.

□□□□□□□□ □□ □□□ □□□□□□□□□□



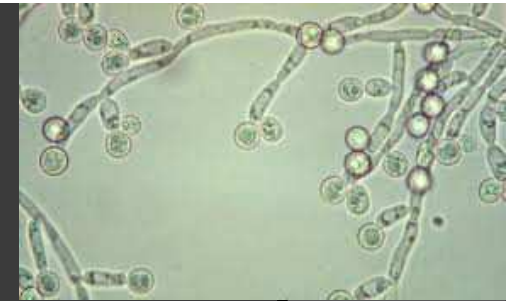
- Puntuación alta en la escala APACHE.
- Infradosificación de antifúngicos.
- Portadores prolongados de vías centrales.
- Diabéticos.
- Inmunodeprimidos.
- Uso de ventilación mecánica.
- Uso de corticoides.

□□□□□□□□



- Factores de adhesión.
- Formación de pseudohifas.
- Mananos y manano-proteínas.
- Respuesta del hospedador:
 - Barreras.
 - Inmunidad innata (fagocitosis).
 - Inmunidad adquirida (humoral y celular).
- Una vez superados, producen una afectación local que puede progresar a diseminación hematológica.

□□□□□□□□



● 3 localizaciones:

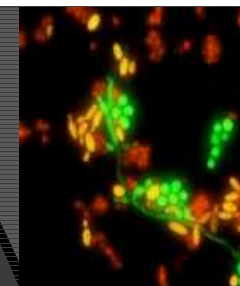
- Tracto gastrointestinal:
 - Principal mecanismo.
 - Cualquier factor que altere su función de barrera lo favorece.
- Catéteres intravasculares:
 - Están aumentando en importancia.
 - Sobre todo en vías centrales. Pueden afectarse de forma primaria o secundaria.
 - Formación de biofilms.
- Foco infeccioso: Fundamentalmente a nivel urinario.

□□□□□□□□



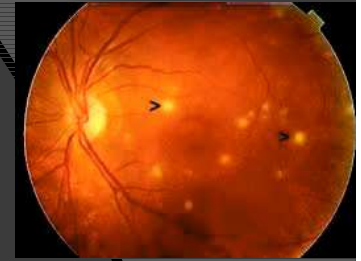
- Candidemia: Presencia de especies de Candida viables en sangre.
- Candidiasis Sistémica: Infección de uno o más órganos.
- Candidiasis Diseminada: Candidiasis sistémica en la que los órganos afectados no tienen relación anatómica.
- Otras: Candidemia intercurrente o de brecha, Candidiasis crónica o hepatoesplénica, recurrente tardía.

SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

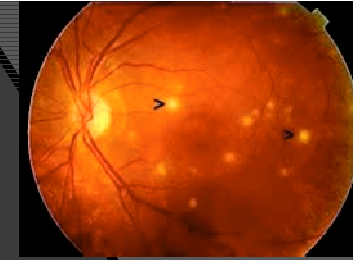


- Muy variables: Desde mínimo aumento de temperatura hasta cuadros de sepsis grave o shock séptico.
- Los 3 principales sistemas afectados son:
 - Ojos.
 - Piel.
 - Músculo.
- Cualquier órgano o sistema se puede afectar.
- Especialmente en ADVP se pueden combinar, dando lesiones cutáneas, oftalmológicas y articulares.

Coriorretinitis y Endoftalmitis

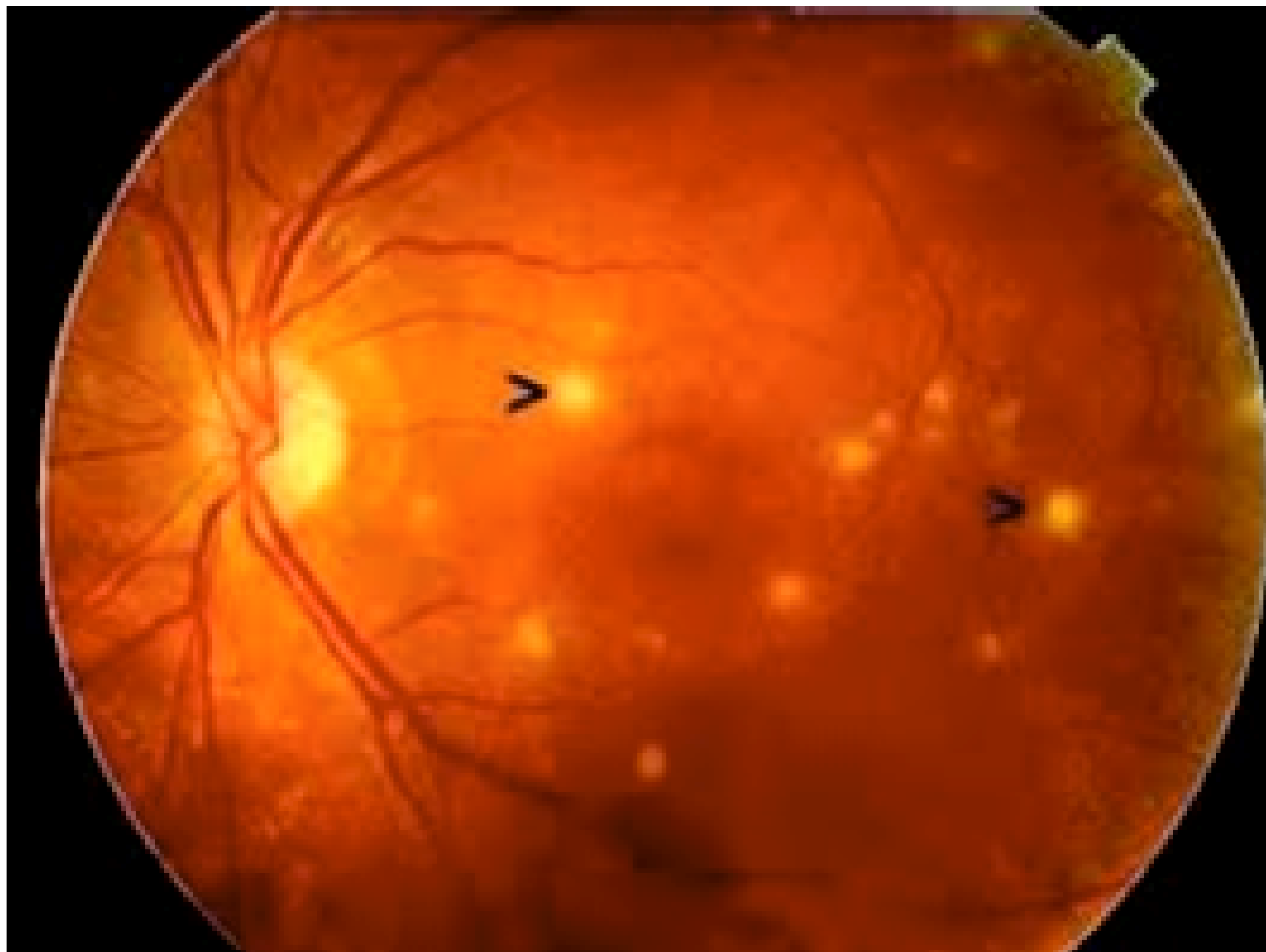


- Aparece en un 2-4% de todas las candidemias.
- Cada vez menos por diagnóstico y tratamientos más precoces y efectivos.
- Ocurre en el contexto de diseminación hematógena o por inoculación directa.
- La afectación fundamental es una coriorretinitis.
- Puede evolucionar a endoftalmitis.



□□□□□□□□□□ □□□□□□□□□□□□□□□□

- En pacientes neutropénicos solo se desarrolla al recuperarse la misma.
- Fondo de ojo: Exudados algodinosos.
- Puede dar vitritis → Vitrectomía.



- Aparición súbita de:
 - Pústulas.
 - Máculas en pacientes neutropénicos.
- Lesiones indoloras sobre una base eritematosa.
- En ocasiones, lesiones de varios centímetros con centro necrótico.
- En ellas se puede aislar el hongo.
- Distribución universal.



□□□□□□□□□□ □□□□□□□□



- Es menos frecuente que las otras.
- Se forman microabscesos en un pequeño grupo muscular.
- Dolor a ese nivel, con signos inflamatorios.

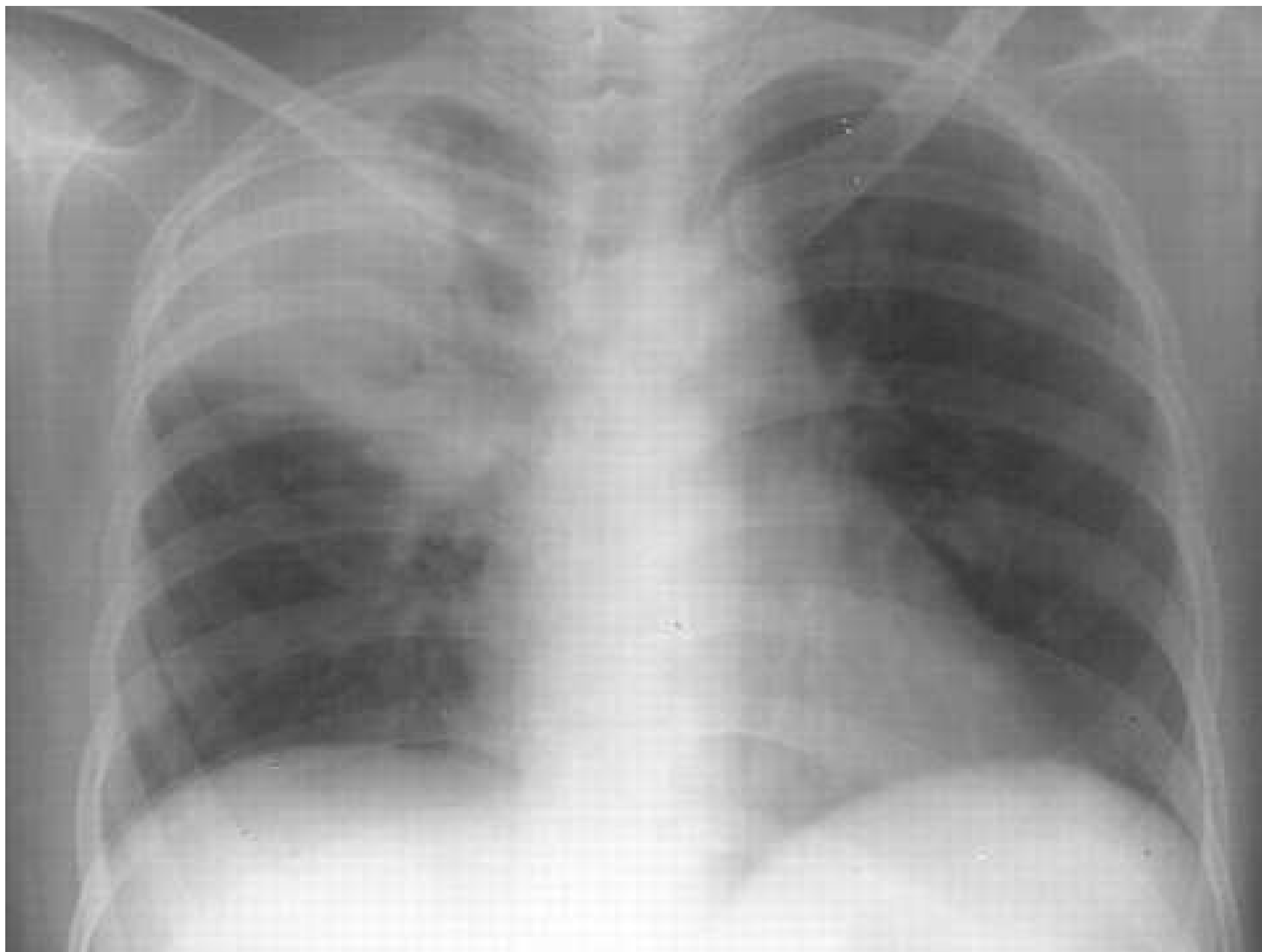


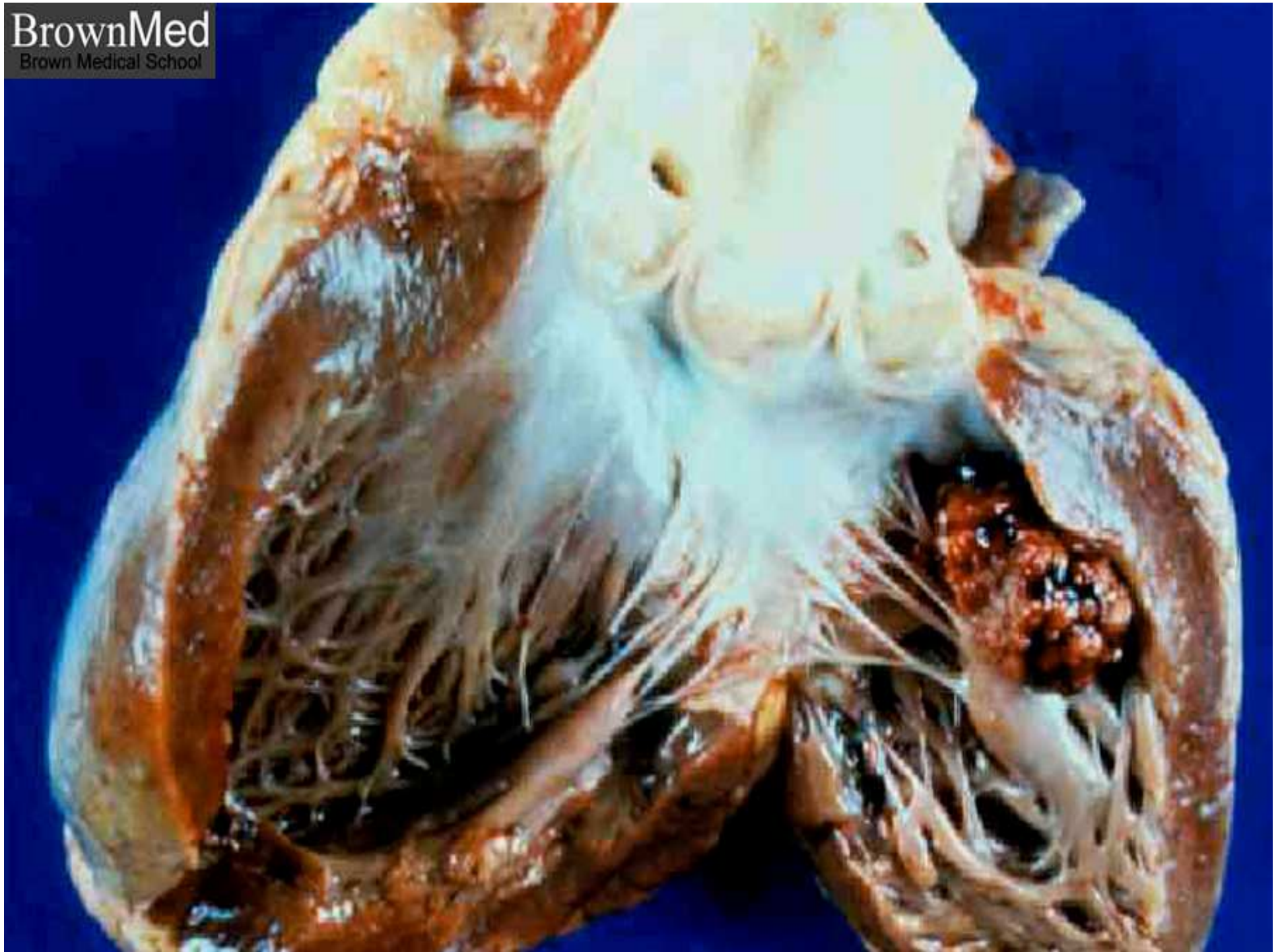
□□□□□:



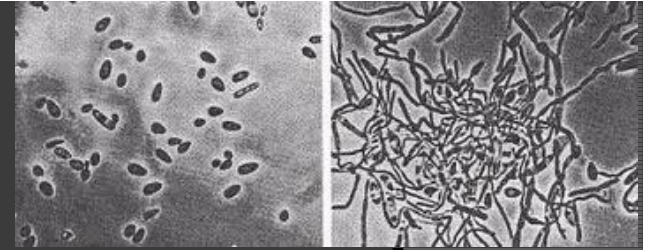
- Meningitis: Diseminación hematológica o inoculación.
- Peritonitis: Tras cirugía.
- Neumonía: Rara. Hematológica. Escaso valor del esputo.
- Artritis.
- Pielonefritis.
- Endocarditis.







□□□□□□□□□□



- Crecimiento en hemocultivos.
- Crecimiento en lesiones periféricas.
- En estudios antiguos, 50% de hemocultivos negativos.
- Crece en 1-3 días, identificándose la especie en 1-2 días más.
- El diagnóstico de certeza sería la biopsia, observándose microabscesos, granulomas y pseudohifas.

Diagnóstico de Candidiasis

- Identificación por hibridación de *C. albicans* y *C. glabrata*.
- Anticuerpos: Poco sensibles y específicos (flora habitual, inmunosupresión).
- β -D-Glucano: Componente de la pared celular de muchos hongos. Alta sensibilidad pero baja especificidad.
- PCR en sangre: Sensibilidad similar a hemocultivos o algo superior.
- Biopsia de muestras infectadas.

□□□□□□

● Score-Sevilla.

● Candida-Score.

□□□□□-□□□□□□□□

□ Colonización por candida

(máximo 4 puntos)

- Tres o más localizaciones distintas +3 puntos
- Menos de tres localizaciones +2 puntos
- Ausencia de colonización -1 punto
- Si tiene candiduria > 104 ufc/ml +1 punto

□ Factores dependientes del huesped *

(máximo 8 puntos)

- Días de estancia en UCI
 - ≥ 15 días +1 punto
 - 7-15 días 0
 - < 7 días -1 punto
- APACHE II al ingreso en UCI >15 +1 punto
- Nutrición parenteral +1 punto
- Antibióticos de amplio espectro >7 días +1 punto
- Cirugía mayor abdominal o pancreatitis +1 punto
- Hemodiálisis o hemofiltración continua +1 punto
- Corticoides > 500 mg los 15 días previos +1 punto
- Multiinstrumentación (≥ 2 : vías, catéteres, TOT) +1 punto

□ Estado clínico del paciente

(máximo 6 puntos)

- Asintomático -1 punto
- Sepsis +1 punto
- Sepsis grave +4 puntos
- Shock séptico +6 puntos
- Mejoría clínica al retirar un catéter vascular -1 punto

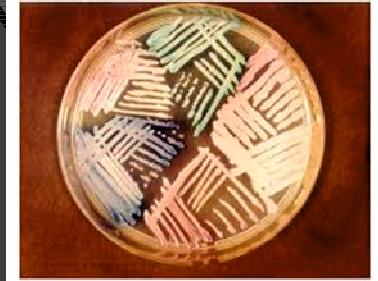
RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

- Pacientes de riesgo elevado: > 12 puntos → TRATAMIENTO
- Pacientes de riesgo moderado: 8 – 12 puntos → DECIDIR DE FORMA INDIVIDUALIZADA
- Pacientes de bajo riesgo: < 8 puntos → NO TRATAMIENTO

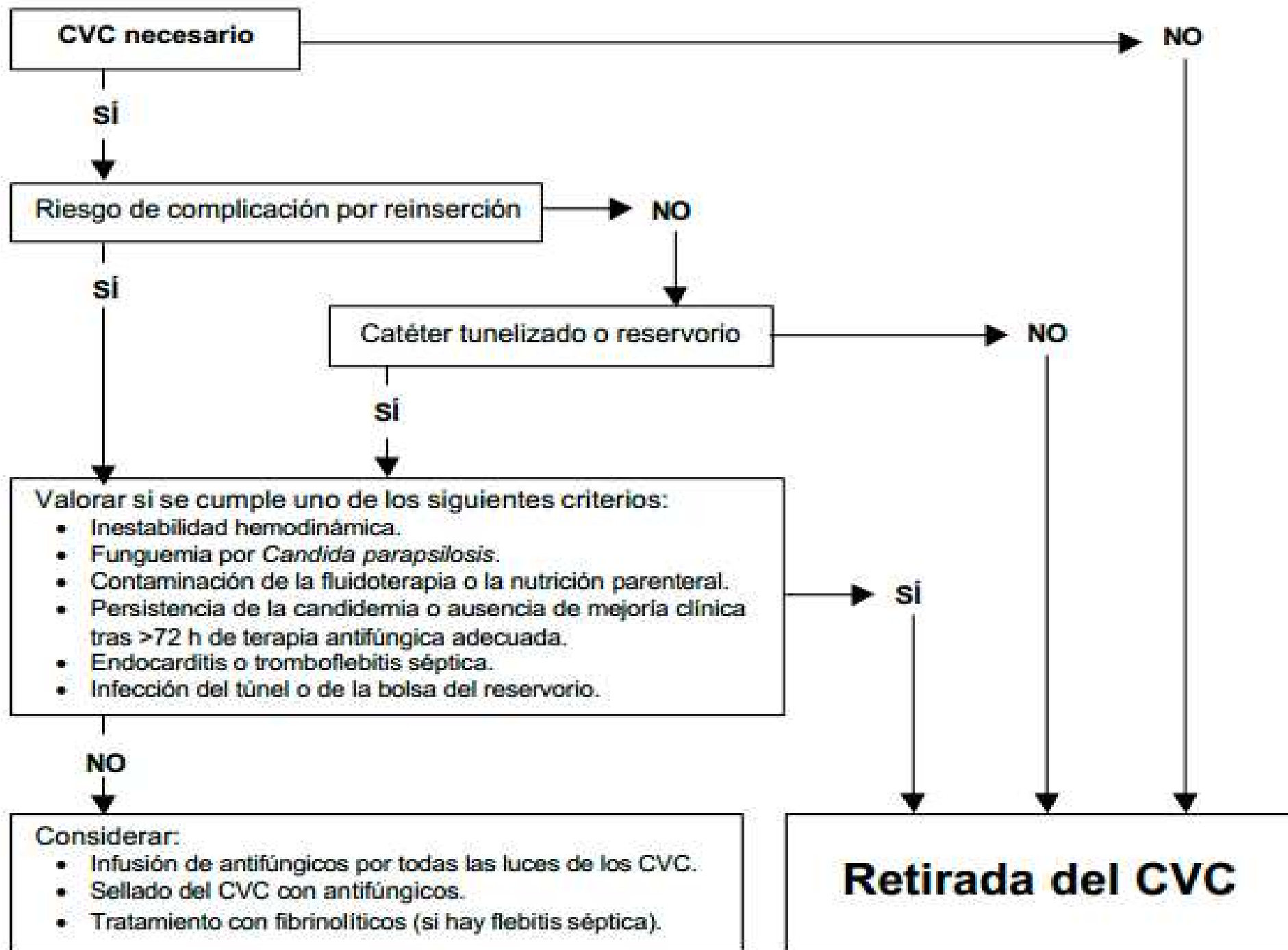
VARIABLES	CÓDIGO
1. Cirugía	Ausente=0 Presente=1
2. Nutrición parenteral total	Ausente=0 Presente=1
3. Colonización multifocal por cándida	Ausente=0 Presente=1
4. Sepsis grave	Ausente=0 Presente=1

- La sepsis cuenta doble.
- Se indica tratamiento a partir de 3.

□□□□□□



- ⦿ Realizar hemocultivos diarios. Buscar focos metastásicos si persisten positivos.
- ⦿ Es obligado:
 - Realizar fondo de ojo, cada 5-7 días si los hemocultivos siguen positivos.
 - Retirar vías, sobre todo centrales, si es posible.
 - TRATAMIENTO PRECOZ.
- ⦿ Se recomienda realizar ecocardiografía.



□□□□□□□□□□



- Su duración debe ser hasta 2 semanas después de la negativización de los hemocultivos.
- Resolución de síntomas y neutropenia.
- Duración mayor si focos metastásicos.
- La combinación de antifúngicos negativiza antes los hemocultivos, aunque no está clara su implicación pronóstica.

□□□□□□□□□□□□



● Polienos:

- Anfotericina B (3-5mg/Kg/peso).
- En forma liposomal (< nefrotoxicidad).
- Rápida acción fungicida frente a todas las especies menos *lusitaniae*.
- Se fija a los esteroides de la membrana de las células eucariotas, con mayor afinidad al ergosterol de los hongos, alterando la permeabilidad de la membrana con salida de iones e hidrogeniones

● Flucitosina:

- 25mg/Kg en 4 dosis diarias. Ajuste según función renal.
- Activa frente a todas menos *Krusei*.
- Uso en combinación con anfotericina en infecciones invasivas.
- Antimetabolito de la piridina. Bloquea la síntesis de proteínas.

□□□□□□□□□□□□



◎ Azoles:

- Fluconazol:
 - Excelente actividad y buena tolerancia.
 - No inferior y mejor tolerado que anfotericina B.
 - Dosis de carga de 800mg, después 400mg al día.
- Otros:
 - Itraconazol.
 - Voriconazol (más potente, sobre todo frente a krusei).
 - Posaconazol.
- Se metabolizan a través del CYP 450.
- Inhibien la 14-a demetilasa, con mayor afinidad la fúngica, bloqueando la formación de la membrana celular.
- Inferiores a las equinocandinas en las 2 primeras semanas, no en el medio-largo plazo.

□□□□□□□□□□□□□□



● Echinocandinas:

- Buena tolerancia. Excelente actividad. Solo i.v.
- Inhibición no competitiva de la síntesis de 1,3 β -D-glucano.
- No inferiores y mejor toleradas que anfotericina.
- Superiores a azoles a corto plazo.
- No están claras las indicaciones ni las dosis.
- Caspofungina: 70mg el primer día, 50mg los siguientes.
- Anidulafungina: 200mg el primer día, 100mg los siguientes.
- Micafungina: No dosis de carga. 100mg diarios.

□□□□□□□□□□□□□□□□ □□□□□□□□□□



- Retirar la vía central, sobre todo si Candida parapsilosis.
- Si estable, no uso previo de azoles, escasa probabilidad de C. krusei o glabrata, usar fluconazol.
- Si no cumple alguna de las anteriores: Anfotericina B o equinocandinas.
- Equinocandinas si insuficiencia renal o uso conjunto de nefrotóxicos.

□□□□□□□□□□□□□□□□ □□□□□□□□□□



- Desescalar en cuanto se tenga el fungigrama.
- Se puede desescalar a fluconazol en sensibles y a voriconazol en el resto.
- Ecocardiografía semanal si los hemocultivos siguen positivos.
- Hemocultivos y cultivos de otras zonas cada 5-7 días hasta su negativización.



□□□□□□□□□□□□□□□□ □□□□□□□□□□□□□□□□

◎ *C. albicans*:

- Puntualmente, resistencias a equinocandinas.
- Sensible al resto.

◎ *C. krusei*:

- Resistente al fluconazol por mutación de CYP. No se vence con aumento de dosis.
- Puede ser sensible a voriconazole y suele serlo a posaconazole.
- Sensibilidad disminuida anfotericina (subir dosis).
- Sensible a equinocandinas.



□□□□□□□□□□□□□□ □□□□□□□□□□□□□□

◎ *C. glabrata*:

- Resistente a azoles (a veces se vence con mayor dosis).
- Es la más resistente a voriconazol.
- Anfotericina B solo a dosis altas.
- Sensible a equinocandinas.

◎ *C. parapsilosis*:

- No suele haber problemas de resistencias.
- Presentan la mayor CMI de todas a equinocandinas.
- No está clara la relevancia clínica de ese dato.



□□□□□□□□□□□□□□ □□□□□□□□□□□□□□

◎ *C. lusitaniae*:

- Es la única *Candida* resistente a anfotericina.
- Sensible a los demás agentes.

◎ *C. tropicalis*:

- No hay problemas de sensibilidades.
- En algunos pacientes hematológicos se han descrito resistencias a equinocandinas.

□□□□□□□□□□ □□ □□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□



◎ Candidiasis diseminada:

- Caspofungina.
- Micafungina.
- Anidulafungina.
- En no neutropénicos valorar: Fluconazol, anfotericina, voriconazol.

□□□□□□□□□□ □□ □□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□



◎ Cistitis asintomática:

- Solo tratar si neutropenia o previo a manipulación.
- Fluconazol 200/400 cada 24h.

◎ Cistitis sintomática/pielonefritis:

- Fluconazol 400/24h si estable.
- Anfotericina B o equinocandinas como alternativas.

◎ Osteomielitis/Artritis séptica:

- Fluconazol 400/24 durante 6-12 meses.
- Anfotericina B/equinocandina seguida de fluconazol..

□□□□□□□□□□ □□ □□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□



⊙ Infección de SNC:

- Anfotericina B +/- Flucitosina.
- Anfotericina B seguida de fluconazol 400/24h.
- Fluconazol o voriconazol solos.

⊙ Endocarditis:

- Equinocandina.
- Anfotericina + flucitosina.
- Cirugía.

⊙ Esófago:

- Fluconazol 200/400 cada 24h o equinocandina.