

Peculiaridades de la candidemia de origen urinario

Guillermo Cuervo

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario de Bellvitge

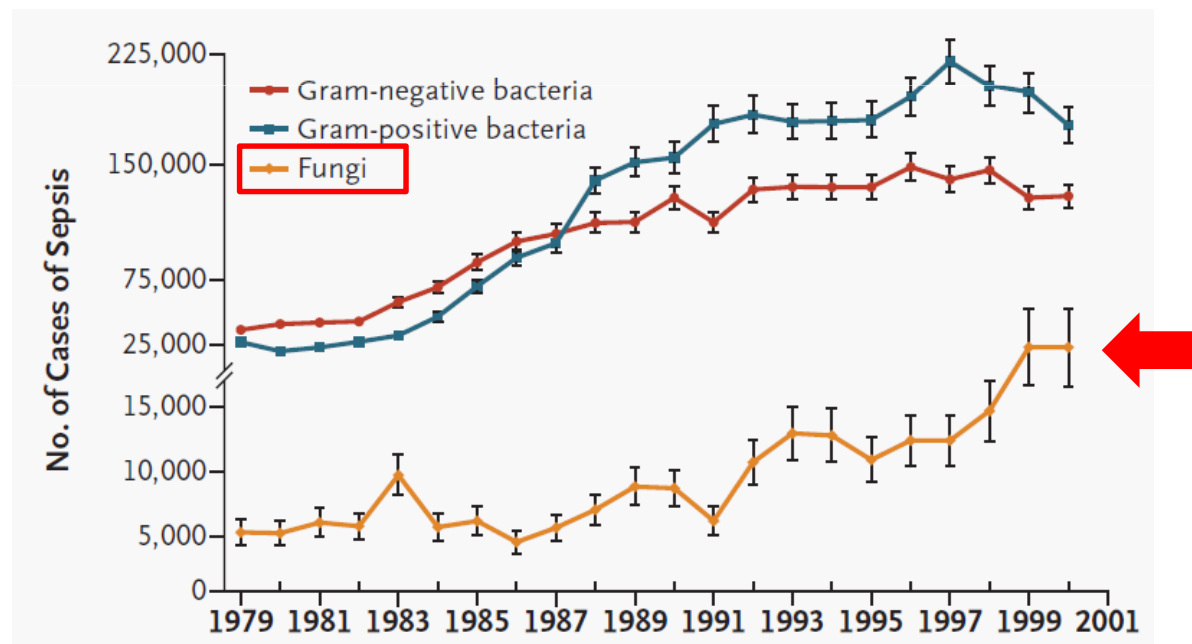


Indice

- Epidemiología de la candidemia
- Candidemia de foco urinario
 - Frecuencia
 - Características clínicas particulares
 - Nuestras observaciones
 - Dificultades terapéuticas
 - Papel de las equinocandinas

The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000

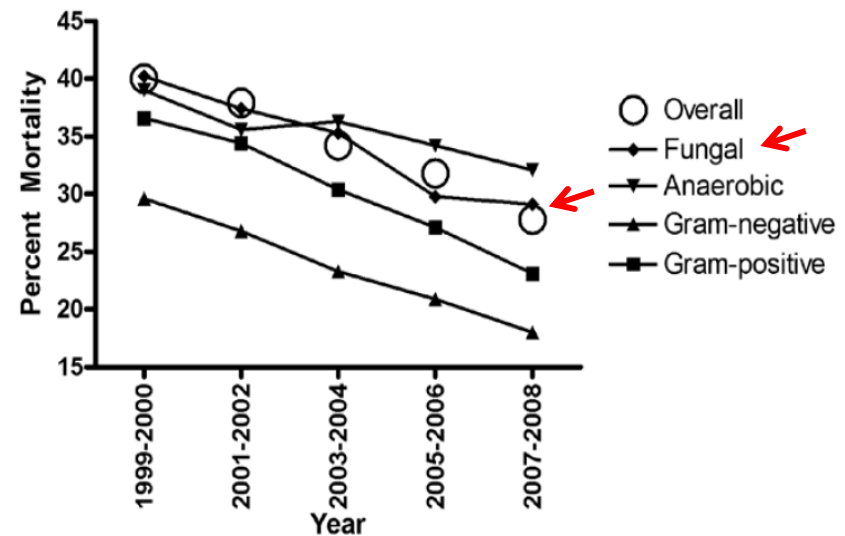
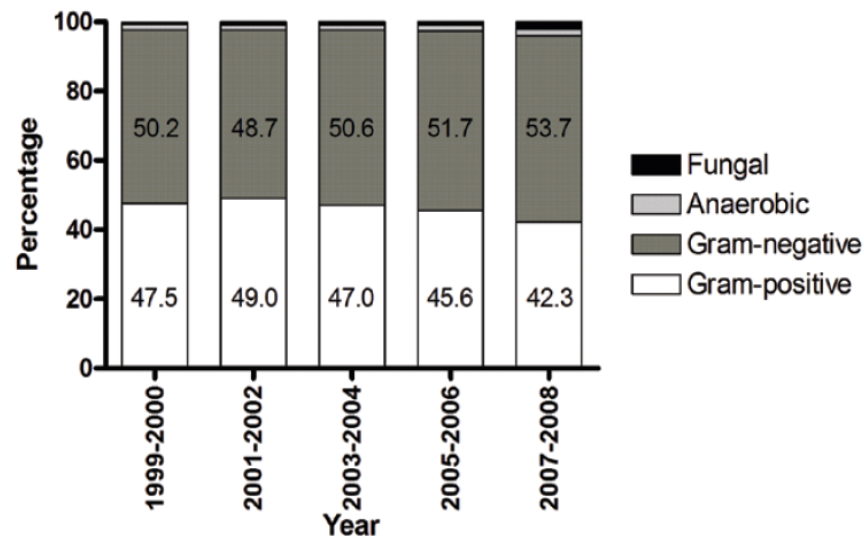
- 10.319.418 cases of sepsis



Martin G, et al. *N Engl J Med* 2003

Epidemiology of sepsis in the United States (1,933,709 cases; 1999 – 2008)

Organism	1999-2000 (n = 245,812.88)	2001-2002 (n = 287,771.56)	2003-2004 (n = 362,624.11)	2005-2006 (n = 450,768.13)	2007-2008 (n = 586,732.73)
Organism group					
Gram-positive	47.5±0.5 (116,716.03)	49.0±0.3 (141,014.63)	47.0±0.3 (170,483.97)	45.6±0.3 (205,518.08)	42.3±0.3 (247,964.80)
Gram-negative	50.2±0.3 (123,354.60)	48.7±0.3 (140,069.87)	50.6±0.3 (183,420.30)	51.7±0.3 (233,226.19)	53.7±0.3 (315,238.61)
Anaerobic	1.6±0.1 (3,999.14)	1.5±0.1 (4,374.51)	1.5±0.1 (5,512.48)	1.7±0.1 (7,860.47)	1.9±0.1 (11,045.84)
Fungal	0.7±0.1 (1,744.11)	0.8±0.1 (2,312.56)	0.9±0.1 (3,207.36)	0.9±0.1 (4,163.40)	2.1±0.1 (12,483.48)



Ani C, et al. *Crit Care Med* 2015

Nosocomial Bloodstream Infections

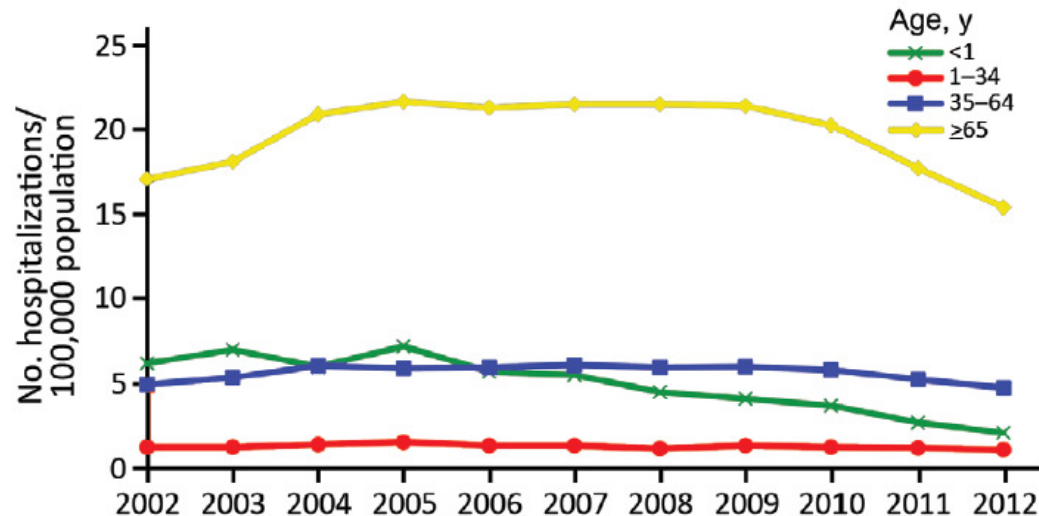
Place / Country	Population	Number of patients	Candidemia n (%)	Ranking	
USA	Nosocomial BSI	20978	2002 (9.5)	4 th	Wisplinghoff H, et al. <i>CID</i> 2004
Australia	Health care-associated BSI	9418	480 (5.1)	8 th	Si D, et al. <i>MJA</i> 2016
Brasil	Nosocomial BSI	2563	138 (5.4)	7 th	Doi A, et al. <i>PLoS ONE</i> 2016
Canada	Nosocomial BSI / <u>ICU patients</u>	1416	94 (6.6)	6 th	Savage R, et al. <i>CMAJ</i> 2016
24 countries (mostly european)	Nosocomial BSI / <u>ICU patients</u>	1156	96 (8.3)	8 th	Paiva J, et al. <i>Crit Care</i> 2016

Epidemiology of Hospitalizations Associated with Invasive Candidiasis, United States, 2002–2012

- USA (33 states)
- Hospital discharge data (excluding neonatal cases)



**138,433 invasive candidiasis
(5.3 hospitalizations/100,000 pop)**



Underlying condition	n (%)
Diabetes mellitus	35,698 (26)
Kidney disease	34,626 (25)
Cancer	33,359 (24)
Congestive HF	30,348 (22)

Strollo S, et al. *Emerg Infect Dis* 2017

Candidemia cohorts

Country	n	Age	Kidney disease	FLU Non-susceptibility	
USA	1218	Mean 51 (0-94)	15%	22,5%	Wisplinghoff H, et al. <i>Int JAA</i> 2014
Denmark	1081	Median 66 (56-75)	-	33,3%	Arendrup M, et al. <i>CMI</i> 2013
Spain	752	37% ≥ 70 years	26 %	21%	Puig-Asensio M, et al. <i>CMI</i> 2014
Italy	204	46.9 % 60-80 years	11.4 % (HD)	9% (appr)	Bassetti M, et al. <i>PLoS ONE</i> 2015

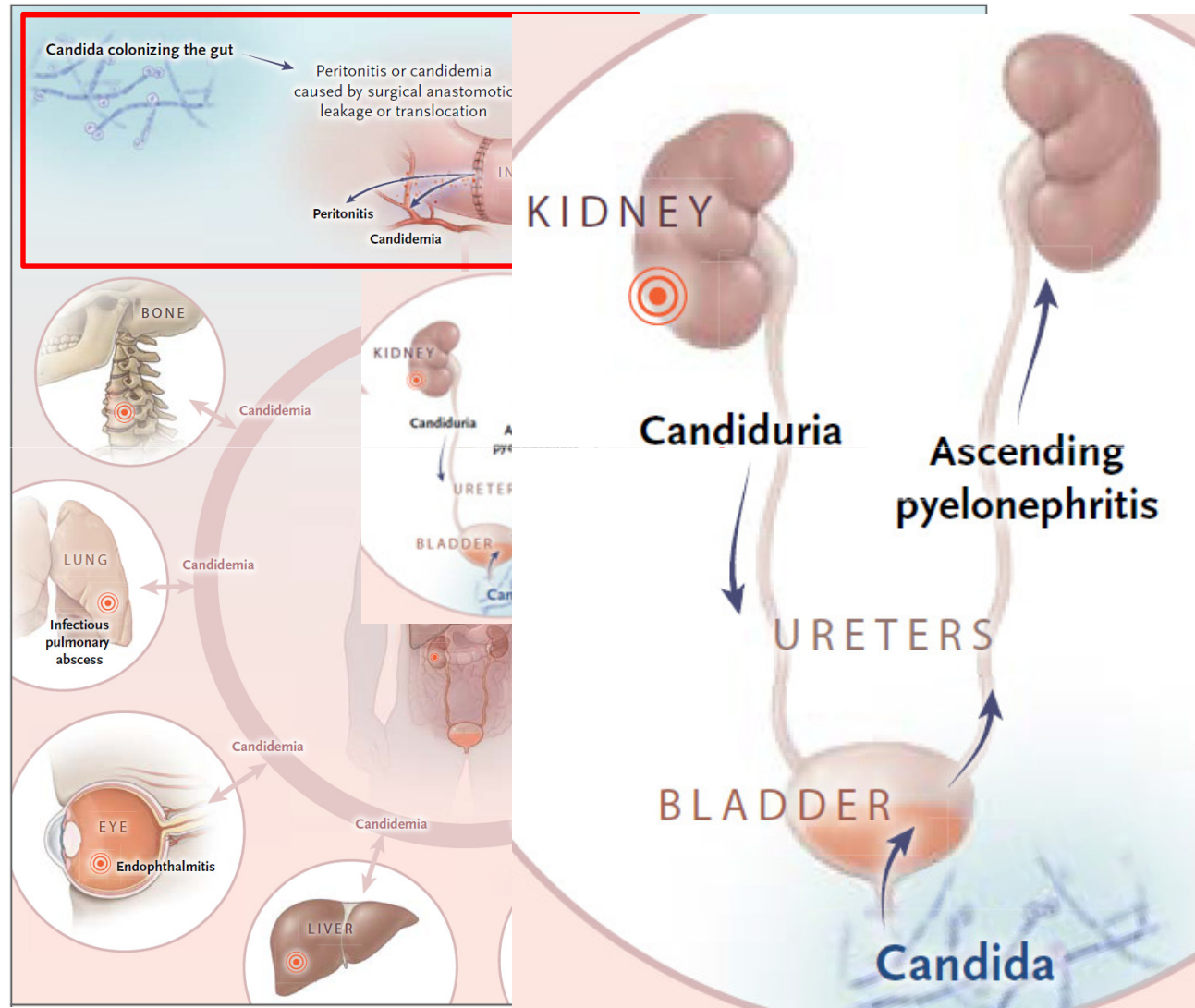
Epidemiología de la candidemia

- Incidencia creciente y alta mortalidad
- Alta proporción de pacientes ancianos y con comorbilidad renal
- Incremento progresivo de no-susceptibilidad a azoles

Indice

- Epidemiología de la candidemia
- Candidemia de foco urinario
 - Frecuencia
 - Características clínicas particulares
 - Nuestras observaciones
 - Dificultades terapéuticas
 - Papel de las equinocandinas

Pathogenesis of Invasive Candidiasis



Kullberg B and Arendrup M. *N Engl J Med* 2015

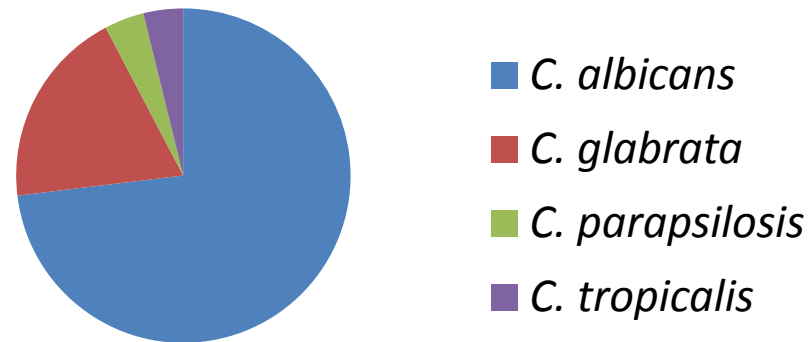
Candidemia cohorts

Country	n	FLU Non-susceptibility	Urinary Source	
USA	1218	22,5%	8%	Wisplinghoff H, et al. <i>Int JAA</i> 2014
Spain	752	21%	5.3%	Puig-Asensio M, et al. <i>CMI</i> 2014

Candidemia from a Urinary Tract Source: Microbiological Aspects and Clinical Significance

- Retrospective study (1985-1987). Mayo Clinic
- 249 cases → 26 (10,4%) were candidemias from a urinary tract source (CUTS)
- 73% had cancer
- 88% showed structural anomalies of the urinary tract

Candidemia from a Urinary Tract Source: Microbiological Aspects and Clinical Significance



- Low grade and short duration candidemias
- 18 patients received antifungal therapy (AMB deoxycholate)
- Overall Mortality (30d): 19% (5 patients)

Aspectos terapéuticos en CUTS



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

“Several basic principles are important in the approach to treatment of Candida urinary tract infections. The ability of the antifungal agent to achieve adequate concentrations in the urine is as important as the antifungal susceptibilities of the infecting species...”

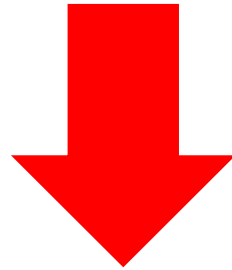
Tissue Penetration of Antifungal Agents

Compound	Heart		Liver	Pancreas	Kidney	Urine
	Tissue	Pericardial fluid				
Fluconazole					X	✓
Itraconazole					X	✗
Voriconazole					X X	✗
AmBd					X	✓
ABLC					X	✗
L-AMB					X ^o	✗

Compound	Heart		Liver	Pancreas	Kidney	Urine
	Tissue	Pericardial fluid				
5-FC					o o	✓
Anidulafungin					o	✗
Caspofungin					o	✗
Micafungin					o o	✗

Felton T, et al. *Clin Microb Rev* 2014

**La terapia con equinocandinas en
pacientes que padecen una CUTS...**



**¿puede condicionar peores resultados
clínicos?**

Equinocandinas en CUTS

Autor	Casos	Especies	Fármaco	Días tto	Resultado	Cita
Schelenz S, et al.	♀ / 71 años	<i>C. glabrata</i>	CASPO	12 días	Curación	<i>BMC Inf Dis</i> 2006
Vaidyanathan S, et al.	♂ 58 años	<i>C. albicans</i>	CASPO	6 días (cambio a FLU)	Curación	<i>Case Rep Infect Dis</i> 2013
Pieralli F, et al.	♀ 56 años	<i>C. glabrata</i>	MICA	25 días	Candidemia persistente (hasta día 12)	<i>Med Mycol Case Rep</i> 2014
Suzuki R, et al.	♀ 51 años	<i>C. albicans</i>	CASPO	3 días (cambio a FLU)	Candidemia persistente (hasta día 12)	<i>Intern Med</i> 2015
Gabardi S, et al.	3 pacientes (33 ITUs)	-	MICA	Media de 12 días	Curación	<i>Int Urol Nephrol</i> 2016
Grau S, et al.	♂ 85 años	<i>C. glabrata</i>	MICA	18 días	Curación	<i>Int J Antimicrob Agents</i> 2016

Objetivos

- Describir las características clínicas y microbiológicas de la candidemia de origen urinario (CUTS)
- Evaluar los factores de riesgo de fracaso clínico en pacientes con candidemia urinaria
- Evaluar, mediante un análisis de puntaje de propensión (propensity score), si la terapia inicial con equinocandinas se asocia a fracaso clínico

Material y Métodos

- Cohorte retrospectiva (2006-2015)
- Nueve hospitales (8 españoles)
- Definiciones:
 - **CUTS:** episodio de candidemia que ocurre en un paciente con candiduria concomitante y que tiene con una comorbilidad urológica significativa
 - **Outcome primario** → **fracaso clínico** (definido como mortalidad a los 7 días y / o candidemia persistente)
 - **Procedimiento urológico:** recambio de catéter urinario o cualquier drenaje quirúrgico, percutáneo o endoscópico del tracto urinario

Material y Métodos

Análisis estadístico:

- Los factores asociados a **fracaso clínico** fueron evaluados por análisis uni y multivariado (comparando los pacientes tratados con equinocandinas vs. fluconazol)
- Dada la falta de asignación al azar de las terapias iniciales, se estimó un propensity score de recibir equinocandinas
 - **PS Echinocandins** → AUC: 0.72 (95% CI, 0.61–0.82)
- El **PS Echinocandins** se utilizó como covariable en el análisis multivariado

Resultados

	CUTS n = 128	Cohorte CANDIPOP n = 712	p
Días hospitalización hasta candidemia	5 (1-14,5)	21 (12-39)	<.001
Receptores de TOS	4,7 %	3,8 %	.815
Neutropenia	2,3 %	4,8 %	.346
Inmunosupresión	18 %	22,8 %	.277
Shock séptico	27,3 %	31,7 %	.375
Mortalidad a 7 días	6,3 %	13,3 %	.035
Mortalidad a 30 días	14,8 %	31,5 %	<.001

Cuervo G, et al. *Clin Infect Dis* (In press)

Puig-Asensio M, et al. *CMI* 2014

Echinocandins Compared to Fluconazole for Candidemia of a Urinary Tract Source: A Propensity Score Analysis

128 episodios de CUTS (5,88%)

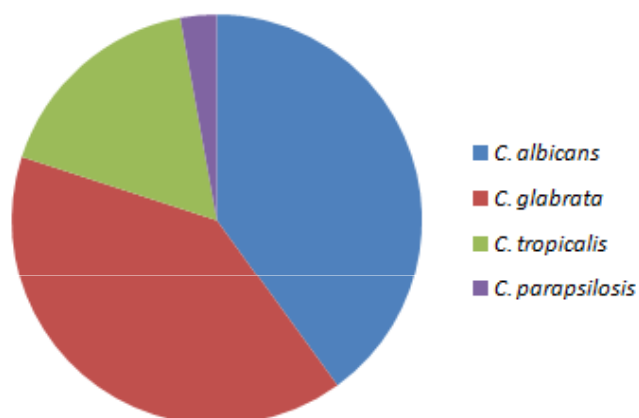
- 35 pacientes tratados con equinocandinas
- 88 pacientes tratados con fluconazol

Characteristic	Echinocandin (n = 35)	Fluconazole (n = 88)	PValue	Characteristic	Echinocandin (n = 35)	Fluconazole (n = 88)	PValue
Demographics				Risk factors (within 30 d)			
Male sex	25 (71.4)	54 (61.4)	.293	Prior surgery ^b	15 (42.9)	34 (38.6)	.666
Age, y, median (IQR)	72 (64.3–80.9)	73.5 (63–78.7)	.998	Neutropenia	1 (2.9)	2 (2.3)	.999
Age ≥70 y	20 (57.1)	55 (62.5)	.583	Chemotherapy	6 (17.1)	2 (2.3)	.007
Comorbid conditions				Radiotherapy	0	3 (3.4)	.550
Chronic renal disease	16 (45.7)	48 (54.5)	.376	Corticosteroid therapy	14 (40)	14 (15.9)	.005
Dialysis	2 (5.7)	2 (2.3)	.584	Immunosuppressive therapy ^c	9 (25.7)	4 (4.5)	.002
Diabetes mellitus	17 (48.6)	43 (48.9)	.932	Prior antibiotic therapy	32 (91.4)	79 (89.8)	.913
COPD	5 (14.3)	11 (12.5)	.791	Prior antifungal therapy	3 (8.6)	4 (4.5)	.405
Chronic heart disease	10 (28.6)	18 (20.5)	.333	Clinical characteristics (at onset)			
Cerebrovascular disease	3 (8.6)	6 (6.8)	.713	Fever	25 (71.4)	67 (76.1)	.261
Liver disease	3 (8.6)	6 (6.8)	.713	Severe sepsis/septic shock	8 (22.9)	24 (27.3)	.615
Malignancy ^a	19 (54.3)	45 (51.1)	.752	Acute renal failure	19 (54.3)	43 (48.9)	.587
Solid organ transplantation	4 (11.4)	2 (2.3)	.056	ICU requirement	4 (11.4)	18 (20.5)	.303
HIV infection	1 (2.9)	0	.281				

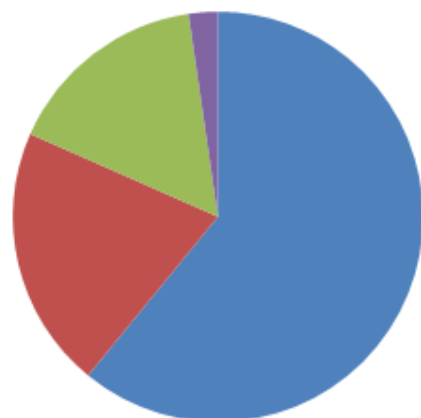
Cuervo G, et al. *Clin Infect Dis* (In press)

Echinocandins Compared to Fluconazole for Candidemia of a Urinary Tract Source: A Propensity Score Analysis

Echinocandins



Fluconazole



Microbiology, Therapy, or Outcome	Echinocandin (n = 35)	Fluconazole (n = 88)	P Value
Fluconazole-nonsusceptible strains ^b	4 (11.4)	3 (3.4)	.193
Echinocandin-resistant strains ^c	3 (8.6)	3 (3.4)	.351
Appropriate initial antifungal treatment	35 (100)	84 (96.6)	.557
Days until appropriate antifungal treatment, median (IQR)	3 (1–3.5)	2 (1–3)	.025
Urologic procedure ^d	11 (31.4)	53 (60.2)	.003
Outcomes			
Persistent candidemia	7 (20)	12 (13.6)	.378
Septic metastases	4 (11.4)	10 (11.4)	.991
Early mortality (7 d)	1 (2.9)	3 (3.4)	.999
Clinical failure	7 (20)	15 (17.1)	.730
30-d mortality	4 (11.4)	11 (12.5)	.999

Cuervo G, et al. *Clin Infect Dis* (In press)

Echinocandins Compared to Fluconazole for Candidemia of a Urinary Tract Source: A Propensity Score Analysis

Independent Risk Factors for Clinical Failure

Risk Factor	Adjusted OR (95% CI)	P Value
Severe sepsis/septic shock	1.66 (.55–5.04)	.369
Acute renal failure	3.01 (1.01–8.91)	.047
Early urologic procedure	0.08 (.02–.31)	<.001
Initial echinocandin therapy	0.32 (.09–1.19)	.089
Propensity score of receiving echinocandins	14.69 (.85–255.42)	.065

Conclusiones

- El aparato urinario es un foco infrecuente de candidemia (< 10%)
- La candidemia de foco urinario parece comportar una mortalidad menor comparada con los episodios de candidemia de otros focos
- El tratamiento con equinocandinas no se asocia a una peor evolución en estos pacientes
- El drenaje oportuno de la vía urinaria constituye un factor protector de fracaso clínico

¡¡Muchas Gracias!!



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Bellvitge
Hospital Universitari



Institut Català
de la Salut