

Mercedes Nieto Cabrera¹
Elena Escudero López-
Cepero²

Infección fúngica en el paciente crítico: papel de micafungina

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico San Carlos. Martín Lagos s/n 28040 Madrid

²Servicio de Microbiología. Hospital Ruber Internacional. La Masó, 38.28034 Madrid

RESUMEN

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) han aumentado en los pacientes críticos (PC) en los últimos años y constituyen una complicación grave que condiciona la evolución y el pronóstico de estos pacientes, especialmente la candidiasis invasiva (CI) y la candidemia (CA). Afortunadamente existen más opciones terapéuticas y se dispone de un amplio arsenal de antifúngicos para optimizar el tratamiento de estas infecciones. En esta revisión de la literatura, utilizando las bases de PubMed y Cochrane, se evalúa la situación de las IFIs en el paciente crítico y se analiza el papel de micafungina en este contexto. El espectro más amplio de esta candina, y su efecto antifúngico con CMI menores, que se traduce en gran eficacia clínica con una tasa menor de efectos adversos y de más fácil manejo, con coste-efectividad demostrada frente a otros antifúngicos, hacen de micafungina una opción terapéutica óptima para el manejo de la candidiasis invasiva/candidemia en el paciente crítico.

Palabras clave: Infección fúngica invasora, paciente crítico, micafungina

Invasive fungal infection in critically ill patient: role of micafungin

ABSTRACT

The invasive fungal infections (IFIs) have increased in critically ill patients in recent years and are a serious complication that determine the evolution and prognosis of critically ill patients, especially invasive candidiasis (IC) and candidemia. Fortunately, treatment options for these infections have increased and there is a large arsenal of antifungal agents. This review of the literature, using

PubMed and Cochrane databases, assesses the situation of the IFIs in critically ill patients and discusses the role of micafungin in this context. The broader spectrum of this candin, which gets the antifungal effect with lower MICs and that translates into greater clinical efficacy with a lower rate of adverse effects and easier to use, with proven cost-effectiveness compared with other antifungal, position micafungin as a useful therapeutic option for the management of invasive candidiasis / candidemia in critically ill patients.

Key words: invasive fungal infections, critically ill patients, micafungin

INTRODUCCIÓN

La importancia de las infecciones fúngicas invasoras (IFI) en los pacientes críticos (PC) se debe, no a una elevada incidencia, sino a su impacto pronóstico¹⁻³. La IFI más frecuente en la UCI es la candidiasis invasiva (CI), en especial las candidemias y las peritonitis candidiásicas, debidas mayoritariamente a *C. albicans* pero con un progresivo incremento de *C. no-albicans*^{1,4}.

En los últimos años *Candida* spp. se ha situado como uno de los patógenos importantes en los PC similar a otros microorganismos tradicionalmente frecuentes en UCIs, como muestra el último estudio mundial de prevalencia de infección en UCI, el EPIC II⁵.

Los avances tecno-farmacológicos han conseguido que los PC presenten menor mortalidad por su enfermedad de base, pero a cambio son más frecuentes infecciones como las IFIs, responsables de una mortalidad persistentemente elevada. Se ha demostrado que la infección por *Candida* spp. es un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes de UCI^{4,6}.

Muchos factores de riesgo de colonización/infección candidiásica concurren en el PC, por lo que ésta es más frecuente en UCI que en el resto del hospital. Constituyen una complicación grave que empeora el pronóstico^{4,6}, por la dificultad para su detección precoz y en consecuencia para instaurar rápidamente un tratamiento adecuado.

Correspondencia:
Mercedes Nieto Cabrera
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico
San Carlos. Madrid
Martín Lagos s/n 28040 Madrid
E-mail: mnietocabrera@hotmail.com

Así mismo, aunque en mucha menor proporción, se ha observado un incremento de otras IFIs como aspergilosis invasora e incluso zygomycosis o fusariosis, en UCIs con poblaciones de riesgo con mayor grado de inmunosupresión (EPOC con corticoterapia, hematológicos, trasplantados, oncológicos).

En la actualidad disponemos de un amplio abanico de fármacos antifúngicos (AF), con las candinas como primera opción en el tratamiento de la CI de los PC, recomendadas por Sociedades Científicas y Paneles de Expertos⁸⁻¹⁰. Entre ellas, micafungina muestra un perfil óptimo para el manejo de estas infecciones en un paciente muy complejo como es el paciente grave ingresado en una UCI.

ACTUALIZACIÓN EN ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DIAGNÓSTICOS DE LA CANDIDIASIS INVASIVA EN EL PACIENTE CRÍTICO

En los últimos años y en nuestro entorno según el ENVIN-HELICS- los hongos suponen la tercera causa de infección en UCI¹¹, un 12% de las infecciones controladas se deben a hongos. En el EPIC II⁵ (International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units) *Candida* spp. fue responsable del 17% de los cultivos positivos (20% en el oeste de Europa), porcentaje muy similar a bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*. En un análisis reciente¹² de este estudio con más de 14.000 PC ingresados en más de 1.200 UCIs, la prevalencia de candidemias fue de 6,9 x 1.000 pacientes. Otros estudios multicéntricos han mostrado que un 17% de los casos de sepsis se debían a una IFI¹³.

El conocimiento de la incidencia real está limitado por la dificultad de un diagnóstico de certeza, y por la variabilidad en las definiciones. Su detección por medios habituales¹⁴ (hemocultivos) es menor del 60% y raramente es posible una confirmación histológica, por lo que puede infradiagnosticarse, -en necropsias se diagnostican IFI no sospechadas en vida¹⁵-, o sobrediagnosticarse, al ser *Candida* un patógeno oportunista con especial aptitud por pacientes debilitados.

Por otro lado, en la mayoría de las ocasiones se establece un diagnóstico de Infección fúngica probable o posible, basado en datos clínicos muy inespecíficos, en scores de riesgo y/o marcadores serológicos, en investigación y con resultados esperanzadores¹⁶, pero no disponibles para la práctica clínica diaria. A partir de la primera semana en UCI, *Candida* spp. puede estar presente en el tracto respiratorio, en orina y en exudados de heridas o drenajes, particularmente en pacientes muy instrumentalizados y sometidos a tratamiento antibiótico prolongado. Estas colonizaciones múltiples en lugares no estériles, en muchas ocasiones constituyen el origen de la infección profunda y se denominan candidiasis probables o posibles¹⁷.

Su etiopatogenia es compleja y motivo de controversia. Generalmente tiene origen endógeno, en relación con procedimientos invasivos, con la consiguiente ruptura de las barreras mucocutáneas, primer paso para la colonización por *Candida* spp. seguida, en algunos casos, de una IFI. Muchos

factores de riesgo de colonización/infección candidiásica confluyen en el PC: catéteres, cirugías abdominales, depuración extrarrenal, nutrición parenteral, antibioterapia, etc. La presencia de varios factores y probablemente cuanto mayor sea la exposición a los mismos, hace que el riesgo sea más alto, como se deduce tras el estudio de León et al., que desarrolla un modelo predictivo de IFI¹⁸ para estratificar el riesgo de infección o colonización según la puntuación obtenida. El marcador biológico capaz de discriminar entre colonización e infección es objeto de investigación.

Otro dato epidemiológico importante es el incremento de *C. no-albicans* con sensibilidad disminuida a fluconazol¹⁹. Se conocen mejor sus factores de riesgo específicos²⁰ (edad avanzada, cirugía abdominal previa, uso de fluconazol, uso parenteral de drogas), pero la incidencia y la especie de *Candida* varían de unas UCIs a otras, por lo que es deseable conocer la epidemiología local²¹.

Su gravedad y su impacto sobre la mortalidad en UCI, es variable y en debate por la dificultad de discernir en el PC entre mortalidad cruda y atribuible a la IFI, interferida por la gravedad de la enfermedad subyacente, por el uso de AF en profilaxis y por el tiempo de inicio de un tratamiento adecuado^{22,23}. Comparando con otras infecciones en PC en las que también influyen estos factores, se ha observado que la CI conlleva mayor mortalidad y mayor estancia en UCI¹², es un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes de UCI^{4,6} y de tratamiento inadecuado en pacientes sépticos²⁴. El aumento de *C. no-albicans* implica un incremento de mortalidad²⁵.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

El factor fundamental para reducir esta elevada mortalidad es iniciar lo más precozmente posible un AF adecuado^{22,23}. Pero no es fácil su aplicación en la práctica clínica diaria: lo habitual -según EPCAN y CAVA- en PC²⁶, es iniciar un AF como tratamiento empírico en pacientes con sepsis grave o shock séptico sin respuesta a antibióticos, o en pacientes graves con colonización candidiásica múltiple. En estos casos es probable que o bien sea demasiado tarde o bien no sea la causa de la infección y por tanto el impacto pronóstico es escaso.

Se han propuesto estrategias de terapia anticipada o incluso de profilaxis en determinados grupos de riesgo, basados en scores de riesgo y/o biomarcadores. Pero es un tema en permanente debate y aunque conceptualmente atractivo²⁷ y fácil de aplicar, en la práctica clínica no disponemos aún de un test diagnóstico de alta fiabilidad y al alcance de todos los laboratorios. Se continúa investigando^{28,29}, para determinar qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento AF precoz, ya que su uso universal a todo PC implicaría toxicidad y costes injustificables.

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO

Disponemos de un amplio abanico terapéutico gracias a los nuevos AF que se han incorporado a la clínica, tras mostrar

en ensayos aleatorizados que son tan eficaces o más que sus comparadores y con mejor perfil de seguridad, lo que permite el inicio precoz del AF sin que el miedo a los efectos secundarios retrase el tratamiento. Además el amplio espectro de estos nuevos AF ofrece mejor cobertura como tratamiento inicial que el fluconazol, fármaco más utilizado hasta el momento¹².

No existe el AF ideal que reúna todas las cualidades de un tratamiento óptimo, más aún en los PC por su complejidad y la frecuencia de disfunciones orgánicas. Estas características serían: espectro amplio, actividad fungicida y contra biopelículas, perfil PK/PD óptimo, eficacia clínica demostrada, mínimos efectos secundarios, ausencia de interacciones farmacológicas y de inducción de resistencias, y coste-efectividad.

Las guías publicadas⁸⁻¹⁰, recomiendan cándidas como primera opción en pacientes graves y en neutropénicos, tanto en tratamiento empírico como dirigido de candidemias y CI. En "no neutropénicos" indican cándidas por delante de fluconazol si son pacientes graves o han recibido un azol previamente. En candidemia por *C. glabrata*, una cándida es el tratamiento de elección, y en *C. parapsilosis* se puede mantener la misma opción si el paciente está estable y tiene una buena evolución.

En Europa, un panel de expertos¹⁰ ha desarrollado también unas recomendaciones en el mismo sentido y añade además el criterio de la situación hemodinámica del paciente y la probabilidad de riesgo de *Candida* resistente a azoles basados en la epidemiología local o la reciente exposición a azoles.

MICAFUNGINA EN EL MANEJO CLÍNICO DE LAS CANDIDIASIS INVASIVAS EN EL PACIENTE CRÍTICO

A continuación revisamos las evidencias que respaldan a la micafungina como fármaco de primera línea en el tratamiento de una IFI sospechada o confirmada en el PC, en base a aquellas características que debe reunir un antifúngico ideal.

1. Actividad de amplio espectro. Presenta una potente actividad *in vitro* con sensibilidad cercana al 100% para todas las especies de *Candida*³⁰. Micafungina tiene mejor actividad *in vitro* sobre *C. glabrata* y con resultados *in vivo* más favorables que con otras cándidas³¹. No se ha observado resistencia cruzada de micafungina con las otras cándidas ni con azoles sobre mutantes resistentes de *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*³². También muestra una potente actividad *in vitro* frente a *Aspergillus* spp.

2. Actividad fungicida. Como el resto de las cándidas, micafungina actúa a nivel de la pared fúngica al inhibir la 1-3 β glucano-sintasa, que sólo existe en la pared de determinados hongos (*Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*), lo cual explicaría sus escasos efectos adversos al carecer de este enzima las células humanas y su inactividad sobre Zigomicetos y *Cryptococcus* con niveles bajos. Presenta actividad fungicida frente a *Candida* y fungistática para *Aspergillus*. Su efecto fungicida es más rápido que con otros fungicidas como los polienos (anfotericina)³³, aspecto muy relevante, puesto que el tiempo juega un papel fundamental en el pronóstico. Se ha

descrito también un efecto postantibiótico dependiente de la concentración³⁴.

3. Actividad contra biopelículas. Se ha observado en varios estudios *in vitro*³⁵, y supone una propiedad muy atractiva y efectiva para actuar en infecciones -frecuentes en PC- como son las candidemias relacionadas con catéteres u otro dispositivo biomédico que puedan favorecer la formación de biofilms. Permitiría mantener el catéter en algunas candidemias, pues se ha observado que la retirada del mismo no modifica la supervivencia³⁶, aunque sería necesaria una investigación más amplia en este sentido.

4. Eficacia clínica demostrada (Ensayos y experiencia en pacientes críticos). Micafungina tiene indicación terapéutica de primera línea en candidemias y candidiasis invasora en adultos y niños (incluidos los neonatos) y en la esofagitis candidiásica. También se ha aprobado su uso en la profilaxis de pacientes con trasplante de células hematopoyéticas o que puedan sufrir períodos de neutropenia prolongados.

El primer estudio clínico en el que micafungina muestra una eficacia prometedora en candidemias, tanto como fármaco de primera línea como en rescate de casos refractarios, fue un estudio en fase II, multicéntrico abierto³⁷, no comparativo realizado en adultos y niños (n= 245) con candidemia (64% *C. no-albicans*). La respuesta microbiológica fue *C. albicans* (85%), *C. glabrata* (94%), *C. parapsilosis* (86%), *C. tropicalis* (83%) y *C. krusei* (64%).

Posteriormente se llevaron a cabo dos ensayos multicéntricos fase III, aleatorizados, doble ciego, de no inferioridad, comparativos con anfotericina B liposomal³⁸ y con caspofungina³¹ (el único estudio que compara dos cándidas) en candidemias y en CI, tanto en neutropénicos como no neutropénicos e incluyeron pacientes refractarios al tratamiento previo. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad entre los dos grupos y sin embargo, sí se encontró una tasa de insuficiencia renal significativamente menor para micafungina comparado con anfotericina B liposomal.

En cuanto a estudios restringidos a PC no se han llevado a cabo, pero disponemos de un análisis post hoc³⁹ que muestra buenos resultados tanto en eficacia clínica como en erradicación microbiológica y sin diferencias en mortalidad.

5. Perfil PK/PD. Fácil de usar en situaciones especiales. En la elección del AF es fundamental su perfil PK/PD, más aún en los PC por su complejidad y por la incidencia de disfunciones orgánicas. Múltiples estudios con micafungina han permitido conocer sus parámetros farmacocinéticos. Muestra un perfil favorable, similar a las otras cándidas, pero con algunas diferencias que facilitan su manejo en PC y que afectan a su dosificación y a su control en situaciones especiales. Su farmacocinética es lineal, dosis-dependiente y su actividad concentración-dependiente, con parámetros de eficacia que son la $C_{m\acute{a}x}/CMI$ o el ABC/CMI (concentraciones plasmáticas superiores a 1 mg/L se consideran óptimas por superar la CMI que inhibe al 90% de las especies de *Candida*). Estas concentraciones se alcanzan desde el inicio del tratamiento, tras dosis mayores a 50 mg/día, por lo que no es

necesaria dosis de carga, diferencia importante con respecto a las otras candidinas.

La dosis recomendada en CI según ficha técnica- es de 100 mg/día, 150 mg para candidiasis esofágica, y 50 mg/día en profilaxis en trasplante. En el estudio farmacocinético de Yamada et al⁴⁰, se muestra la actividad de micafungina en tejidos profundos, mediante la determinación de niveles en sangre y fluidos estériles. Las concentraciones alcanzadas en tejidos fueron superiores a las CMI₉₀ de *Candida* spp. o *Aspergillus* spp. En líquidos pleural o ascítico, micafungina alcanza el 15% de la concentración plasmática; en heridas el 40-51%; y en LCR con inflamación meníngea, alcanzó una penetración mayor del 50%, mientras que en condiciones basales fue del 0,2%. Las concentraciones que se mantienen en plasma y en tejido son terapéuticas. Alcanza concentraciones elevadas en pulmón, hígado, bazo y riñones.

En cuanto a su eliminación, algunos autores proponen que el mayor efecto de micafungina en infecciones fúngicas abdominales, se debe en parte a la mayor eliminación fecal respecto a otras candidinas⁴¹. La presencia de más fármaco a nivel intestinal disminuiría la carga fúngica y con ello la traslocación de *Candida*. Destaca también de micafungina la concentración plasmática, su exposición sistémica, volumen de distribución y su "no" degradación fisiológica de la molécula activa.

Micafungina no ha sido estudiada en endocarditis, osteomielitis ni meningitis. Aunque ha mostrado eficacia en aspergilosis tampoco es una indicación de momento aprobada.

Algunas propiedades son especialmente relevantes, como que no precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal, incluso cuando se precisa técnicas de depuración extrarrenal. Tampoco su farmacocinética en insuficiencia hepática moderada (Child 6-9) difiere de individuos sanos por lo que no requiere cambios de dosis. Se elimina parcialmente del organismo por metabolismo hepático con escasa participación del sistema CYP-450. No se han realizado estudios en casos con insuficiencia hepática avanzada. En ancianos no varía la farmacocinética, por lo que no requiere ajuste de dosis.

6. Escasas interacciones medicamentosas. Una de las cualidades de micafungina que facilita su manejo en el PC, con frecuencia politratado, es que apenas presenta interacciones medicamentosas, debido a que no se metaboliza a través del citocromo P-450. Se limitan a leves aumentos de los niveles séricos de ciertos fármacos (itraconazol, nifedipina o sirolimus), cuyo significado clínico es posiblemente irrelevante.

7. Seguridad. Es un fármaco seguro, con escasos efectos adversos, muy bien tolerado como se ha observado tras los ensayos clínicos en más de 3.000 pacientes y su uso en más de 700.000 pacientes postcomercialización. Los efectos adversos graves recogidos, aunque muy infrecuentes, han sido hipersensibilidad y reacciones anafilácticas, hemólisis, disfunción hepática con hiperbilirrubinemia; los más frecuentes de los efectos leves son: diarrea, náuseas y vómitos, fiebre y alteraciones electrolíticas. En los estudios preclínicos del fármaco se observó la aparición de tumores hepáticos en ratas cuando se administraban dosis elevadas de micafungina durante mucho tiempo (más de 20 semanas). Sin

embargo, estas alteraciones hepáticas no se han observado en otros animales de laboratorio ni en humanos, por lo que la advertencia de la EMEA no ha sido secundada por la FDA.

8. Coste-efectividad. Varios estudios demuestran que micafungina es una opción coste-efectiva frente a otros tratamientos antifúngicos. Zilberberg et al.⁴², realizan un modelo de decisión en una hipotética cohorte de 1.000 pacientes con candidemia adquirida en la UCI y con tres brazos de estudio: tratamiento empírico con micafungina, tratamiento empírico con fluconazol y un grupo sin tratamiento. Se examinó el número de supervivientes, coste de tratamiento antifúngico, costes entre los supervivientes y se estudió el coste de calidad ajustada por año de vida. Los autores concluyen que el tratamiento empírico de la candidemia adquirida en UCI con 100mg diarios de micafungina es una alternativa coste-efectiva al fluconazol. Recientemente se ha publicado otro estudio que demuestra que micafungina es una opción terapéutica coste-efectiva con respecto a caspofungina⁴³ en el tratamiento de la candidiasis invasivas.

CONCLUSIÓN

La posibilidad de disponer de nuevos fármacos como micafungina -con espectro más amplio, que consiguen el efecto antifúngico con CMI menores y que se traduce en mayor eficacia clínica con una tasa menor de efectos adversos y de más fácil manejo con coste-efectividad demostrada frente a otros AF- constituye una excelente oportunidad para abordar y mejorar el impacto pronóstico de la CI en pacientes muy vulnerables y complejos, como son los pacientes críticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tortorano AM, Pemán J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:317-22.
2. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 1997; 23:23-30.
3. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of Candida Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1829-35.
4. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:628-33.
5. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009; 302: 2323-9.
6. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:419-25.

7. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:685-702.
8. J.M. Aguado, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:345-61.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-35.
10. Guery et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 35:55-62.
11. Informes anuales ENVIN-UCL. hws.vhebron.net/envin-helics/.
12. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011; 39:665-70.
13. Vincent L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H et al. Sepsis in European Intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-52.
14. Horvath LL, Hospenthal DR, Murray CK, Dooley DP. Detection of simulated candidemia by the BACTEC 9240 system with plus aerobic and anaerobic blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2003; 41:4714-7.
15. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berré J, Salmon I, Vincent JL. Post mortem examination in the intensive care unit: still useful ?. *Intensive Care Med* 2004; 30:2080-5.
16. León C, et al. CAVA Study Group. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37:1624-33.
17. De Pauw B et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
18. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F et al. EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34:730-7.
19. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, Malfatto E, Molinari MP, Musap M, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:625-9.
20. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in nonneutropenic critical ill patients: risk factor for non-*albicans Candida* spp. *Crit Care Med* 2008; 36:2034-9.
21. Jordá R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, et al. Study Group EPCAN. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses* 2007 ; 50:302-10.
22. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:3640-5.
23. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006, 43:25-31.
24. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123:1615-24.
25. Baddley JW et al. Association of fluconazole pharmacodynamics with mortality in patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3022-8.
26. Álvarez-Lerma F, et al; Grupo de estudio de Infección Fúngica del GTEI-SEMICYUC. Indicaciones del tratamiento antifúngico en pacientes ingresados en Servicios de Medicina Intensiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:279-85.
27. Pemán J, Zaragoza R. Current diagnostic approaches to invasive candidiasis in critical care settings. *Mycoses* 2010; 53:424-33.
28. Philippe Eggimann and Luis Ostrosky-Zeichnerb. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:465-469
29. Eggimann P, Ostrosky-Zeichnerb L. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 2011; 1:37.
30. Pfaller MA, Diekma DJ, Ostrosky-Zichner L, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol* 2008; 46:2620-9.
31. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883-93.
32. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Monzon A, Buitrago MJ, Rodriguez-Tudela JL. Activity profile in vitro of micafungin against spanish clinical isolates of common and emerging species of yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2192-5.
33. Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, et al. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:57-62.
34. Ernst EJ, Roling EE, Petzold CR, Keele DJ, Klepser ME. In vitro activity of micafungin (FK-463) against *Candida* spp.: microdilution, time-kill, and postantifungal-effect studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3846-53.
35. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1773-80.
36. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010; 51:295-303.

37. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:654–61.
38. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519–27.
39. Dupont B, Lortholary O, Ostrosky-Zeichner L, Stucker F, Yeldandi V. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B. *Crit Care* 2009; 13:R159.
40. Yamada N, Kumada K, Kishino S, Mochizuki N, Ohno K, Ogura S. Distribution of micafungin in the tissue fluids of patients with invasive fungal infections. *J Infect Chemother* 2011; 17:731–4.
41. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:1479–92.
42. Zilberberg MD, Kothari S, Shorr AF. Cost-effectiveness of micafungin as an alternative to fluconazole empiric treatment of suspected ICU-acquired candidemia among patients with sepsis: a model simulation. *Crit Care* 2009; 13:R94.
43. Sidhu MK, van Engen AK, Kleintjens J, Schoeman O, Palazzo M. Cost-effectiveness of analysis micafungin versus caspofungin for treatment of systemic *Candida* infections in UK. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:2049–59.