

Rafael Zaragoza¹
Ricard Ferrer²
Emilio Maseda³
Pedro Llinares⁴
Alejandro Rodríguez⁵
on behalf of THE EPICO
PROJECT GROUP*

PROYECTO ÉPICO 2.0. Desarrollo de unas recomendaciones terapéuticas educativas mediante metodología DELPHI en pacientes críticos adultos no neutropénicos con candidiasis invasiva en situaciones especiales

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset Valencia

²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Mútua de Terrasa

³Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario La Paz, Madrid

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

⁵Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Juan XXIII, Tarragona.

RESUMEN

Introducción. Aunque en la última década se ha mostrado una mejoría en el manejo de la candidiasis invasiva, todavía existe controversia, especialmente en el tratamiento antifúngico en situaciones clínicas especiales.

Objetivos. Identificar los principales conocimientos clínicos y elaborar recomendaciones con un alto nivel de consenso, necesarios para la elección del tratamiento antifúngico en situaciones especiales en sus diversos escenarios en pacientes adultos críticos no neutropénicos con candidiasis invasiva.

Métodos. Cuestionario prospectivo español, que mide el consenso mediante la técnica Delphi, se realizó de forma anónima y por correo electrónico con 23 expertos multidisciplinarios nacionales, especialistas en infecciones fúngicas invasivas de cinco sociedades científicas nacionales, incluyendo Intensivistas, Anestesiólogos, Microbiólogos, Farmacólogos y Especialistas en Enfermedades Infecciosas que respondieron a 30 preguntas preparadas por el grupo de coordinación, tras una revisión exhaustiva de la literatura de los últimos cinco años. Los objetivos educativos contemplaron cuatro categorías, incluyendo candidiasis peritoneal, pacientes inmunodeprimidos, situaciones especiales y fracasos orgánicos. El nivel de acuerdo alcanzado entre los expertos en cada uno de las categorías debería superar el 75% para ser seleccionada. En un segundo término, después de extraer las recomendaciones de los temas seleccionados, se celebró una reunión presencial con más de 60 especialistas y se les solicitó la validación de las recomendaciones pre-seleccionadas.

Mediciones y Resultados Principales. En un primer término, se realizó una pre-selección de 15 recomendaciones (Candidiasis peritoneal (3), Pacientes inmunosuprimidos (6), Situaciones especiales (3), Fracasos orgánicos (3)). Después de la segunda ronda, las siguientes 13 recomendaciones fueron

validadas: **Candidiasis peritoneal:** Debido al mal pronóstico de la peritonitis candidiásica, se recomienda un adecuado control del foco infeccioso junto a un tratamiento antifúngico precoz y apropiado. Se recomienda iniciar un tratamiento antifúngico empírico en pacientes con peritonitis secundaria nosocomial y con factores de riesgo de colonización por *Candida* spp. o en aquellos pacientes con peritonitis terciaria. En la peritonitis candidiásica, se recomienda utilizar una equinocandina en los pacientes inestables o en aquellos que han recibido previamente azoles o en los que se aísla *Candida* spp. resistente a fluconazol. **Pacientes inmunodeprimidos.** En el tratamiento de la candidiasis invasora con azoles en un paciente con trasplante de órgano sólido, deben considerarse sus interacciones y hepatotoxicidad. En el paciente neutropénico, la duración del tratamiento de la candidemia debe ser de 14 días desde el primer cultivo negativo y hasta la normalización de la cifra de neutrófilos. En un paciente neutropénico con candidemia, caspofungina es la equinocandina con más respaldo científico. Caspofungina es la equinocandina de elección en la neutropenia febril con sospecha de candidemia. En un paciente neutropénico inestable con candidemia y catéter venoso central de fácil recambio, es aconsejable la retirada del mismo. **Situaciones especiales:** En el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes con disfunción hepática moderada (Child B) se recomienda utilizar equinocandinas (preferentemente anidulafungina o caspofungina con ajuste de dosis) y se debe evitar el uso de azoles. Aunque las interacciones farmacológicas de las equinocandinas son pocas, se recomienda revisar la medicación concomitante y en caso de posible interacción, utilizar preferentemente anidulafungina. **Fracasos orgánicos:** 1.-En lo que a seguridad se refiere las equinocandinas son la familia de antifúngicos de primera elección. Todas las equinocandinas son iguales para el tratamiento de los pacientes que necesitan técnicas continuas de depuración extrarrenal y no precisan ajuste de dosis. El uso de azoles precisa importantes ajustes de dosis en el paciente en tratamiento con técnica continua o intermitente de depuración extrarrenal.

Conclusiones. El manejo de la candidiasis invasiva en pacientes de UCI requiere la aplicación de los conocimientos y destrezas que se detallan en nuestras recomendaciones. Estas recomendaciones ayudan a optimizar el tratamiento de los pa-

Correspondencia:
Rafael Zaragoza
Servicio de Medicina Intensiva,
Hospital Universitario Dr. Peset Valencia
Avda Gaspar Aguilar, 90
E- MAIL: zaragozar@ono.com
PHONE: +34961622569 - FAX: +34961622433

cientes críticos con candidiasis invasiva en distintos escenarios y situaciones clínicas y mejorar su pronóstico, basados en la metodología DELPHI.

PALABRAS CLAVE: Candidiasis invasiva, Metodología Delphi, pacientes críticos no neutropénicos, proyecto educacional, recomendaciones.

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

ABSTRACT

Introduction. Although there has been an improved management of Invasive Candidiasis in the last decade, still controversial issues remain, especially in different therapeutic critical care scenarios.

Objectives. We sought to identify the core clinical knowledge and to achieve high agreement recommendations required to care for critically ill adult patients with Invasive Candidiasis for antifungal treatment in special situations and different scenarios.

Methods. Second Prospective Spanish survey reaching consensus by the Delphi technique, conducted anonymously by electronic e-mail in the first phase to 23 national multidisciplinary experts in invasive fungal infections from five national scientific societies including Intensivists, Anesthesiologists, Microbiologists, Pharmacologists and Infectious disease specialists, answering 30 questions prepared by a coordination group after a strict review of literature in the last five years. The educational objectives spanned four categories, including peritoneal candidiasis, immunocompromised patients, special situations and organ failures. The agreement among panellists in each item should be higher than 75% to be selected. In a second phase, after extracting recommendations from the selected items, a meeting was held with more than 60 specialists in a second round invited to validate the preselected recommendations.

Measurements and Main Results. In the first phase, 15 recommendations were preselected (peritoneal candidiasis (3), immunocompromised patients (6), special situations (3) and organ failures (3)). After the second round the following 13 were validated: **Peritoneal candidiasis (3):** Source control and early adequate antifungal treatment is mandatory; empirical antifungal treatment is recommended in secondary nosocomial peritonitis with *Candida* spp colonization risk factors and in tertiary peritonitis. **Immunocompromised patients (5):** Consider hepatotoxicity and interactions before starting antifungal treatment with azoles in transplanted patients; treat candidemia in neutropenic adult patients with antifungal drugs at least 14 days after the first negative blood culture and until normalization of neutrophil count is achieved. Caspofungin, if needed, is the echinocandin with most scien-

tific evidence to treat candidemia in neutropenic adult patients; Caspofungin is also the first choice drug to treat febrile candidemia; in neutropenic patients with candidemia remove catheter. **Special situations (2):** In moderate hepatocellular failure, patients with invasive candidiasis use echinocandins (preferably low doses of anidulafungin and caspofungin) and try to avoid azoles; in case of possible interactions review all of the drugs involved and preferably use Anidulafungin. **Organ failures (3):** Echinocandins are the safest antifungal drugs; reconsider the use of azoles in patients under renal replacement therapy; all of the echinocandins are accepted for the treatment of patients under continuous renal replacement therapy and do not require dosage adjustment.

Conclusions. Treatment of Invasive Candidiasis in ICU patients requires a broad range of knowledge and skills as summarized in our recommendations. These recommendations may help to optimize the therapeutic management of these patients in special situations and different scenarios and improve their outcome based on the DELPHI methodology.

KEY WORDS: Invasive candidiasis, Delphi technique, Non-neutropenic critically ill patients, educational project, recommendations

INTRODUCCIÓN

El presente estudio de investigación tiene por objetivo principal analizar la situación actual del manejo del paciente crítico en los hospitales de nuestro país y obtener en esta su segunda edición una serie de recomendaciones terapéuticas en situaciones especiales en el paciente crítico y sus diversos escenarios mediante metodología DELPHI. Para ello, en primer término, desde el año 2012 se ha conformado un panel de especialistas de cinco sociedades científicas –Asociación española de Micología (AEM) como promotora, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR); Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC); y Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)– con amplia experiencia en el tratamiento del paciente crítico–, a los que se ha solicitado la cumplimentación de un cuestionario elaborado por los cinco coordinadores responsables de la investigación tras realizar una exhaustiva revisión de la literatura al igual que se hizo en la primera edición de este proyecto¹.

En un segundo término y tras la elaboración de las recomendaciones resultantes por el grupo coordinador, se realizó una segunda vuelta en una reunión presencial en la que 60 especialistas de toda la geografía nacional y que atienden de forma habitual pacientes críticos adultos con candidiasis invasiva validaron las recomendaciones preseleccionadas mediante votación.

METODOLOGÍA

El panel de especialistas ha sido constituido por 23 especialistas con una amplia distribución geográfica en nuestro

país y pertenecientes a las cinco sociedades científicas colaboradoras en la investigación. La razón para su inclusión en el panel obedece a su experiencia tanto en la investigación de la candidemia como en el pronóstico y manejo clínico del paciente crítico con confirmación de candidiasis invasiva.

Para llevar a cabo el estudio se ha empleado la metodología Delphi con objeto de optimizar el proceso de consulta a los 23 miembros del panel. Concretamente, la metodología Delphi posibilita el conocimiento de la opinión grupal, que no meramente individual, del colectivo de expertos en las diferentes áreas de información planteadas por los coordinadores. Para ello se requiere un nivel de consenso superior al 75% (18 de 23) por el total de expertos consultados en cada una de las preguntas formuladas, ya sea en el 'Top 4' (valoración de 7 o más puntos) o en el 'Bottom 4' (valoración de 4 o menos puntos) en las preguntas en escala métrica, o en el 'Top 2' ('Muy de acuerdo' o 'Bastante de acuerdo', o 'Siempre' o 'Casi siempre') o en el 'Bottom 2' ('Poco de acuerdo' o 'Nada de acuerdo', o 'Casi nunca' o 'Nunca') en las preguntas en escala categórica.

En los casos en que la respuesta mayoritaria a una pregunta fue compartida por 13-17 participantes ($> 50\%$ y $\leq 75\%$ de los miembros del panel), el nivel de consenso se estableció como medio, mientras que en aquellos en los que fue únicamente compartida por 12 o menos expertos ($\leq 50\%$ de los miembros del panel) el nivel de consenso se definió como bajo.

Las cuestiones, 30 en total, elaboradas por los coordinadores (anexo 1) se distribuyeron en 4 secciones o especialidades diferenciadas: sección Candidiasis peritoneal, 9 preguntas (desarrolladas por E.M. y A.R.); sección Tratamiento en el paciente inmunodeprimido y trasplantado, 7 preguntas (desarrolladas por P.L. y R.Z.); sección Tratamiento antifúngico en situaciones especiales, 7 preguntas (desarrolladas por R.F. y P.L.); y sección Tratamiento antifúngico en presencia de fracaso orgánico, 7 preguntas (desarrolladas por R.Z. y R.F.).

La metodología del estudio contempló el desarrollo de dos fases. En la primera, y con objeto de conocer los niveles de consenso para las diferentes preguntas planteadas, los 23 especialistas participantes (anexo 1) respondieron entre los días 7 de junio y 14 de junio de 2013, de forma anónima y a través internet a un cuestionario totalmente estructurado en base a preguntas en escala métrica (mayoría) y categórica. Los coordinadores, responsables de la búsqueda sistemática de literatura para la elaboración de las preguntas, no respondieron el cuestionario.

Las cuestiones que no alcanzaron un nivel de consenso suficiente –la respuesta mayoritaria debía ser compartida por al menos 19 de los 24 expertos participantes para alcanzar el nivel de consenso superior al 75% requerido habitualmente en los estudios Delphi– fueron propuestas para su inclusión en la segunda fase, desarrollada entre los días de 17 y 21 de junio de 2013 a través de internet con la participación anónima de 19 de los 24 especialistas incluidos en la muestra inicial. Los coordinadores, responsables del análisis e identificación de las cuestiones con mayor divergencia de opinión, tampoco respondieron a las preguntas incluidas en la segunda fase.

Tras ello, y como se ha referido anteriormente, se generaron unas recomendaciones que pasaron a ser validadas en la reunión presencial el día 25 de septiembre de 2013.

RESULTADOS

PRIMERA FASE. EXPERTOS DELPHI.

Sección "Candidiasis peritoneal"

1.- *Valore su grado de acuerdo con el siguiente enunciado: En los pacientes críticos quirúrgicos la peritonitis candidiásica es un factor de mal pronóstico.*

Rationale: La mortalidad de la peritonitis candidiásica es muy elevada, estableciéndose en torno al 20-70%²⁻⁴.

La inmensa mayoría (95,6%) de los expertos consultados considera que la peritonitis candidiásica es un factor de mal pronóstico en los pacientes quirúrgicos. Concretamente, y en una escala de 1 a 5 puntos en el que el 5 representa el grado máximo de acuerdo, 22 de los 23 especialistas otorgaron 4 o 5 puntos a la afirmación. El nivel de consenso fue alto (Top 2 $> 75\%$).

2.- *Valore su grado de acuerdo con las siguientes afirmaciones: 1) El control del foco infeccioso es el factor determinante en la evolución de la peritonitis candidiásica al margen del tratamiento antifúngico utilizado; 2) El tratamiento antifúngico precoz y apropiado es el factor más importante en la mortalidad asociada a la peritonitis candidiásica; 3) El control del foco infeccioso y el tratamiento antifúngico precoz y apropiado son los factores determinantes en la mortalidad asociada a la peritonitis candidiásica.*

Rationale: Existe cierto debate en cuanto al significado de los cultivos peritoneales positivos para *Candida*^{5,6} y sobre si el tratamiento antifúngico disminuye la mortalidad. No obstante, diferentes estudios en pacientes con candidiasis invasiva han demostrado que el tratamiento antifúngico precoz y apropiado en pacientes con un control de foco adecuado disminuye la mortalidad^{2,3,7,8}.

1) El 65,2% de los expertos del panel coincide en señalar el control del foco infeccioso como el factor determinante en la evolución de la peritonitis candidiásica con independencia del tratamiento utilizado. Concretamente, 8 de los 23 especialistas afirmaron encontrarse 'muy de acuerdo' con la afirmación, mientras que 7 expertos se mostraron 'bastante de acuerdo'. Sin embargo, el grado de consenso fue medio (Top 4 $> 50\%$ y $\leq 75\%$).

2) De nuevo, solo un 65,2% de los especialistas consultados afirma que el tratamiento antifúngico precoz y apropiado constituye el factor más importante en la mortalidad asociada a la peritonitis candidiásica. Concretamente, y empleando una escala de 1 a 5 puntos en el que el 5 representa el grado máximo de acuerdo, 15 de los 23 especialistas otorgaron 4 o 5 puntos a la afirmación. El grado de consenso fue medio (Top 4 $> 50\%$ y $\leq 75\%$).

3) El nivel de consenso es total a la hora de considerar el control del foco infeccioso y el tratamiento antifúngico precoz y apropiado como los factores determinantes en la mortalidad asociada a la peritonitis candidiásica. Empleando la escala de 1 a 5 puntos, los 23 miembros del panel concedieron 4 o 5 puntos a la afirmación.

3.- *Valore la importancia de iniciar un tratamiento antifúngico empírico en paciente con peritonitis secundaria del tracto intestinal inferior adquirida en la comunidad.*

Rationale: La literatura carece de evidencia suficiente que avale el uso rutinario de tratamiento antifúngico empírico, incluso en pacientes de alto riesgo y en pacientes con peritonitis secundaria adquirida en la comunidad^{2,6,8-11}.

Únicamente 6 del total de 23 especialistas consultados (26%) panel considera importante iniciar un tratamiento antifúngico empírico en los pacientes que presentan peritonitis secundaria del tracto gastrointestinal inferior adquirida en la comunidad. Concretamente, y utilizando una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel de importancia máximo, 9 expertos concedieron 4 o menos puntos a la afirmación, mientras que 6 especialistas la valoraron con 4-6 puntos. La media se estableció en 4,2 puntos (DT: 2,56), estableciéndose el grado de consenso en bajo (Top 4 \leq 50%).

4.- *Valore la importancia de iniciar un tratamiento antifúngico empírico en paciente con peritonitis secundaria nosocomial y con factores de riesgo de aislamiento de *Candida* spp. (colonización).*

Rationale: Hay evidencia que sugiere que los pacientes con peritonitis candidiásica nosocomial tienen una mayor mortalidad que los pacientes con peritonitis candidiásica adquirida en la comunidad^{2,6,8,11}.

Una gran mayoría (91,2%) de los miembros del panel valora como importante el inicio de tratamiento empírico en los pacientes con peritonitis secundaria nosocomial y factores de riesgo de colonización por *Candida* spp. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel de importancia máximo, 21 especialistas otorgaron 7 o más puntos al enunciado, estableciéndose la media en 8,91 puntos (DT: 1,50). El grado de consenso resultó elevado (Top 4 > 75%).

5.- *Valore la importancia de iniciar un tratamiento antifúngico empírico en paciente con peritonitis terciaria.*

Rationale: Debería considerarse iniciar tratamiento empírico en pacientes con peritonitis secundaria nosocomial y peritonitis terciaria, puesto que el pronóstico empeora con el aislamiento de *Candida* spp.^{2,8-10,12-14}.

La totalidad de los miembros del panel considera que el inicio de tratamiento antifúngico empírico en un paciente con peritonitis terciaria resulta importante. Concretamente, y empleando una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel de importancia máximo, 12 especialistas concedieron

10 puntos a la afirmación, 5 expertos le otorgaron 9 puntos y 6 la valoraron con 8 puntos, por lo que la media se estableció en 9,26 puntos (DT: 0,86). El nivel de consenso fue, nuevamente, elevado (Top 4 > 75%).

6.- *Valore la importancia de iniciar un tratamiento antifúngico empírico en paciente con peritonitis secundaria del tracto gastrointestinal superior adquirida en la comunidad.*

Rationale: No existe evidencia en la literatura que apoye claramente el uso de tratamiento antifúngico empírico en esta situación¹⁵.

La mayoría (60,9%) de los miembros del panel coincide en señalar la importancia de iniciar tratamiento empírico en un paciente con peritonitis secundaria del tracto gastrointestinal superior adquirida en la comunidad. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel de importancia máximo, 14 especialistas otorgaron 7 o más puntos al enunciado, estableciéndose la media en 6,13 puntos (DT: 2,72). El grado de consenso fue medio (Top 4 > 50% y \leq 75%).

7.- *¿En qué medida una equinocandina debe ser el antifúngico de elección en los pacientes críticos con peritonitis candidiásica?*

Respuestas aportadas por los coordinadores: cuando se aísla en el líquido peritoneal cándida resistente a fluconazol, cuando el paciente está inestable, cuando el paciente ha recibido azoles previamente, en todos los casos.

Rationale: La literatura recoge evidencias que muestran que las equinocandinas pueden disminuir la mortalidad en comparación con otros tratamientos antifúngicos (27% vs. 36%)^{16,17}. La guía clínica europea de tratamiento antifúngico en pacientes adultos no-neutropénicos con candidiasis invasiva considera con la máxima recomendación (IA) a las cándinas en el tratamiento empírico inicial¹⁵.

La totalidad de los expertos considera que el tratamiento antifúngico de elección en los pacientes críticos con peritonitis candidiásica debe venir establecido por la administración de una equinocandina en los casos en los que se aisle *Candida* spp. resistente a fluconazol en el líquido peritoneal, el paciente se encuentre inestable o el paciente ha sido tratado previamente con azoles. En estos casos, el nivel de consenso fue alto (Top 2 > 75%). No así en todos los casos referidos a esta situación clínica, en la que solo el 56,5% de los especialistas afirmó administrar 'siempre' o 'casi siempre' una equinocandina como primera elección, por lo que el nivel de consenso fue medio (Top 4 > 50% y \leq 75%).

8.- *Valore el grado en que utilizaría cada equinocandina, en el caso de elegir una equinocandina un paciente crítico con peritonitis candidiásica.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: anidulafungina, caspofungina, micafungina.

Rationale: Los estudios no han demostrado una superio-

ridad entre las diferentes candidinas en el tratamiento de los pacientes con peritonitis candidiásica^{8,18,19}.

El nivel de consenso de los expertos es elevado (Top 4 > 75%) a la hora de utilizar anidulafungina, caspofungina o micafungina en el manejo de un paciente crítico con peritonitis candidiásica. Concretamente, y utilizando una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel de importancia máximo, el 86,9% de los miembros del panel concedió 7 o más puntos a caspofungina (media: 8,52 puntos) y micafungina (media: 8,09 puntos), valoración que en el caso de anidulafungina (media: 8,13 puntos) fue compartida por el 78,2% de los especialistas.

9.- *Frecuencia de cada una de las acciones, en el caso de haber iniciado un tratamiento antifúngico empírico por sospecha de peritonitis candidiásica nosocomial y sin confirmación microbiológica posterior en los cultivos tomados en el quirófano.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: no me fio de los cultivos y si el paciente ha mejorado su situación clínica se debe mantener el tratamiento antifúngico inicial 2 semanas independientemente de los cultivos negativos, mantener el tratamiento antifúngico inicial entre 7-10 días, suspender el tratamiento antifúngico a partir del tercer día de estabilidad clínica, suspender el tratamiento antifúngico en cualquier caso.

Rationale: No existe evidencia en la literatura que apoye claramente el uso de tratamiento antifúngico empírico en esta situación¹⁵.

La mayoría (65,2%) de los expertos consultados reconoce no mantener 'nunca' o 'casi nunca' el tratamiento antifúngico inicial durante 2 semanas en los pacientes con sospecha de peritonitis candidiásica nosocomial en los que, con independencia, aun no habiendo confirmación microbiológica, se observa una mejoría clínica. De la misma manera, solo un 47,8% de los especialistas afirma mantener el tratamiento empírico inicial en todos o en la mayoría de sus pacientes en esta situación, mientras que únicamente un 34,8% considera que el tratamiento debe suspenderse 'siempre' o 'casi siempre' a partir del tercer día de estabilidad clínica. Finalmente, 5 miembros del panel (21,7%) aseguraron que el tratamiento debe suspenderse 'casi siempre' en cualquier caso, opción que reconocen no adoptar 'nunca' o 'casi nunca' 8 de los 23 especialistas. En consecuencia, el nivel de consenso fue bajo para todas las respuestas (Top 2 y Bottom 2 ≤ 50%), razón por la que fue seleccionada para la segunda fase del estudio, en la que no se observó una variación significativa en la valoración de las opciones de respuesta aportadas por los coordinadores.

Sección "Tratamiento en el paciente inmunodeprimido y trasplantado"

1.- *Valore su grado de acuerdo con la siguiente afirmación: El uso de azoles es un problema para el tratamiento de*

la candidiasis invasora en un paciente crítico no neutropénico con trasplante de órgano sólido por el riesgo de hepatotoxicidad e interacción con fármacos anticalcineurínicos.

Rationale: En todas las guías se recogen las limitaciones que tienen en pacientes trasplantados con candidiasis el uso de anfotericina B desoxicolato, por su nefrotoxicidad y con los azoles por las posibles interacciones con los fármacos anticalcineurínicos, ya que el metabolismo de ambos depende del citocromo P450, por lo que es importante la monitorización de los niveles plasmáticos tanto de los inmunosupresores como de los azoles²⁰⁻²².

La mayoría (78,3%) de los especialistas consultados se muestra de acuerdo en considerar que el uso de azoles, dado su riesgo de hepatotoxicidad y de interacción con los fármacos anticalcineurínicos, pueden suponer un problema en el tratamiento de la candidiasis invasora en la población de pacientes críticos no neutropénicos sometidos a trasplante de órgano sólido. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel de importancia máximo, 18 expertos concedieron 7 o más puntos a la afirmación. La media se estableció en 7,70 puntos (DT: 1,84). El grado de consenso fue alto (Top 4 > 75%).

2.- *Valore su grado de acuerdo con la siguiente afirmación: En un paciente trasplantado, el tratamiento de una candidiasis invasora debe diferir del de otros tipos de pacientes.*

Rationale: Las características de los pacientes trasplantados podrían influir, en especial por los fármacos inmunosupresores concomitantes, en la elección del tratamiento antifúngico^{23,24}.

Solo 14 de los 23 miembros del panel (65,2%) considera que el haber recibido un trasplante supone una situación especial a la hora de recibir tratamiento ante una candidiasis invasora. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel máximo de importancia, 15 especialistas expertos concedieron 7 o más puntos a la afirmación, estableciéndose la media en 6,91 puntos (DT: 2,52). La pregunta fue seleccionada para la segunda fase del estudio, en la que el porcentaje de expertos que valoraron el enunciado con 7 o más puntos se redujo al 52,6%. En consecuencia, el nivel de consenso para ambas fases fue medio (Top 4 > 50% y ≤ 75%).

3.- *En un paciente trasplantado con candidiasis invasora en el que se considera el tratamiento con una equinocandina, señale por favor en qué medida prefiere/usa cada una de ellas.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: anidulafungina, caspofungina, micafungina.

Rationale: Anidulafungina, a diferencia de caspofungina y micafungina, no sufre metabolización a nivel del citocromo P450, por lo que carece de interacciones medicamentosas con los calcineurínicos y otros fármacos utilizados en los pacientes trasplantados^{23,24}.

El nivel de consenso de los miembros del panel es alto (Top 4 > 75%) con respecto a la elección de anidulafungina o

casposfungina en el tratamiento de los pacientes trasplantados con candidiasis invasora. Concretamente, y empleando una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel de importancia máximo, el 78,3% de los miembros del panel concedió 7 o más puntos tanto al uso de casposfungina (media: 7,39 puntos) como de anidulafungina (media: 7,35 puntos). Por el contrario, solo el 43,3% se valoró con 7 o más puntos la opción de tratamiento con micafungina (media 5,70) en esta situación, alcanzándose un grado de consenso bajo (Top 4 \leq 50%).

4.- *Valore su grado de acuerdo con la siguiente afirmación: La duración del tratamiento de una candidemia en un paciente neutropénico debe ser de 14 días desde el último cultivo negativo y hasta la normalización de la cifra de neutrófilos.*

Rationale: La totalidad de las guías de consenso se muestran de acuerdo en que el tratamiento de la candidemia en el paciente neutropénico sea igual al del no neutropénico, pero esperando a la normalización de las cifras de neutrófilos^{18,20,25}.

La totalidad de los expertos del panel considera que la duración del tratamiento de la candidemia en el paciente neutropénico debe establecerse en 14 días a partir del último cultivo negativo y hasta la confirmación de normalización de los niveles de neutrófilos. Concretamente, y partiendo de una escala de 1 a 5 puntos en la que el 5 representa el nivel máximo de importancia, 13 expertos concedieron 5 puntos a la afirmación y 10 especialistas le otorgaron 4 puntos. Nivel de consenso elevado (Top 2 > 75%).

5.- *En el caso de un paciente neutropénico con candidemia, señale por favor en qué medida considera que es adecuado administrar los siguientes tratamientos por seguridad y experiencia.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: anidulafungina, casposfungina, micafungina.

Rationale: Entre las distintas equinocandinas, casposfungina y micafungina son aquellas en cuyos estudios se ha incluido un mayor número de pacientes neutropénicos (aproximadamente un 10%), mientras que los trabajos con anidulafungina incluyen un número más reducido de pacientes (<3%). Las Guías de Práctica Clínica de la IDSA¹⁸ y de la SEIMC²⁰ recomiendan el uso de casposfungina como equinocandina de elección.

El nivel de consenso entre los especialistas es total (100%) a la hora de valorar la experiencia y seguridad de la administración de casposfungina en el tratamiento del paciente neutropénico con candidemia. En este caso, y partiendo de una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel máximo de importancia, los 23 miembros del panel otorgaron 7 o más puntos al uso de casposfungina (media: 9,39 puntos) en esta situación. Sin embargo, el grado de consenso fue medio (Top 4 > 50% y \leq 75%) en el caso de micafungina (media: 6,87 puntos) y anidulafungina (media: 6,22 puntos), opciones terapéuticas que fueron valoradas con 7 o más puntos por, respectivamente, un 65,2% y un 52,1% de los especialistas consultados.

6.- *En el tratamiento empírico durante la neutropenia febril cuando se sospecha de una candidemia, señale por favor en qué medida considera administrar cada uno de los siguientes tratamientos.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: anidulafungina, casposfungina, micafungina.

Rationale: Anfotericina liposomal o casposfungina constituyen, con el mismo grado de evidencia (A-1), el tratamiento empírico de elección en el paciente neutropénico con sospecha de candidiasis invasora^{18,20,25}. Casposfungina ha demostrado una eficacia similar a la de anfotericina liposomal, pero con una mejor tolerancia²⁶. La literatura carece de estudios con anidulafungina o micafungina en el tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos.

De nuevo, el grado de consenso de los expertos del panel es completo en la elección de casposfungina para el tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia febril con sospecha de candidemia. Por su parte, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel máximo de importancia, un 56,6% de los especialistas valoró con 7 o más puntos la administración de micafungina (media: 6,09 puntos), por lo que el grado de consenso fue medio (Top 4 > 50% y \leq 75%). Finalmente, la opción de tratamiento con anidulafungina (media: 4,83 puntos) recibió 7 o más puntos por únicamente el 47,4% de los expertos, alcanzándose un nivel de consenso bajo (Top 4 \leq 50%).

7.- *¿Debe retirarse el catéter venoso central en un paciente neutropénico con candidemia?*

Rationale: El manejo de catéteres intravasculares en pacientes neutropénicos con candidemia es menos sencillo que en el paciente no neutropénico, donde la decisión de retirada parece más clara. En estos pacientes, la distinción de candidemia asociada con el tubo digestivo y la asociada con catéter vascular puede resultar difícil. Los datos de la retirada del catéter son menos convincentes y, en ocasiones, el acceso venoso plantea dificultades. Sea como fuere, la mayoría de autores recomiendan su retirada, especialmente si la candidemia es persistente y el nuevo acceso venoso no es dificultoso^{20,25,27}.

La mayoría de los expertos consultados (82,6%) afirma que la retirada de un catéter venoso central (CVC) debe contemplarse en todas o casi todas las ocasiones en el paciente neutropénico con candidemia. Concretamente, y partiendo de una escala de 1 a 5 puntos en la que el 5 representa el nivel máximo de importancia, 19 especialistas valoraron con 4 o 5 puntos la retirada del CVC en esta situación. El nivel de consenso fue, una vez más, alto (Top 2 > 75%).

Sección "Tratamiento antifúngico en situaciones especiales"

1.- *Valore su grado de acuerdo con la afirmación: En la candidiasis invasiva es importante ajustar la dosis de equinocandina al peso corporal del paciente.*

Rationale: Las equinocandinas son antifúngicos concentración-dependientes. La dosificación puede depender del peso del paciente, aspecto especialmente relevante en la población con obesidad mórbida^{28,29}.

La mayoría de especialistas (78,2%) coincide en señalar que la importancia de ajustar la dosis de equinocandina al peso corporal en el tratamiento del paciente con candidiasis invasiva. Concretamente, y en una escala de 1 a 5 puntos en la que el 5 representa el nivel máximo de importancia, 18 especialistas concedieron 4 o 5 puntos a la afirmación. El nivel de consenso fue alto (Top 2 > 75%).

2.- *En caso de considerar administrar dosis más altas en pacientes obesos mórbidos, ¿hasta qué punto considera que es efectivo y seguro hacerlo con las siguientes equinocandinas?*

Respuestas aportadas por los coordinadores: anidulafungina, caspofungina, micafungina.

Rationale: Las equinocandinas son antifúngicos concentración-dependientes. La dosificación puede depender del peso del paciente, aspecto especialmente relevante en la población con obesidad mórbida^{28,29}.

La gran mayoría de miembros del panel (91,2%) considera que la administración de dosis más altas de caspofungina resulta efectiva y segura en el manejo de los pacientes con obesidad mórbida que presentan candidiasis. Una afirmación que en el caso de micafungina y anidulafungina fue contemplada por, respectivamente, el 69,5% y el 65,1% de los especialistas. Concretamente, y empleando una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel máximo de importancia, las puntuaciones medias obtenidas fueron de 8,09 puntos para caspofungina (DT: 1,56), de 7,04 puntos para micafungina (DT: 1,66) y de 6,57 puntos para anidulafungina (DT: 2,81). El grado de consenso fue elevado para caspofungina (Top 4 > 75%), así como medio para micafungina y anidulafungina (Top 4 > 50 y ≤ 75%).

3.- *En caso de considerar administrar dosis más altas de antifúngicos, por favor señale la importancia que usted da a cada uno los siguientes factores.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: tipo de antifúngico, necesidad de aumentar la eficacia, riesgo de toxicidad, incremento de costes, peso del paciente.

Rationale: Las equinocandinas son antifúngicos concentración-dependientes. La dosificación puede depender del peso del paciente, aspecto especialmente relevante en la población con obesidad mórbida^{28,29}. Si bien el escalado de dosis ha demostrado beneficios en algunas circunstancias, deben también considerarse la seguridad y los mayores costes asociados a esta estrategia^{30,31}.

La totalidad de los expertos del panel (100%) coincide en señalar el peso como factor importante a la hora de considerar la administración de dosis más altas de antifúngicos. Una valoración, asimismo, compartida por el 96,6% de los especialistas

en referencia al tipo de antifúngico; por el 95,5% en el caso de necesidad de aumento de la eficacia; y por el 86,9% en caso de riesgo de toxicidad. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el valor de importancia máximo, la puntuación media alcanzada por el peso del paciente se estableció en 8,57 puntos (DT: 0,95); en 8,91 puntos la del tipo de antifúngico (DT: 1,12); en 8,83 puntos la referida a la necesidad de aumento de la eficacia (DT: 1,56); y en 8,61 puntos la asociada con el riesgo de toxicidad (DT: 1,37). En consecuencia, el nivel de consenso para todas y cada una de las distintas opciones de respuesta fue elevado (Top 4 > 75%).

Por el contrario, solo un 52,1% de los especialistas concedió 7 o más puntos a la importancia del incremento de costes en esta situación, estableciéndose la media de puntuación en 6,61 puntos (DT: 2,02) y alcanzándose un grado de consenso medio (Top 4 > 50 y ≤ 75%).

4.- *Valore su grado de acuerdo con afirmaciones respecto al tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes con grado de afectación hepática (Child B).*

Respuestas aportadas por los coordinadores: podemos utilizar micafungina, podemos utilizar anidulafungina, podemos utilizar caspofungina, debemos evitar el uso de anfotericina B, debemos evitar el uso de azoles.

Rationale: Las equinocandinas son fármacos de metabolismo hepático, por lo que sus concentraciones plasmáticas se ven alteradas, si bien de una forma diferente, en caso de disfunción hepática³². En la disfunción hepática moderada (Child B), los niveles de caspofungina se ven por lo general incrementados, mientras que los de micafungina se ven disminuidos y los de anidulafungina no se ven alterados³³. Los azoles tienen riesgo de hepatotoxicidad y pueden también requerir ajuste de dosis en la insuficiencia hepática moderada.

El nivel de consenso de los especialistas es completo con respecto a la idoneidad de administrar anidulafungina en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes con grado de afectación hepática (Child B). Una situación en la que, asimismo, el 82,6% de los especialistas también se muestra de acuerdo en utilizar caspofungina y en la que el 78,2% coincide en evitar el uso de azoles. Por tanto, el grado de consenso para las tres opciones referidas es elevado (Top 2 > 75%). No así en el caso del empleo de micafungina en esta población de pacientes, opción avalada por un 60,9% de los miembros del panel (nivel de consenso medio; Top 2 > 50 y ≤ 75%); ni en la evitación del uso de anfotericina B, con la que únicamente un 30,4% de los expertos se muestra 'de acuerdo' o 'muy de acuerdo' (nivel de consenso bajo; Top 2 ≤ 50%)

5.- *Interacciones de las equinocandinas. Señale por favor el nivel de interacciones de las equinocandinas.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: Nivel de interacciones bajo/Nivel de interacciones bajo para anidulafungina, caspofungina, micafungina.

Rationale: Los pacientes críticos habitualmente se en-

cuentran polimedificados. Las equinocandinas presentan, por lo general, pocas interacciones farmacológicas dado que no son un sustrato apreciable de los sistemas CYP y glicoproteína-P, razón por la que las interacciones resultan poco relevantes en la práctica clínica^{32,34}.

La mayoría de los expertos consultados (82,6%) afirma que anidulafungina presenta un bajo nivel de interacciones con otros fármacos. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en el que el 10 representa el grado de valoración máximo, 19 de los 23 especialistas valoraron con 4 o menos puntos el perfil de interacciones de anidulafungina, alcanzándose una puntuación promedio de 2,61 puntos. Nivel de consenso alto (Bottom 4 > 75%).

No se alcanzó consenso a la hora de valorar el perfil de interacciones de caspofungina y micafungina. Concretamente, el porcentaje de especialistas que consideró que caspofungina presenta un nivel de interacciones alto fue de un 56,5%. La puntuación media promedio fue de 6,22 puntos, con un nivel de consenso medio (Top 4 > 50 y ≤ 75%). Por su parte, solo un 47,7% de los miembros del panel coincidió en señalar como bajo el perfil de interacciones de micafungina, alcanzándose una puntuación media de 4,78 puntos y un nivel de consenso bajo (Bottom 4 ≤ 50%).

6.- *Interacciones de las equinocandinas. Señale por favor la importancia que estas interacciones tienen en la práctica clínica.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: Importancia baja de las interacciones/Importancia alta de las interacciones para anidulafungina, caspofungina, micafungina.

Rationale: Los pacientes críticos habitualmente se encuentran polimedificados. Las equinocandinas presentan, por lo general, pocas interacciones farmacológicas dado que no son un sustrato apreciable de los sistemas CYP y glicoproteína-P, razón por la que las interacciones resultan poco relevantes en la práctica clínica^{32,34}.

La mayoría de los especialistas (82,6%) concede una baja importancia a las interacciones asociadas con anidulafungina a la hora de administrar el fármaco. Concretamente, y utilizando una escala de 0 a 10 puntos en el que el 10 representa el máximo nivel de importancia, 19 de los 23 especialistas valoraron con 4 o menos puntos la importancia de las interacciones de anidulafungina, estableciéndose la media en 2,96 puntos (DT: 2,48). Nivel de consenso alto (Bottom 4 > 75%).

Una vez más, no se alcanzó consenso en la valoración de la importancia que juegan las interacciones a la hora de administrar caspofungina o micafungina. Así, mientras un 43,4% de los expertos consideró que las interacciones son importantes en el caso de administrar caspofungina (grado de consenso bajo; Top 4 ≤ 50%), el 60,9% valoró como poco importante las interacciones a la hora de iniciar tratamiento con micafungina (nivel de consenso medio; Bottom 4 > 50 y ≤ 75%).

7.- *En caso de pacientes con candidiasis invasiva en tratamiento con equinocandinas que recibe otras medicaciones,*

valore el grado de importancia de los siguientes factores:

- 1) Revisar la medicación concomitante por si se requiere modificar la dosis de equinocandina.
- 2) Revisar la medicación concomitante por si hay que modificar la dosis de la misma.
- 3) Utilizar fármacos con pocas interacciones.
- 4) Medir niveles plasmáticos de fármacos.

Rationale: Los pacientes críticos habitualmente se encuentran polimedificados. Las equinocandinas presentan, por lo general, pocas interacciones farmacológicas dado que no son un sustrato apreciable de los sistemas CYP y glicoproteína-P, razón por la que las interacciones resultan poco relevantes en la práctica clínica^{32,34}. En caso de posible interacción, las alternativas son utilizar la equinocandina con menos interacciones³⁴, ajustar las dosis de los fármacos implicados y monitorizar estrechamente sus niveles.

1) El 82,7% de los expertos considera que la revisión de la medicación concomitante es un factor a tener en cuenta cuando se requiera la modificación de la dosis de equinocandina en un paciente con candidiasis invasiva. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel de importancia máximo, 19 especialistas otorgaron 7 o más puntos al enunciado, estableciéndose la media en 7,61 puntos (DT: 2,50). El grado de consenso fue alto (Top 4 > 75%).

2) El 78,3% de los especialistas afirma que la revisión de la medicación concomitante es importante en los casos en los que ésta deba ser modificada. La media de puntuación se estableció en 7,22 puntos (DT: 2,26). Alto nivel de consenso (Top 4 > 75%).

3) El uso de fármacos con pocas interacciones es un factor importante para el 78,1% de los miembros del panel en el manejo del paciente con candidiasis invasiva en tratamiento con equinocandinas que recibe otras medicaciones. La puntuación media fue de 7,22 puntos (DT: 2,46). Nivel de consenso alto (Top 4 > 75%).

4) El 65,2% de los especialistas afirma que en el paciente con candidiasis invasiva en tratamiento con equinocandinas que recibe otras medicaciones es importante la medición de los niveles plasmáticos de los fármacos. La puntuación media en la escala de 0 a 10 puntos se estableció en 7,09 puntos (DT: 2,84), siendo el grado de consenso medio > 50 y ≤ 75%).

Sección "Tratamiento antifúngico en presencia de fracaso orgánico"

1.- *Por favor, valore el grado de seguridad de los siguientes antifúngicos.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: azoles, anfotericina B liposomal, anidulafungina, caspofungina, micafungina.

Rationale: En los ensayos clínicos publicados en candidiasis invasiva todas las equinocandinas se han mostrado más seguras que sus comparadores³⁵, en especial en términos de

nefrotoxicidad con las anfotericinas^{36,37}, no existiendo diferencia entre ellas cuando han sido comparadas entre sí^{38,39}.

La totalidad de los especialistas considera seguro el tratamiento con anidulafungina y caspofungina. Concretamente, y utilizando una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el grado máximo de valoración, las puntuaciones medias de anidulafungina y caspofungina fueron de, respectivamente, 8,70 puntos (DT: 0,88) y 8,17 puntos (DT: 0,94). Asimismo, la gran mayoría (91,3%) de los miembros del panel avala la seguridad de la administración con micafungina, estableciéndose la media en 7,87 puntos (DT: 1,18). En definitiva, el nivel de consenso para las tres equinocandinas fue elevado (Top 4 > 75%).

Por el contrario, el consenso fue bajo a la hora de valorar el grado de seguridad de los tratamientos con azoles o anfotericina B liposomal. Concretamente, únicamente un 39,1% de los expertos valoró con 7 o más puntos la seguridad de los azoles (puntuación media: 6,26; DT: 1,21), valoración que en caso de anfotericina B liposomal fue compartida por el 47,8% del panel (puntuación media: 6,09; DT: 1,88).

2.- Importancia del ajuste de dosis en paciente en tratamiento con ECMO y candidiasis invasiva y en tratamiento con los siguientes antifúngicos.

Respuestas aportadas por los coordinadores: Baja importancia del ajuste de dosis/Alta importancia del ajuste de dosis para azoles, anfotericina B liposomal, anidulafungina, caspofungina, micafungina.

Rationale: No existe evidencia en la literatura que clarifique esta situación en esta situación.

La mayoría de expertos del panel (82,5%) considera importante llevar a cabo el ajuste de la dosis de los azoles en el manejo de los pacientes con candidiasis invasiva sometidos a tratamiento con ECMO. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el grado de importancia máximo, 19 de los 23 especialistas valoraron con 7 o más puntos el ajuste de dosis en esta situación, estableciéndose la media en 8,61 puntos (DT: 1,14) y alcanzándose un alto nivel de consenso (Top 4 > 75%).

Por el contrario, y dada la ausencia de consenso para el resto de opciones de tratamiento aportadas por los coordinadores, la pregunta fue seleccionada para la segunda fase del estudio Delphi, en la que únicamente se observó un incremento significativo de los porcentajes de especialistas que otorgaron una baja importancia a la necesidad del ajuste de dosis en esta situación en los tratamientos con anidulafungina (47,8% a 74%), caspofungina (39,1% a 68%) y, muy especialmente, micafungina (39,1% a 79%).

3.- En el caso de un paciente con insuficiencia renal sin necesidad de uso de una técnica de depuración extrarrenal, ¿con qué frecuencia tiene que considerar el ajustar la dosis de equinocandinas?

Rationale: La baja excreción renal de anidulafungina, cas-

pofungina y micafungina conlleva la no necesidad de su ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal⁴⁰⁻⁴³.

La gran mayoría de los especialistas (91,3%) afirma no llevar a cabo un ajuste de dosis de la equinocandina en los pacientes con insuficiencia renal que no requiere depuración extrarrenal. Concretamente, 7 de los 23 expertos consultados aseguran no ajustar 'nunca' la dosis, mientras que 14 contemplan el ajuste solo en muy contadas ocasiones. El grado de consenso fue elevado (Bottom 2 > 75%).

4.- Importancia del ajuste de dosis en paciente en diálisis convencional y en tratamiento con los siguientes fármacos.

Respuestas aportadas por los coordinadores: Baja importancia del ajuste de dosis/Alta importancia del ajuste de dosis para azoles, anfotericina B liposomal, anidulafungina, caspofungina, micafungina.

Rationale: La baja excreción renal de anidulafungina, caspofungina y micafungina conlleva la no necesidad de su ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal⁴⁰⁻⁴³. La alta unión de las equinocandinas a proteínas plasmáticas, así como su elevado peso molecular, hacen que su eliminación tanto en diálisis como con técnicas continuas sea despreciable, tal y como han demostrado distintos ensayos clínicos^{33,44}. La eliminación del fluconazol es renal, por lo que se debe ajustar la dosis cuando el aclaramiento cae por debajo de 60 ml/min a la mitad de la dosis⁴⁵. Fluconazol es dializable, por lo que se necesita administrar dosis postdiálisis⁴⁵. En el caso de HFVC se necesitan importantes incrementos de dosis⁴⁶ debido a SC mayores de 0,746⁴⁷. El voriconazol sin embargo, no precisa ajuste de dosis⁴⁸ si bien no debe usarse, con aclaramientos de creatinina por debajo de 30 ml/min, su formulación intravenosa por la acumulación y posible toxicidad de su excipiente ciclodextrina⁴⁸. Aun así, se ha descrito su uso en pacientes con insuficiencia renal⁴⁹.

La gran mayoría de expertos consultados (91,2%) considera importante realizar un ajuste de la dosis de los azoles en el tratamiento de los pacientes sometidos a diálisis convencional. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el grado de importancia máximo, 21 de los 23 especialistas valoraron con 7 o más puntos el ajuste de dosis en esta situación, estableciéndose la media en 8,61 puntos (DT: 1,14). Nivel de consenso alto (Top 4 > 75%).

De la misma manera, el grado de consenso fue elevado (Bottom 4 > 75%) a la hora de descartar el ajuste de dosis de las equinocandinas en el manejo del paciente en diálisis convencional. Concretamente, la necesidad de realizar un ajuste de dosis fue calificada como baja por el 82,6% de los expertos en el caso de caspofungina (puntuación media: 2,83; DT: 1,87); por el 78,2% en el de anidulafungina (puntuación media: 2,91; DT: 2,13); y por el 78,2% en el de micafungina (puntuación media: 2,87; DT: 2,01).

Por el contrario, solo un 52,1% consideró valoró como importante la necesidad de ajustar la dosis de anfotericina B liposomal en esta situación, por lo que el nivel de consenso fue medio (Top 4 > 50 y ≤ 75%).

Table 1 **Recomendaciones de la primera fase.***Sección "Candidiasis peritoneal"*

- 1.-La peritonitis candidiásica es un factor de mal pronóstico y se recomienda utilizar un tratamiento antifúngico precoz y apropiado junto con un control eficaz del foco infeccioso.
- 2.-Se recomienda iniciar un tratamiento antifúngico empírico en pacientes con peritonitis secundaria nosocomial y con factores de riesgo de aislamiento de *Candida* spp. (colonización) o en aquellos pacientes con peritonitis terciaria.
- 3.-Se recomienda utilizar una equinocandina en los pacientes con peritonitis candidiásica inestables o en aquellos que han recibido previamente azoles o en los que se aísla en el líquido abdominal *Candida* spp. resistente a fluconazol.

Sección "Paciente inmunodeprimido y trasplantado"

1. En el tratamiento de la candidiasis invasora con azoles en un paciente con trasplante de órgano sólido, deben considerarse sus interacciones y hepatotoxicidad
- 2.-En el paciente neutropénico, la duración del tratamiento de la candidemia debe ser de 14 días desde el último cultivo negativo y hasta la normalización de la cifra de neutrófilos.
- 3.-En un paciente neutropénico con candidemia, caspofungina es la equinocandina de elección.
- 4.-Caspofungina es la equinocandina de elección en la neutropenia febril con sospecha de candidemia.
- 5.-En el paciente trasplantado con candidiasis invasora anidulafungina y caspofungina son las equinocandinas recomendadas
- 6.-En un paciente neutropénico inestable con candidemia y catéter venoso central de fácil recambio, es aconsejable la retirada del mismo.

Sección "Tratamiento antifúngico en situaciones especiales"

- 1.-En la candidiasis invasiva, con el fin de maximizar la eficacia, se recomienda aumentar la dosis de equinocandina (preferentemente caspofungina) en función del peso corporal del paciente.
- 2.-Aunque las interacciones farmacológicas de las equinocandinas son pocas, se recomienda revisar la medicación concomitante y en caso de posible interacción, utilizar preferentemente anidulafungina.
- 3.-En el paciente obeso mórbido con candidiasis invasiva, se recomienda aumentar la dosis de equinocandina

Sección "Tratamiento antifúngico en presencia de fracasos orgánicos"

- 1.-En lo que a seguridad se refiere las equinocandinas son la familia de antifúngicos de primera elección.
- 2.-Todas las equinocandinas son iguales para el tratamiento de los pacientes que necesitan técnicas continuas de depuración extrarrenal y no precisan ajuste de dosis".
- 3.-El uso de azoles precisa importantes ajustes de dosis en el paciente en tratamiento con técnica continua o intermitente de depuración extrarrenal.

5.- *Importancia del ajuste de dosis en paciente que necesita técnicas de depuración extrarrenal continua y en tratamiento con los siguientes fármacos.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: Baja importancia del ajuste de dosis/Alta importancia del ajuste de dosis para azoles, anfotericina B liposomal, anidulafungina, caspofungina, micafungina.

Rationale: La baja excreción renal de anidulafungina, caspofungina y micafungina conlleva la no necesidad de su ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal⁴⁰⁻⁴³. La alta unión de las equinocandinas a proteínas plasmáticas, así como

su elevado peso molecular, hacen que su eliminación tanto con diálisis como con técnicas continuas sea despreciable, tal y como han demostrado distintos ensayos clínicos^{33,44}. La eliminación del fluconazol es renal, por lo que se debe ajustar la dosis cuando el aclaramiento cae por debajo de 60 ml/min a la mitad de la dosis⁴⁵. Fluconazol es dializable, por lo que se necesita administrar dosis postdiálisis⁴⁵. En el caso de HFVC se necesitan importantes incrementos de dosis⁴⁶ debido a SC mayores de 0,7^{46,47}. El voriconazol sin embargo, no precisa ajuste de dosis⁴⁸ si bien no debe usarse, con aclaramientos de creatinina por debajo de 30 ml/min, su formulación intravenosa por la acumu-

Table 2 **Recomendaciones finales ÉPICO 2.0.***Sección "Candidiasis peritoneal"*

- 1.-Debido al mal pronóstico de la peritonitis candidiásica, se recomienda un adecuado control del foco infeccioso junto a un tratamiento antifúngico precoz y apropiado.
- 2.-Se recomienda iniciar un tratamiento antifúngico empírico en pacientes con peritonitis secundaria nosocomial y con factores de riesgo de colonización por *Candida* spp. o en aquellos pacientes con peritonitis terciaria.
- 3.-En la peritonitis candidiásica, se recomienda utilizar una equinocandina en los pacientes inestables o en aquellos que han recibido previamente azoles o en los que se aísla *Candida* spp. resistente a fluconazol.

Sección "Paciente inmunodeprimido y trasplantado"

- 1.-En el tratamiento de la candidiasis invasora con azoles en un paciente con trasplante de órgano sólido, deben considerarse sus interacciones y hepatotoxicidad.
- 2.-En el paciente neutropénico, la duración del tratamiento de la candidemia debe ser de 14 días desde el primer cultivo negativo y hasta la normalización de la cifra de neutrófilos.
- 3.-En un paciente neutropénico con candidemia, caspofungina es la equinocandina con más respaldo científico.
- 4.-Caspofungina es la equinocandina de elección en la neutropenia febril con sospecha de candidemia.
- 5.-En un paciente neutropénico inestable con candidemia y catéter venoso central de fácil recambio, es aconsejable la retirada del mismo.

Sección "Tratamiento antifúngico en situaciones especiales"

- 1.-En el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes con disfunción hepática moderada (Child B) se recomienda utilizar equinocandinas (preferentemente anidulafungina o caspofungina con ajuste de dosis) y se debe evitar el uso de azoles.
- 2.-Aunque las interacciones farmacológicas de las equinocandinas son pocas, se recomienda revisar la medicación concomitante y en caso de posible interacción, utilizar preferentemente anidulafungina.

Sección "Tratamiento antifúngico en presencia de fracasos orgánicos"

- 1.-En lo que a seguridad se refiere las equinocandinas son la familia de antifúngicos de primera elección.
- 2.-El uso de fluconazol precisa ajuste de dosis que hace reconsiderar su uso en el paciente en tratamiento con técnica continua o intermitente de depuración extrarrenal.
- 3.-Todas las equinocandinas son aceptadas y pueden considerarse similares para el tratamiento de los pacientes que necesitan técnicas de depuración extrarrenal, continuas o intermitentes, y no precisan ajuste de dosis.

lación y posible toxicidad de su excipiente ciclodextrina⁴⁸. Aun así, se ha descrito su uso en pacientes con insuficiencia renal⁴⁹.

De nuevo, una gran mayoría de expertos consultados (91,3%) considera importante llevar a cabo el ajuste de la dosis de los azoles en el manejo del paciente que requiere de técnicas de depuración extrarrenal continuas. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el grado de importancia máximo, 21 de los 23 especialistas valoraron con 7 o más puntos el ajuste de dosis en esta situación, estableciéndose la media en 8,83 puntos (DT: 1,30). Nivel de consenso alto (Top 4 > 75%).

Asimismo, el grado de consenso resultó una vez más elevado (Bottom 4 > 75%) a la hora de calificar como no necesario el ajuste de dosis de las equinocandinas en el manejo del paciente en esta situación. Concretamente, la necesidad de realizar un ajuste de dosis fue calificada como baja por el 91,3% de los miembros del panel en el caso de micafungina (puntuación media: 2,48; DT: 1,62); por el 86,9% en el de caspofungina (puntuación media: 2,61; DT: 1,50); y por el 86,2% en el de anidulafungina (puntuación media: 2,70; DT:1,74).

Finalmente, el porcentaje de especialistas que valoró como importante la necesidad de ajustar la dosis de anfotericina B li-

posomal en esta situación fue de solo un 52,1%, por lo que el nivel de consenso fue, de nuevo, medio (Top 4 > 50 y \leq 75%).

6.- *Valore su grado de acuerdo con la siguiente afirmación: Todas las equinocandinas son iguales para el tratamiento de los pacientes que necesitan técnicas continuas de depuración extrarrenal.*

Rationale: Ni micafungina⁵⁰ ni anidulafungina⁵¹ ni caspofungina⁵² parecen requerir un ajuste de la dosis con el uso de técnicas continuas de depuración extrarrenal. Se ha demostrado adsorción de las equinocandinas a las membranas de hemofiltración (hasta el 20% en el caso de anidulafungina) si bien no afecta los niveles plasmáticos mínimos requeridos.

La mayoría de los expertos consultados (73,9%) considera que no existen diferencias que determinen la elección de una equinocandina específica a la hora de tratar a un paciente que requiere técnicas continuas de depuración extrarrenal. Concretamente, 4 de los 23 especialistas se mostraron 'muy de acuerdo' con la afirmación, con la que 13 se manifestaron 'bastante de acuerdo'. Sin embargo, y dado que el grado de acuerdo fue inferior al 75%, el grado de consenso fue medio (Top 2 > 50% y \leq 75%).

7.- *En base a su experiencia, señale por favor el grado en el que utiliza cada una de las equinocandinas en el caso de un paciente que necesita técnicas continuas de depuración extrarrenal.*

Respuestas aportadas por los coordinadores: anidulafungina, caspofungina, micafungina.

Rationale: Las tres equinocandinas han sido estudiadas en pacientes bajo técnicas continuas de depuración extrarrenal⁵⁰⁻⁵².

La elección de micafungina para el tratamiento del paciente que requiere técnicas continuas de depuración extrarrenal es contemplada por el 73,8% de los expertos consultados. Una elección que, en el caso de la administración de caspofungina o de anidulafungina, contemplan respectivamente el 69,5% y el 60,7% de los especialistas del panel. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el grado máximo de valoración, las puntuaciones promedio para las distintas equinocandinas se establecen en: 7,22 puntos para micafungina (DT: 2,81); 6,57 puntos para anidulafungina (DT: 2,76); y 6,43 puntos para caspofungina (DT: 3,12).

Dada la ausencia de un consenso alto (Top 4 \leq 75%), la pregunta fue seleccionada para la segunda fase del estudio Delphi, en la que no se observó una variación significativa en las respuestas aportadas por los especialistas. En definitiva, y tras dos fases de estudio, el nivel de consenso fue medio (Top 4 > 50% y \leq 75%).

Recomendaciones tras la primera fase

Una vez conocidos los resultados alcanzados con la metodología Delphi aplicada al manejo del paciente crítico con

confirmación diagnóstica de candidiasis invasiva, se extraen como conclusión las 15 recomendaciones expuestas en la tabla 1, basadas en aquellas cuestiones que obtuvieron un alto/medio grado de consenso para, posteriormente, ser validadas en la reunión presencial con los expertos hospitalarios.

SEGUNDA FASE. REUNIÓN PRESENCIAL CON LOS EXPERTOS HOSPITALARIOS

Empleando la misma metodología se reunieron de forma presencial 60 expertos hospitalarios que votaron las recomendaciones descritas en la tabla 1, resultando seleccionadas únicamente aquellas que obtuvieron un nivel de consenso superior al 75%. Las recomendaciones finales se exponen en la tabla 2.

AGRADECIMIENTOS

A Carmen Romero y Ainhoa Torres (Editorial Entheos) por su excelente trabajo y dedicación a este proyecto.

CONFLICTO DE INTERESES

Este consenso ha sido patrocinado por laboratorios MSD, España.

ANEXO 1

COORDINADORES

Ricard Ferrer Roca

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Mútua de Terrassa.

Pedro Llinares Mondéjar

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Emilio Maseda Garrido

Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario La Paz. Madrid

Alejandro H. Rodríguez Oviedo

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona

Rafael Zaragoza Crespo

Unidad de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

EXPERTOS DELPHI

Gerardo Aguilar Aguilar

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valencia

Benito Almirante Guajedo

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Francisco Álvarez Lerma

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar. Barcelona

César Aragón González

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Carlos Haya. Málaga

María Izaskun Azcárate Egaña

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Donosti. Guipúzcoa

Marcio Borges Sa

Unidad de Sepsis, Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Mercedes Bouzada

Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Juan Carlos del Pozo Laderas

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Carmen Fariñas Álvarez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Jesús Fortún Abete

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Beatriz Galván Guijo

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz. Madrid

José Garnacho Montero

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

José Ignacio Gómez Herrerías

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Rafael González de Castro

Servicio de Anestesia, Hospital Universitario de León.

Cristóbal León Gil

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Valme. Sevilla

Rafael León López

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Patricia Muñoz García

Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Javier Pemán García

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Maria Luisa Pérez del Molino Bernal

Servicio de Microbiología y Parasitología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Guillermo Quindós Andrés

Servicio de Microbiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco

Jesús Rico Feijoo

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Miguel Salavert Lletí

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Juan Carlos Valía Vera

Servicio Anestesia y Reanimación, Hospital General Universitario de Valencia

MEDICOS ASISTENCIALES**Gerardo Aguilar Aguilar**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valencia

Miguel Ángel Alcalá Llorente

Servicio de Cuidados Intensivos, Fundación Jiménez Díaz. Madrid

César Aldecoa Álvarez-Santullano

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Río Ortega. Valladolid

Rosa Ana Álvarez Fernández

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Central de Asturias

Francisco Álvarez Lerma

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario del Mar. Barcelona

José Luis Antón Pascual

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario San Juan. Alicante

César Aragón González

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

María Aranda Pérez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Ángel Arenzana Seisdedos

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla

Rocío Armero Ibáñez

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Fernando Armestar Rodríguez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona

Miguel Ángel Arribas Santamaría

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

José Ignacio Ayestarán Rota

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

María Izaskun Azcárate Egaña

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Donosti. Guipúzcoa

María Ángeles Ballesteros Sanz

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Josep Ballús Noguera

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

Unai Bengoetxea Uriarte

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario de Basurto. Vizcaya

Eva Benveniste Pérez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona

Armando Blanco Vicente

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Central de Asturias

José Blanquer Olivas

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario de Valencia

Felipe Bobillo de Lamo

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Clínico de Valladolid

Ángel Caballero Sáez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital San Pedro de Logroño

Andrés Carrillo Alcaraz

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

José Castaño Pérez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Pedro Castro Rebollo

Área de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic de Barcelona

Mercedes Catalán González

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Manuel Cervera Montes

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Milagros Cid Manzano

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Nuestra Señora do Cristal. Orense

Belén Civantos Martín

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Paz. Madrid

Marta Chicot Llano

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Victoria de la Torre Prados

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

María del Valle Ortíz

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Burgos

David Domínguez García

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Patricia Duque González

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Javier Fernández Gómez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Clínic de Barcelona Juan Ramón Fernández Villanueva

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela

Luis Gajate Martín

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Ascensión García Campos

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Rosa María García Fanjul

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital de Cabueñes. Asturias

Rafael García Hernández

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Fernando García López

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario de Albacete

José Garnacho Montero

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Carolina Giménez-Esparza Vich

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante

Ricardo Gimeno Costa

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Francisco Javier González de Molina Ortíz

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Mútua de Terrassa. Barcelona

Marta Gurpegui Puente

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

María José Gutiérrez Fernández

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital San Agustín Avilés. Asturias

Roberto Jiménez Sánchez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Santa Lucía de Cartagena. Murcia

Rafael León López

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Joaquín Lobo Palanco

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario de Navarra

Luis Alberto López Olaondo

Servicio de Anestesia y Reanimación, Clínica Universitaria de Navarra

Esther López Ramos

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Córdoba

Ana Loza Vázquez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Valme. Sevilla

Pilar Luque Gómez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Juan Francisco Machado Casas

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

Rocío Manzano Sánchez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Fernando Maroto Montserrat

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios de Aljarafe. Sevilla

Juan Carlos Martínez Cejudo

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Elena de Huelva

Amalia Martínez de la Gándara

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Leonor. Madrid

Ignacio Moreno Puigdollers

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Pedro Olaechea Astigarraga

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Galdakao-Usansolo. Vizcaya

Juan Carlos Pardo Talavera

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

Jorge Pereira Tamayo

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Meixoeiro. Pontevedra

Ana Pérez Carbonell

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario de Elche. Alicante

María José Pérez-Pedrero Sánchez-Belmonte

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Salud. Toledo

David Pestaña Lagunas

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Pedro Picatto Hernández

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Central de Asturias

Roberto Reig Valero

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Castellón

Manuel Rodríguez Carvajal

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Andrés Ruiz Valverde

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Torre-cárdenas. Almería

Luis Sáenz Casco

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital de la Defensa. Madrid

Silverio Salvador Antoni

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital General Universitario de Alicante

Catalina Sánchez Ramírez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

Susana Sancho Chinesta

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

María Cruz Soriano Cuesta

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Juan Carlos Sotillo Díaz

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

José Manuel Soto Blanco

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Luis Suárez Gonzalo

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz. Madrid

Teresa Tabuyo Bello

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Eduardo Tamayo Gómez

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Clínico Valladolid

Luis Mariano Tamayo Lomas

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Río Ortega. Valladolid

Gonzalo Tamayo Medel

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Cruces. Vizcaya

Vicente Torres Pedrós

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Juan Carlos Valía Vera

Servicio de Cuidados Críticos, Hospital General Universitario de Valencia

Jordi Valles Daunis

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Parc Taulí de Sabadell. Barcelona

Montserrat Vallverdú Vidal

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Marina Varela Durán

Servicio de Anestesia y Reanimación, Complejo Hospitalario de Pontevedra

Paula Vera Artazcoz

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Elena Vilas Otero

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Xeral-Cies. Pontevedra

Aladino Yáñez González

Servicio de Anestesia y Reanimación, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

BIBLIOGRAFÍA

1. Zaragoza R, Llinares P, Maseda E, Ferrer R, Rodríguez A, the Épico Project Group. (2013). Épico project. Development of educational recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill adult patients. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30:135-149.
2. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Alvarez-Lerma F, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22: 151-72.
3. Holzheimer RG, Dralle H. Paradigm change in 30 years peritonitis treatment: a review on source control. *Eur J Med Res* 2001; 6:161-8.
4. Schneider CP, Seyboth C, Vilsmaier M, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, et al. Prognostic factors in critically ill patients suf-

- fering from secondary peritonitis: a retrospective, observational, survival time analysis. *World J Surg* 2009 ; 33: 34-43.
5. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31: 752-7.
 6. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34: 646-52.
 7. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54: 1739-46.
 8. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64.
 9. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for Selecting Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections. *Drugs* 2012; 72: e17-e32. doi: 10.2165/11599800-000000000-00000.
 10. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 628-38.
 11. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, Demartines N, Bille J, et al. Caspofungin for prevention of intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 903-8.
 12. De Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PH. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection* 2009; 37: 522-7.
 13. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998; 22: 158-63.
 14. Rotstein OD, Pruet TL, Simmons RL. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg* 1986; 29: 247-50.
 15. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl 7): 19-37.
 16. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110-22.
 17. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Sollet JP, Amar-Cand Study Group. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37: 1612-8.
 18. 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.
 19. Solomkin JS. Evaluating evidence and grading recommendations: the SIS/IDSA guidelines for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11: 269-74.
 20. Aguado JM, 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 : 345-361.
 21. Fortún J, Ruiz I, Martín-Dávila P, Cuenca-Estrella M. Fungal-Infection in solidorganrecipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (supl 2): 49-56.
 22. Gavaldá J, Meije Y, Len O, Pahissa A. Infección fúngica invasora en el trasplantado de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 645-653.
 23. Aguado JM, Varo E, Usetti P, Pozo JC, Moreno A, Catalán M, et al and the TOSCANA study Group. Safety of Anidulafungin in solid organ transplant recipients. *Liver Transplantation* 2012; 18:680-685.
 24. Fortún J, Martín-Dávila P, Cuenca-Estrella. Infección fúngica. En: Aguado JM, Fortún J, Gavaldá J, Pahissa A y De la Torre J editores. *Infecciones en pacientes trasplantados*. 3ª edición Barcelona: ELSEVIER; 2009. P. 297-321.
 25. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* Guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (suppl 7): 53-67.
 26. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR; Maertens JA, Baden LR, Dmochowska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Eng J Med* 2004; 351: 1391-1402.
 27. Mensa J, De la Camara R, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 507-521.
 28. Gumbo T, Hiemenz J, Ma L, Keirns JJ, Buell DN, Drusano GL. Population pharmacokinetics of micafungin in adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 329-331
 29. Zomp A, Bookstaver PB, Ahmed Y, Turner JE, King C. Micafungin therapy in a critically ill, morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2678-80.
 30. Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ et al. A Multicenter, Double-Blind Trial of a High-Dose Caspofungin Treatment Regimen versus a Standard Caspofungin Treatment Regimen for Adult Patients with Invasive Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1676-84.

31. Ota Y, Tatsuno K, Okugawa S, Yanagimoto S, Kitazawa T, Fukushima A et al. Relationship between the initial dose of micafungin and its efficacy in patients with candidemia. *J Infect Chemother* 2007; 13: 208-12.
32. Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. *Eur J Med Res* 2011; 16: 159-66.
33. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 461-470.
34. Saner F, Gensicke J, Rath P, Fruhauf N, Gu Y, Paul A, et al. Safety profile of concomitant use of caspofungin and cyclosporine or tacrolimus in liver transplant patients. *Infection* 2006; 34: 328-32.
35. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82.
36. 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.
37. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
38. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45 : 883-93.
39. Zaragoza R, Pemán J. Antifungal treatment options in the critically ill patient. *Rev IberoamMicol.* 2012; 29: 108-13.
40. Cancidas (caspofungin) package insert. Whitehouse Station, NJ: Merck &Co.Inc.; 2009.
41. Eraxis (anidulafungin) package insert New York: Pfizer, Inc.; 2007.
42. Holt SL, Drew RH. Echinocandins: addressing outstanding questions surrounding treatment of invasive fungal infections. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 1207-20.
43. Mycamine (micafungin) package insert. Deerfield, IL: Astellas-Pharma US, Inc.; 2008.
44. Aguilar G, Carbonell JA, Ferrando C, Badenes R, Belda FJ. Echinocandins in a critically ill patient during continuous venovenous renal replacement. *Rev Iberoam Micol* 2012; 29:85-9.
45. Cousin L, Berre ML, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2227-31.
46. Bergner R, Hoffmann M, Riedel KD, Mikus G, Henrich DM, Haefeli WE et al. Fluconazole dosing in continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF): need for a high daily dose of 800 mg. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1019-23.
47. Bouman CS, Van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med* 2006; 32: 2013-9.
48. Zaragoza R, Luque P. Voriconazol en UCI: ¿Cuáles son sus indicaciones, ventajas, precauciones y contraindicaciones reales? *Med Intensiva* 2006; 4: S11-S18.
49. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, Ostrander D, Warren L, Nguyen MH et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 913-21.
50. Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuchi A et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127 (5): 897-901.
51. Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jager W et al. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 880-884.
52. Weiler S, Seger C, Pfisterer H, Stienecke E, Stippler F, Welte R et al. Joannidis M, Griesmacher A, Bellmann R. Pharmacokinetics of Caspofungin in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:4053-7