

Benito Almirante¹
José Garnacho-Montero²
Emilio Maseda³
Francisco Javier Candel⁴
Santiago Grau⁵
Jesús Guinea⁶
Ignacio Moreno⁷
Patricia Muñoz⁶
Sergio Ruiz-Santana⁸

Abordaje de la candidemia y la candidiasis invasiva en el paciente crítico: papel de las equinocandinas

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

²Unidad Clínica de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.

³Unidad de Cuidados Intensivos de Anestesia, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

⁴Servicio de Microbiología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid; Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

⁵Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona; Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

⁶Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Gregorio Marañón, Madrid; CIBER Enfermedades Respiratorias- CIBERES (CB06/06/0058), Madrid; Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

⁷Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

⁸Hospital Universitario Doctor Negrín, Gran Canaria; Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones invasoras producidas por *Candida* spp. en pacientes críticos pueden empeorar considerablemente su pronóstico, por lo que es de gran importancia establecer una detección precoz y una estrategia terapéutica adecuada. El objetivo de este estudio ha sido definir el papel diferencial de las equinocandinas para tratar determinados perfiles de pacientes críticos.

Metodología. Un comité científico formado por 9 expertos en enfermedades infecciosas, cuidados críticos, microbiología y farmacia hospitalaria revisó la evidencia existente sobre el tratamiento de la candidemia y la candidiasis invasiva en pacientes críticos. Tras ello, se elaboró un cuestionario con 35 aseveraciones para ser consensadas por 26 especialistas de las disciplinas mencionadas mediante un método Delphi modificado.

Resultados. Después de dos rondas de evaluación, se alcanzó un consenso de acuerdo en el 66% de las aseveraciones. Entre los acuerdos alcanzados son: no es necesario ajustar la dosis de equinocandinas durante una terapia de reemplazo renal; las equinocandinas son el tratamiento empírico y/o dirigido de elección para la candidemia y la candidiasis invasiva asociada a biopelículas; estos fármacos pueden utilizarse en la profilaxis antifúngica del trasplante hepático de alto riesgo. En ausencia de datos clínicos adicionales, se ha de señalar que micafungina es la equinocandina con mayor evidencia científica.

Conclusiones. Los expertos consultados mostraron un alto grado de acuerdo sobre algunos de los aspectos más controvertidos relativos al manejo de la candidemia y la candidiasis invasiva en pacientes críticos, lo permitiría aportar recomendaciones prácticas para su tratamiento.

Palabras clave: Pacientes críticos; candidemia; candidiasis invasiva; terapéutica antifúngica; equinocandinas

Correspondencia:
Benito Almirante
Director del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Avda. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Email: balmirante@vhebron.net
Email: benitoalmirante@gmail.com

Candidemia and invasive candidiasis approach in critically ill patients: role of the echinocandins

ABSTRACT

Introduction. Invasive infections caused by *Candida* spp. in critically ill patients may significantly worsen their prognosis, so it is of great importance to establish an early detection and a suitable therapeutic strategy. The objective of this study was to define the differential role of echinocandins in treating certain critical patient profiles.

Methodology. A scientific committee of 9 experts in infectious diseases, critical care, microbiology, and hospital pharmacy reviewed the existing evidence on the treatment of candidemia and invasive candidiasis in critically ill patients. After that, a questionnaire with 35 items was elaborated to be agreed by 26 specialists in the aforementioned disciplines using a modified Delphi method.

Results. After two rounds of evaluation, a consensus was reached in terms of agreement in 66% of the items. Some of the consensus achieved included: it is not necessary to adjust the dose of echinocandins during renal replacement therapy; the echinocandins are the empirical and/or directed treatment of choice for candidemia and invasive candidiasis associated with biofilms; these drugs may be used in the antifungal prophylaxis of high-risk liver transplantation. In the absence of additional clinical data, it should be noted that micafungin is the echinocandin with the most available scientific evidence.

Conclusions. The experts consulted showed a high degree of agreement on some of the most controversial aspects regarding the management of candidemia and invasive candidiasis in critical patients, which could inform of practical recommendations for their treatment.

Key words: Critical patients; Candidemia; Invasive candidiasis; Antifungal therapy; Echinocandins.

INTRODUCCIÓN

Las candidemias y las candidiasis invasivas (C/CI) producidas por diferentes especies de *Candida* spp. en pacientes críticos son infrecuentes, aunque empeoran de manera importante el pronóstico de los mismos. A pesar del desarrollo de nuevos antifúngicos, pueden llegar a alcanzar una mortalidad entorno al 47%^{1,2}. Por ello, la detección rápida de estas infecciones, mediante la aplicación de diversas estrategias, constituye un elemento clave para instaurar un tratamiento precoz y adecuado.

Las unidades de cuidados críticos atienden a pacientes con enfermedades médicas o quirúrgicas de una especial complejidad y de una elevada gravedad. Algunos de los ejemplos más representativos son los receptores de trasplantes, aquellos con enfermedades hematológicas avanzadas o los enfermos con quemaduras graves. Sin embargo, en el momento actual, gracias a las mejoras asistenciales y a los avances técnicos, estos pacientes tienen unas tasas de supervivencia considerablemente altas. Aun así, su pronóstico puede estar condicionado en muchas ocasiones por el desarrollo de C/CI.

Aunque actualmente se dispone de diversos antifúngicos para hacer frente a este tipo de patologías, las equinocandinas constituyen el tratamiento inicial recomendado en los pacientes con elevada sospecha o confirmación de estas infecciones³⁻⁵. Caspofungina, anidulafungina y micafungina son las equinocandinas aprobadas para su uso en la práctica clínica que han mostrado su eficacia en el tratamiento de las infecciones por *Candida* spp. en el paciente crítico⁶⁻⁸.

El objetivo de este consenso de expertos es evaluar los

factores de riesgo, el diagnóstico precoz y el abordaje terapéutico de las C/CI en el paciente crítico e intentar definir de manera específica el papel diferencial de las equinocandinas en determinados perfiles de pacientes o de situaciones clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. El estudio fue diseñado utilizando un método Delphi modificado, una técnica de consenso profesional mediante encuestas escritas y de larga tradición de uso en la investigación biomédica^{9,10}. En esencia, esta técnica permite explorar y unificar las opiniones de un grupo de expertos sobre un tema sin las dificultades e inconvenientes inherentes a los métodos de consenso con discusión presencial, como los desplazamientos o los sesgos de influencia o interacción no confidencial.

El estudio fue llevado a cabo en 4 fases: a) creación de un comité científico mediante reuniones presenciales y elaboración de un cuestionario; b) selección de un panel de expertos a partir de profesionales sanitarios cuya tarea fue la de completar el cuestionario; c) dos rondas de encuestas en línea para conocer la opinión de los panelistas; y d) recopilación, análisis y discusión de los resultados para elaborar unas conclusiones mediante una reunión presencial del comité científico con la totalidad de los panelistas participantes. En la figura 1 se describe el procedimiento seguido.

Participantes. En el estudio participaron tres tipos de profesionales con responsabilidades diferentes: un comité científico, un equipo técnico y un panel de expertos. El comi-

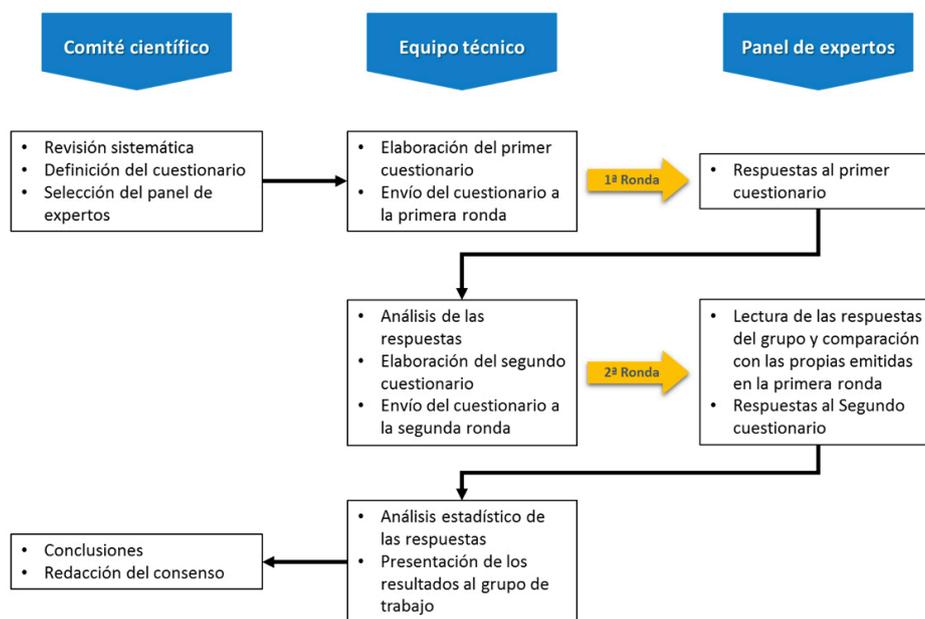


Figura 1 | Proceso seguido en la elaboración del consenso

té científico constó de 6 expertos en C/CI y 3 coordinadores, cuya función fue revisar la bibliografía y alcanzar el consenso mediante la elaboración de un cuestionario. El equipo técnico, que dirigió y supervisó todo el proceso, fue el responsable de la implementación instrumental del método (publicación y distribución del primer cuestionario, análisis de las respuestas de la primera ronda, informe intermedio, distribución del segundo cuestionario, análisis del segundo cuestionario e interpretación estadística del consenso). Finalmente, el panel de expertos lo formó un total de 26 profesionales sanitarios de la medicina elegidos por los tres coordinadores del proyecto, mediante la estrategia de muestreo "en bola de nieve", a partir de aquellos con reconocida experiencia clínica, prestigio profesional y aportaciones científicas en el campo de las enfermedades infecciosas, cuidados críticos, microbiología y farmacia hospitalaria. Se procuró disponer de una adecuada distribución territorial entre todas las Comunidades Autónomas de España.

Cuestionario. Después de una búsqueda sistemática de la literatura y del análisis de la bibliografía, el comité científico elaboró un total de 35 aseveraciones agrupadas en los siguientes temas: 1) factores de riesgo y diagnóstico precoz de las C/CI en el paciente crítico que recibe equinocandinas; 2) tratamiento de las C/CI en pacientes que precisan de técnicas continuas de depuración extrarrenal o de asistencia circulatoria u oxigenación por membrana extracorpórea; 3) tratamiento de las C/CI de origen intraabdominal; 4) candidemia relacionada con los catéteres vasculares e importancia de las biopelículas; 5) tratamiento de las C/CI en pacientes con disfunción hepática; y 6) características farmacocinéticas de las equinocandinas en pacientes en situaciones especiales (pacientes con sobrepeso y quemados).

Para la valoración de las cuestiones se propuso una única escala ordinal tipo Likert de 9 puntos, según el modelo desarrollado por la UCLA-RAND Corporation para la valoración comparativa y priorización entre distintas opciones sanitarias (mínimo 1, pleno desacuerdo; y máximo 9, pleno acuerdo)¹⁰. Esta escala fue estructurada en tres grupos según el nivel de acuerdo-desacuerdo de la aseveración: de 1 a 3, interpretado como rechazo o desacuerdo; de 4 a 6, interpretado como sin acuerdo o sin desacuerdo; y de 7 a 9, interpretado como expresión de acuerdo o apoyo.

Fases del proceso. El estudio Delphi se llevó a cabo en dos rondas que tuvieron lugar entre diciembre de 2016 y enero de 2017. En la primera ronda, el panel de expertos respondió al cuestionario elaborado por el comité científico mediante un sistema electrónico. El equipo técnico evaluó las respuestas y las presentó en gráficos de barras para facilitar los comentarios y las aclaraciones de cada participante.

En la segunda ronda, los panelistas recibieron los resultados de la primera encuesta para que pudieran contrastar sus opiniones personales con las del resto de participantes y, si fuera necesario, reconsiderar su opinión inicial en aquellas aseveraciones en

las que no se alcanzó un consenso. Los resultados de esta segunda ronda se analizaron y se presentaron de forma descriptiva.

El estudio finalizó a finales de enero de 2017 con una reunión presencial en la que participaron tanto el comité científico como los panelistas con la finalidad de debatir e interpretar los resultados.

Análisis e interpretación de los resultados. Para analizar la opinión grupal y el tipo de consenso alcanzado sobre cada cuestión planteada, se empleó la mediana y el intervalo intercuartílico de las puntuaciones obtenidas para cada aseveración. Se consideró que hubo consenso en cualquiera de ellas si más de dos tercios de los encuestados votaron por la opción mayoritaria; si menos de un tercio de los encuestados votó fuera de la región de tres puntos (1-3, 4-6, 7-9); y si la dispersión de las votaciones fue inferior a un índice intercuartílico de 4. De esta forma, se consideró que hubo acuerdo si la mediana fue ≥ 7 ; desacuerdo si la mediana fue ≤ 3 ; y dudoso en aquellas aseveraciones con una mediana entre 4 y 6. Por el contrario, se consideró que no hubo consenso cuando un tercio o más de los panelistas votaron en la región 1-3 y otro tercio o más en la región 7-9. También se consideraron como no consensuadas aquellas aseveraciones con una alta dispersión de opiniones (existencia de un intervalo intercuartílico ≥ 4). Aquellas aseveraciones en las que no se alcanzó un consenso (a favor o en contra) en la primera ronda, o con una gran dispersión de las opiniones (un intervalo intercuartílico ≥ 4), fueron reformuladas para volver a incluirse en el cuestionario de la segunda ronda.

RESULTADOS

Los 26 expertos consultados completaron las dos rondas del consenso Delphi. En la primera ronda se alcanzó un consenso en términos de "acuerdo" en 19 de las 35 aseveraciones propuestas (54%). Aquellas sin consenso fueron reformuladas para ser presentadas en la segunda ronda, aunque cuatro de ellas fueron eliminadas del cuestionario por falta de evidencia. En la segunda ronda se alcanzó un consenso en 4 aseveraciones reformuladas. Por lo tanto, tras las dos rondas de evaluación, fue posible un consenso en términos de "acuerdo" en 23 de las 35 aseveraciones propuestas (66%) (tablas 1-6).

Bloque 1. Factores de riesgo y diagnóstico precoz de la candidemia/candidiasis invasiva en el paciente crítico

Debido a su bajo valor predictivo positivo, no hubo consenso sobre la utilización de scores clínico-microbiológicos para identificar pacientes con alto riesgo de C/CI. La mayoría de los miembros del panel considera que, si es posible, sería interesante utilizar una combinación de biomarcadores, en lugar de uno solo, para ayudar en el diagnóstico precoz de esta patología. Sin embargo, no hubo consenso en que la decisión de iniciar tratamiento antifúngico empírico pueda basarse en

un biomarcador, tal como el β -D-glucano. Sobre la monitorización de la respuesta al tratamiento con antifúngicos empíricos, no hubo consenso sobre cuánto tiempo ha de mantenerse el tratamiento antifúngico iniciado de forma empírica en caso de no obtener confirmación microbiológica posterior. Sin embargo, se consideró que podría ser de utilidad el uso de un biomarcador con alto valor predictivo negativo en esta indicación, como el β -D-glucano, o una combinación de ellos, para ayudar en la interrupción del tratamiento empírico con antifúngicos sistémicos.

Bloque 2. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva en pacientes que precisan de técnicas continuas de depuración extrarrenal o en caso de asistencia circulatoria u oxigenación por membrana extracorpórea

Todas las aseveraciones de este bloque fueron consensuadas por los panelistas, con un grado de acuerdo de entre el 69% y el 100%. En ellas se pone de manifiesto que es necesario un ajuste de dosis de ciertos antifúngicos cuando el paciente precisa de una técnica continua de depuración extrarrenal por alteración de su farmacocinética, especialmente en el caso de fluconazol. Sin embargo, también se indica que este tipo de técnicas no afectan en gran medida a los parámetros farmacocinéticos de las equinocandinas, por lo que son el tratamiento de elección en estos pacientes. En la segunda ronda del consenso los panelistas se mostraron de acuerdo en que micafungina es la equinocandina con más evidencia clínica para el tratamiento de la candidiasis en pacientes críticos bajo terapia con membrana de oxigenación extracorpórea o dispositivos de eliminación de CO₂.

Bloque 3. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva intraabdominal

Más de un 96% de los panelistas se mostró de acuerdo en que las equinocandinas pueden emplearse como tratamiento empírico o anticipado de la C/CI en pacientes postquirúrgicos de alto riesgo con colonización multifocal por *Candida* spp., nutrición parenteral, neoplasia del tracto digestivo superior, tratamiento esteroideo, estancia hospitalaria de más de 10 días o tratamiento antimicrobiano de amplio espectro superior a 5 días. Todos los panelistas consideraron a las equinocandinas como el tratamiento de elección para la candidiasis abdominal producida por *Candida krusei*. Sin embargo, en ninguna de las dos rondas hubo consenso en considerar a micafungina como el antifúngico con mayor evidencia para el tratamiento de la candidiasis abdominal producida por *C. glabrata* o en las infecciones asociadas a biopelículas (mallas, derivaciones, stents de las vías biliares).

Bloque 4. Candidemia relacionada con los catéteres vasculares e importancia de las biopelículas

Prácticamente todos los panelistas se mostraron de acuerdo en que las biopelículas formadas por *Candida* spp. son difíciles de erradicar por su elevada resistencia a los antifúngicos. Por ello, se recomienda la retirada de los catéteres venosos centrales tan pronto como sea posible a pacientes con candidemia y sin neutropenia asociada. En pacientes con neutropenia la retirada de los catéteres se ha de individualizar. Los panelistas también se mostraron de acuerdo en que el tiempo diferencial de positividad de los hemocultivos no es útil para esclarecer si el catéter es o no el origen de la candidemia.

Tabla 1		Resultados del bloque 1. Factores de riesgo y diagnóstico precoz de la candidemia/candidiasis invasiva en el paciente crítico		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
Los scores clínico-microbiológicos son suficientes para identificar a pacientes con un riesgo elevado de desarrollar candidiasis invasiva	4 (2-7)	19,2%	No consenso	
Tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, y con alto riesgo de desarrollar candidiasis invasiva, se puede utilizar un biomarcador con alto valor predictivo positivo para iniciar el tratamiento antifúngico	5,5 (3-7)	26,9%	No consenso	
Se debe utilizar una combinación de biomarcadores (β -D-glucano y otro más) mejor que un solo biomarcador para el diagnóstico clínico de candidiasis invasiva	8 (7-8)	80,8%	Acuerdo en 1ª ronda	
En los pacientes tratados con antifúngicos sistémicos, y con alto riesgo de candidiasis invasiva, se puede utilizar un biomarcador con un elevado valor predictivo negativo (como el β -D-glucano), o una combinación de biomarcadores, para suspender dicho tratamiento	7 (5-8)	69,2%	Acuerdo en 1ª ronda	
En pacientes inmunocompetentes, el β -D-glucano tiene peor capacidad predictiva de candidiasis invasiva	6 (4-7)	46,2%	No consenso *	
Los biomarcadores, como el β -D-glucano, no parecen ser adecuados para monitorizar la repuesta al tratamiento con antifúngicos sistémicos frente a candidiasis invasiva	5,5 (3-7)	23,1%	No consenso *	

IIC: Intervalo intercuartílico

* Se retira del formulario en la segunda ronda

Tabla 2		Resultados del bloque 2. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva en pacientes que precisan de técnicas continuas de depuración extrarrenal o en caso de asistencia circulatoria u oxigenación por membrana extracorpórea		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
La presencia de dispositivos de depuración externa (hemodiálisis/terapia de reemplazo renal continuo) en el paciente crítico, afecta a la farmacocinética de los fármacos (incluidos los antifúngicos), pudiendo alterar su eficacia	9 (7-9)	88,5%	Acuerdo en 1ª ronda	
Durante la terapia de reemplazo renal continuo, un elevado porcentaje de fluconazol es eliminado por la técnica, por lo que se requiere un ajuste de dosis de este antifúngico	9 (8-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda	
Las equinocandinas son el tratamiento de elección en el tratamiento antifúngico del paciente crítico con candidiasis sometido a terapias de reemplazo renal continuo	8 (8-9)	92,3%	Acuerdo en 1ª ronda	
La instauración de una membrana de oxigenación extracorpórea da lugar a una serie de cambios farmacocinéticos importantes, como el aumento del volumen de distribución, debido a la hemodilución y al secuestro de fármacos a nivel del oxigenador y del resto del sistema. A pesar de ello, no existen muchos estudios farmacocinéticos que hayan determinado si la concentración de los antifúngicos varía a su paso por la membrana de oxigenación extracorpórea	8 (7-8)	92,3%	Acuerdo en 1ª ronda	
La membrana de oxigenación extracorpórea altera la farmacocinética de los azoles haciendo que sea poco predecible. Sin embargo, esta técnica no afecta, en gran medida, a los parámetros farmacocinéticos de las equinocandinas	7 (7-8)	84,6%	Acuerdo en 1ª ronda	
Micafungina es la equinocandina con más evidencia clínica para el tratamiento de las candidiasis en pacientes críticos bajo terapia con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) o dispositivos de eliminación de CO ₂	7 (6-8)	69,2%	Acuerdo en 2ª ronda	

IIC: Intervalo intercuartílico

Tabla 3		Resultados del bloque 3. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva intraabdominal		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
Las equinocandinas se pueden emplear como tratamiento empírico/anticipado de candidiasis invasiva en pacientes postquirúrgicos de alto riesgo (multicolonización, nutrición parenteral, neoplasia intestinal alta, tratamiento esteroideo, estancia hospitalaria de más de 10 días, tratamiento antimicrobiano superior a 5 días) que presenten sepsis o shock séptico	9 (8-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda	
Las equinocandinas se pueden emplear como tratamiento sistemático empírico/anticipado de candidiasis invasiva en los pacientes postquirúrgicos con dehiscencia de la sutura (independientemente del <i>Candida Score</i>) que presenten sepsis o shock séptico	8 (7-9)	88,5%	Acuerdo en 1ª ronda	
Para el tratamiento empírico de pacientes críticos de alto riesgo, con disfunción orgánica (SOFA \geq 6) y sepsis, sin evidencia de infección fúngica invasiva y hasta su despistaje mediante técnicas microbiológicas, se pueden emplear equinocandinas	7,5 (7-8)	80,8%	Acuerdo en 1ª ronda	
La micafungina es el antifúngico con mayor evidencia científica demostrada para el tratamiento de la candidiasis abdominal producida por <i>Candida glabrata</i>	6 (5-7)	38,5%	No consenso	
El antifúngico de elección para el tratamiento de candidiasis abdominal producida por <i>Candida krusei</i> es una equinocandina	8,5 (8-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda	
El antifúngico de elección cuando en la candidiasis abdominal hay biopelículas (mallas, derivaciones, <i>stents</i> biliares) es micafungina	7 (6-8)	65,4%	No consenso *	

IIC: Intervalo intercuartílico

* Se retira del formulario en la segunda ronda

Tabla 4		Resultados del bloque 4. Candidemia relacionada con los catéteres vasculares e importancia de las biopelículas		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
Las biopelículas formadas por <i>Candida</i> spp. se caracterizan por ser difíciles de erradicar y por presentar una elevada resistencia a los antifúngicos. Ello implica que en los pacientes sin neutropenia asociada con una candidemia, con independencia de su foco de origen, se ha de proceder a la retirada inmediata de los catéteres venosos centrales de uso temporal	8,5 (7-9)	88,5%	Acuerdo en 1ª ronda	
La retirada de catéteres en aquellos pacientes con neutropenia, o con catéteres vasculares permanentes, se ha de individualizar, tanto en su indicación como en su momento más adecuado	8,5 (8-9)	100,0%	Acuerdo en 1ª ronda	
A diferencia de lo que ocurre con las bacterias, los diferentes tiempos de crecimiento en hemocultivos no son una herramienta útil para esclarecer si el catéter es o no el origen de la candidemia	7 (6-8)	73,1%	Acuerdo en 1ª ronda	
Las equinocandinas y la anfotericina B liposomal son los antifúngicos con mayor actividad frente a las biopelículas de <i>Candida</i> spp.	9 (8-9)	96,2%	Acuerdo en 1ª ronda	
La micafungina es la equinocandina que ha demostrado mayor actividad <i>in vitro</i> y en modelos experimentales frente a biopelículas de <i>Candida</i> spp.	7 (6-7)	61,5%	No consenso	
En pacientes hemodinámicamente estables, portadores de catéter venoso central permanente de difícil retirada, y con una candidemia originada en el mismo catéter, puede valorarse el uso de un tratamiento conservador mediante el sellado del catéter con micafungina combinado con el mismo antifúngico por vía parenteral	6 (4-8)	34,6%	No consenso	

IIC: Intervalo intercuartílico

Tabla 5		Resultados del bloque 5. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva en pacientes con disfunción hepática		
Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado	
Los pacientes con fallo hepático fulminante candidatos a trasplante de hígado requieren de profilaxis antifúngica	7 (6-8)	73,1%	Acuerdo en 2ª ronda	
Los pacientes de alto riesgo sometidos a un trasplante hepático deberían recibir profilaxis con una equinocandina	8 (7-8)	80,8%	Acuerdo en 1ª ronda	
Micafungina ha demostrado ser un tratamiento profiláctico seguro en pacientes de alto riesgo sometidos a trasplante hepático	8 (6-8)	73,1%	Acuerdo en 2ª ronda	
Las equinocandinas son más seguras que los azoles en los pacientes con hepatopatía avanzada	8 (7-9)	88,5%	Acuerdo en 1ª ronda	
Los pacientes con hepatopatía crónica pueden recibir tratamiento antifúngico con micafungina con seguridad	7,5 (7-9)	80,8%	Acuerdo en 1ª ronda	

IIC: Intervalo intercuartílico

Para el tratamiento de las infecciones asociadas a biopelículas de *Candida* spp., los panelistas se mostraron de acuerdo en que los antifúngicos con mayor actividad son las equinocandinas y la anfotericina B liposomal. Sin embargo, no llegaron a un consenso para establecer que micafungina es la equinocandina con mayor actividad *in vitro* y en modelos experimentales. Tampoco mostraron consenso en el tratamiento conservador de los pacientes con catéteres difíciles de retirar y

hemodinámicamente estables, basado en el sellado del mismo con micafungina.

Bloque 5. Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva en pacientes con disfunción hepática

Más de un 73% de los panelistas se mostró de acuerdo con todas las aseveraciones propuestas. Se recomienda el tra-

Tabla 6 Resultados del bloque 6. Características farmacocinéticas de las equinocandinas en pacientes con situaciones especiales (sobrepeso y quemados)

Ítems	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
Se dispone de información sobre las dosis de micafungina para alcanzar los índices de PK-PD óptimos en el tratamiento de candidemias y candidiasis invasivas en el paciente crítico	7 (6-8)	73,1%	Acuerdo en 2ª ronda
Micafungina es la equinocandina de la que se dispone de mayor información de seguridad para el aumento de dosis en el tratamiento de infecciones profundas causadas por <i>Candida</i> spp.	7 (6-7)	67,7%	No consenso
Para el tratamiento de pacientes con candidemia y sobrepeso se pueden emplear dosis estándar de micafungina y anidulafungina	6,5 (3-8)	50,0%	No consenso
No se dispone de datos sobre la prescripción de dosis superiores de equinocandinas a las incluidas en los ensayos clínicos con pacientes con sobrepeso	6,5 (4-8)	50,0%	No consenso *
En pacientes quemados, se podrían emplear con seguridad dosis superiores de micafungina en función de la superficie quemada	7 (5-8)	61,5%	No consenso
La información disponible sobre el comportamiento farmacocinético de micafungina en pacientes quemados es mucho más amplia que la disponible para caspofungina y anidulafungina	7 (6-8)	69,2%	Acuerdo en 1ª ronda

IIC: Intervalo intercuartilico

* Se retira del formulario en la segunda ronda

tamiento profiláctico con una equinocandina en los pacientes de alto riesgo receptores de un trasplante hepático. También hubo acuerdo en considerar que micafungina ha demostrado ser una opción eficaz y segura en estos pacientes. Por último, se consensó que las equinocandinas son más seguras que los azoles en pacientes con hepatopatía avanzada, teniendo en consideración que micafungina es un tratamiento seguro en estos enfermos.

Bloque 6. Características farmacocinéticas de las equinocandinas en pacientes con situaciones especiales (sobrepeso y quemados)

Este es el bloque en el que se alcanzó un menor consenso. Tras las dos rondas, los panelistas se mostraron de acuerdo en que micafungina es la equinocandina de la que se dispone de más información sobre las dosis necesarias para alcanzar unos índices farmacocinéticos/farmacodinámicos óptimos para el tratamiento de C/CI en el paciente crítico, y sobre su comportamiento farmacocinético en pacientes quemados. Sin embargo, no hubo ningún consenso sobre la necesidad o no de incrementar la dosis de micafungina para el tratamiento de las infecciones profundas por *Candida* spp., ni sobre el empleo de dosis estándar o más elevadas a las aprobadas en la ficha técnica de micafungina y anidulafungina en pacientes con sobrepeso o quemados.

DISCUSIÓN

En este artículo se abordan algunas cuestiones relativas al manejo clínico de las C/CI en pacientes críticos, así como el papel que juegan las equinocandinas en él, especialmente en actividades en las que no existen claras recomendaciones en

las principales guías de práctica clínica. Para ello se ha utilizado un método Delphi modificado, llegándose a consensuar casi un 70% de las cuestiones planteadas.

En el bloque 1 se abordaron los factores de riesgo y el diagnóstico precoz de las C/CI en pacientes críticos. Varios estudios han demostrado la eficacia del uso combinado de varios biomarcadores para el diagnóstico precoz de estas infecciones^{11,12}. Sin embargo, aunque el β -D-glucano ha mostrado tener una sensibilidad aproximada del 50-80%, y una especificidad aproximada del 82-99%, debido a su baja disponibilidad en muchos laboratorios de microbiología clínica, a su complejidad y a su precio, su uso en la práctica rutinaria es bajo¹³⁻¹⁶. La utilidad de este biomarcador radica en su alto valor predictivo negativo, pues su valor predictivo positivo es bajo^{11,13,14}. Aun con todo, la experiencia práctica del uso de biomarcadores es limitada, lo que puede haber condicionado la respuesta de los panelistas en las aseveraciones. Aunque los scores clínico-microbiológicos pueden ayudar en el tratamiento de estas patologías, debido fundamentalmente a su bajo valor predictivo, no resultan suficientes. La utilidad de los scores radica fundamentalmente en identificar pacientes con una baja probabilidad o un bajo riesgo de desarrollar una C/CI¹⁷. Sin embargo, el uso conjunto de biomarcadores y scores incrementaría la rentabilidad diagnóstica al ayudar a diferenciar a los pacientes colonizados de aquellos con infección clínica, elevando el valor predictivo de la estrategia¹⁸.

En el bloque 2 se abordó el tratamiento de las C/CI en pacientes que precisan de técnicas continuas de depuración extrarrenal. Las moléculas más fáciles de eliminar como consecuencia de estas técnicas son aquellas de baja masa molecular, escasa unión a proteínas, pequeño volumen de distribución y

poca eliminación por otras vías de excreción¹⁹. En este sentido, es lógico pensar que los panelistas se mostraran de acuerdo en que las técnicas de reemplazo renal no afectan a la farmacocinética de ninguna de las equinocandinas, al contrario de lo que sucede con fluconazol. Este antifúngico azólico tiene una escasa capacidad de unión a proteínas (12%), lo que hace que sea fácilmente dializable y, por tanto, fácilmente eliminable por estas técnicas, por lo que se requiere incrementar su dosis para mantener su actividad antifúngica^{20,21}. Por el contrario, las equinocandinas tienen una elevada capacidad de unión a proteínas (> 95%) y una baja adsorción a los dispositivos de filtración (micafungina muestra valores de adsorción de aproximadamente 4% y anidulafungina de un 20%), por lo que no necesitan de un ajuste de su dosis²²⁻²⁹. A pesar de todo, y a excepción de micafungina, la evidencia científica con las equinocandinas es escasa, sobre todo en el tratamiento de las candidiasis en pacientes críticos bajo terapia con membrana extracorpórea o dispositivos de eliminación de CO₂²⁸. En la actualidad se están llevando a cabo estudios que incluyen a pacientes tratados con micafungina y que precisan de oxigenación por membrana extracorpórea (ClinicalTrials.gov Id: NCT01666769). Los resultados preliminares, presentados en forma póster, concluyen que no es necesario modificar la dosis de micafungina en estos pacientes³⁰.

Respecto al tratamiento de las C/CI intraabdominales tratadas en el bloque 3, aunque los panelistas se mostraron de acuerdo en el uso de equinocandinas en esta situación, no hubo consenso en escoger concretamente a una de ellas como tratamiento de elección. Si bien es cierto que se dispone de mayor evidencia científica para micafungina que para caspofungina o anidulafungina, tanto en eficacia a nivel abdominal³¹⁻³³ como en candidiasis causadas por *C. glabrata*³⁴⁻³⁷, es necesario realizar más estudios para comprobar si existen diferencias entre ellas. Aunque las guías clínicas recomiendan el uso de cualquier equinocandina para la peritonitis causada por *Candida* spp.^{3,4,38}, micafungina y anidulafungina son las que disponen de más datos de eficacia^{33,37,39}. En el estudio EMPIRICUS se evaluó el tratamiento empírico con micafungina en pacientes críticos con alto riesgo de CI en comparación con el placebo⁴⁰. Aunque los resultados indicaron que el tratamiento empírico no mejoró significativamente la supervivencia libre de infección por hongos a los 28 días con respecto al placebo (68% versus 60%), es importante destacar que sólo un 30% de los pacientes tratados con micafungina desarrollaron infecciones fúngicas invasivas, en comparación con el 12% de los tratados con el placebo ($p = 0,008$)⁴⁰. Es interesante señalar cómo tras la primera dosis de micafungina, esta logra una penetración en el fluido peritoneal del 30-40%, consiguiendo una concentración eficaz para hacer frente a las principales especies de *Candida*³¹. Hasta el momento, este es el único dato disponible sobre la concentración de una equinocandina en el líquido peritoneal.

En el bloque 4 se formularon varias aseveraciones sobre las biopelículas relacionadas con el catéter. Teniendo en cuenta la dificultad de erradicación de las biopelículas causadas por *Candida* spp., las guías clínicas indican que los catéteres veno-

sos centrales de uso temporal se han de retirar tan pronto como sea posible en los pacientes sin neutropenia asociada con una candidemia, con independencia de su foco de origen^{3,4}. Sin embargo, en aquellos pacientes con neutropenia, o con catéteres vasculares permanentes, la retirada se ha de individualizar, tanto en su indicación como en su momento más adecuado^{3,4}. A pesar de su difícil tratamiento, tanto las equinocandinas como las formulaciones lipídicas de la anfotericina B, han mostrado ser efectivas en el tratamiento, tanto de células planctónicas como sésiles (biopelículas)⁴¹⁻⁴³. Aunque no se llegó a un consenso, un 61,5% de panelistas se mostró de acuerdo en que micafungina es la equinocandina con mayor actividad *in vitro* frente a las biopelículas de *Candida* spp. y que por ello se recomienda su uso como tratamiento inicial de infecciones asociadas a biopelículas. Está bien demostrado que micafungina es la equinocandina más eficaz frente a aislamientos de *C. albicans* en forma planctónica y en forma de biopelículas, especialmente frente a aquellas biopelículas con mayor actividad metabólica e independientemente de si el criterio utilizado para medir la actividad era la concentración mínima inhibitoria necesaria para reducir el número de colonias un 50% (CMI₅₀) o CMI₈₀ de células sésiles^{44,45}. Esta falta de consenso sobre micafungina podría deberse a varios hechos. Por un lado, se ha observado un efecto paradójico en la actividad de anidulafungina y de caspofungina, por lo que algunos panelistas podrían haber asumido que este fenómeno es extrapolable a micafungina. Este efecto consiste en que a concentraciones bajas todas las equinocandinas muestran una alta actividad frente a aislamientos de *C. albicans* en forma planctónica, mientras que tanto caspofungina como anidulafungina disminuyen su actividad a concentraciones más altas⁴³. Por otro lado, muchos panelistas argumentaron que la recomendación sobre el empleo de micafungina no debería establecerse a nivel clínico, pues aún no se dispone de datos de ese tipo que lo demuestren y la actividad observada *in vitro* no debería ser considerada como un aspecto diferencial automáticamente extrapolable a la práctica clínica.

Tampoco se mostró un acuerdo claro con el empleo del tratamiento conservador mediante sellado de catéter en aquellos casos en los que es difícil su retirada. En las guías clínicas se indica que el sellado del catéter se puede llevar a cabo en algunas situaciones (p.ej. en infecciones relacionadas con especies coagulasa negativo de *Staphylococcus*) empleando agentes antimicrobianos, pero no está bien definido el papel que pueden desempeñar los antifúngicos en el manejo de la candidemia relacionada con el catéter⁴⁶. Sin embargo, en varios estudios *in vivo* se ha comprobado que la combinación del sellado del catéter y el tratamiento sistémico con micafungina resulta efectivo^{47,48}.

Los panelistas se mostraron de acuerdo con las aseveraciones propuestas en el bloque 5 sobre el manejo de las C/CI en pacientes con disfunción hepática y en aquellos pacientes críticos receptores de un trasplante hepático. Micafungina, caspofungina y anidulafungina disponen de estudios que ratifican su eficacia en el manejo de pacientes de alto riesgo receptores de un trasplante hepático, si bien es cierto que los estudios con

micafungina son aleatorizados y los realizados con las otras dos equinocandinas son retrospectivos⁴⁹⁻⁵³. Estos antifúngicos han demostrado ser bien tolerados en estos pacientes, pueden ser empleados a pesar de estar alterada la función hepática (e incluso renal), no hay evidencia de que produzcan nefrotoxicidad y, salvo la combinación de caspofungina con ciclosporina A o tacrolimus, apenas muestran interacciones con otros fármacos^{51,54-57}. De hecho, en comparación con otros antifúngicos de uso parenteral, micafungina no ha mostrado un incremento significativo en el daño hepático y sí una ligera disminución de desarrollar disfunción renal⁵⁸.

Las equinocandinas son fármacos cuya eficacia está relacionada con el cociente AUC_{0-24}/CMI ⁵⁹. Además, el AUC es inversamente proporcional al aclaramiento del fármaco, por lo que un incremento en el aclaramiento disminuye el cociente AUC_{0-24}/CMI , lo que afecta de forma negativa a la eficacia del antifúngico⁶⁰. El aclaramiento de los antifúngicos se puede incrementar como consecuencia de un aumento de la tasa metabólica que, a su vez, depende de la masa del cuerpo, o como consecuencia de sufrir quemaduras graves^{60,61}. Esta fue la base para las aseveraciones propuestas en el bloque 6 sobre las características farmacocinéticas de las equinocandinas en pacientes con sobrepeso o quemados. Aunque hay estudios que han analizado la farmacocinética de anidulafungina y caspofungina en pacientes críticos⁶²⁻⁶⁴, micafungina es la equinocandina de la que se dispone de más información sobre los valores óptimos de AUC_{0-24}/CMI para el tratamiento de las C/CI en estos pacientes⁵⁹, así como sobre su comportamiento farmacocinético en pacientes quemados^{61,65-67}. En un estudio se comprobó que el peso corporal, unos niveles de albúmina superiores a 25 g/L y una puntuación SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) mayor o inferior a 10, eran los factores asociados con la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de micafungina en pacientes críticos, lo que determina la necesidad de un ajuste de dosis en determinados pacientes⁶⁸. Del mismo modo, en otro estudio se describió que fluconazol, anidulafungina y caspofungina también presentaban una considerable variabilidad farmacocinética interindividual, lo que implica una optimización de sus dosis para cada caso particular⁶⁹.

Aunque no hubo consenso sobre el empleo de dosis diferentes a las aprobadas en la ficha técnica en pacientes con sobrepeso o quemados, existe evidencia de que la actividad antifúngica de las equinocandinas depende de su concentración. La dosificación de estos antifúngicos puede depender del peso del paciente, aspecto especialmente relevante en la población con obesidad mórbida. En un estudio se evidenció que el aclaramiento de micafungina se incrementaba un 50% en pacientes con más de 66,3 kg, pero no se aclaró qué impacto puede tener este hecho en el AUC del fármaco según la geometría fractal de los pacientes con más peso⁷⁰. En otro estudio se sugirió que el aclaramiento de anidulafungina también se incrementaba con el peso corporal⁷¹. Además, para el tratamiento de pacientes con más de 80 kg es necesario incrementar la dosis de caspofungina, manteniendo la dosis de carga⁷². Aunque caspofungina es la única equinocandina en la que se recomienda el incremento de la dosis en pacientes con

más de 80 kg según la ficha técnica, tanto esta equinocandina como micafungina disponen de datos de seguridad sobre el aumento de dosis por encima de las aprobadas^{73,74}. Excepto para micafungina, se ha visto que el uso de dosis elevadas de caspofungina o anidulafungina puede inducir cardiotoxicidad en modelos animales⁷⁵.

Aunque hay datos que plantean el aumento de las dosis de equinocandinas en pacientes obesos o con quemados debido el aumento del volumen de distribución, no está bien establecida la dosificación, ni todos los autores están de acuerdo. Sobre este aspecto debería valorarse la importancia de la hipalbuminemia midiendo la concentración del fármaco libre, la cual se correlaciona con su eficacia, pues las equinocandinas tienen una alta capacidad de unión a proteínas plasmáticas⁷⁶. En el caso particular de micafungina, gracias a que parece ser capaz de penetrar en las escaras, su concentración plasmática en pacientes con quemaduras graves era similar, o ligeramente inferior, a la de voluntarios sanos, por lo que en un principio no parece ser necesario incrementar su dosis⁶⁵. Aun así, aunque una dosis de micafungina de 100 mg/día consigue alcanzar una adecuada exposición en plasma en pacientes con quemaduras graves, se ha comprobado que cuanto mayor es la superficie quemada menor es la concentración plasmática del antifúngico, lo que sugiere la necesidad de evaluar la concentración de micafungina para evitar una exposición subóptima⁶¹. Por el contrario, aunque la exposición de caspofungina en pacientes quemados es inferior a la observada en individuos sanos, sus parámetros farmacocinéticos son semejantes⁷⁷.

Las principales limitaciones de este estudio son las habituales de aquellos basados en la metodología Delphi modificada, como por ejemplo la dificultad para matizar o aclarar las valoraciones personales de los expertos y el hecho de no ser un método exento de posibles influencias de sus promotores. Para solucionar estas limitaciones se eligió un comité científico avalado por la autoría de publicaciones sobre el tema; el panel de expertos se seleccionó mediante la estrategia de muestreo de "bola de nieve" y el análisis de los resultados se llevó a cabo por una agencia externa que el comité científico supervisó.

En resumen, gracias al nivel de consenso alcanzado entre los expertos consultados, se pueden establecer una serie de recomendaciones prácticas para el manejo clínico de las C/CI en pacientes críticos, destacando la importancia de las equinocandinas, las cuales constituyen el tratamiento recomendado para muchas de las situaciones descritas, como los pacientes que precisen de técnicas continuas de depuración extrarrenal, tratamiento de candidiasis intraabdominal y de infecciones asociadas a biopelículas y profilaxis antifúngica en pacientes de alto riesgo receptores de un trasplante hepático. Además, micafungina es la equinocandina de la que se dispone de más información sobre las dosis necesarias para alcanzar unos índices farmacocinéticos/farmacodinámicos óptimos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al Dr. Fernando Sánchez

Barbero y a Springer Healthcare su ayuda en la preparación de este manuscrito.

FINANCIACIÓN

Astellas Pharma promocionó y financió el trabajo sin participar en su diseño, análisis de datos, ni en la redacción del artículo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

B.A. ha recibido honorarios por participar en actividades científicas y en proyectos de investigación de Astellas, MSD, Pfizer, Angellini, AstraZeneca, Gilead y Novartis.

J.G-M. ha recibido honorarios por participar en actividades científicas y en proyectos de investigación de Astellas, MSD y Gilead.

E.M. ha recibido honorarios por participar en actividades científicas y en proyectos de investigación de Astellas, MSD, Pfizer, Angellini y Novartis.

J.G. ha recibido honorarios por participación en simposios organizados por Astellas, Gilead, MSD, Scynexis y United Medical; también ha recibido fondos para la realización de proyectos financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria, Gilead, Scynexis y Cidara.

ANEXO (PANEL DE EXPERTOS)

Gerardo Aguilar, Luis Álvarez-Rocha, Rosario Amaya, Marcio Borges-Sá, Carmen Fariñas, Ricard Ferrer, Jesús Fortún, Abelardo García de Lorenzo, Juan D. Jiménez, Francisco López Medrano, Leonardo Lorente, Ana Loza, Esperanza Merino, Mercedes Nieto, Javier Pemán, José L. del Pozo, Juan Carlos Pozo, Paula Ramírez, Antonio Ramos, Jesús Rico, Miguel Salavert, Enric Samsó, José Alberto Silva, Luis Tamayo, Juan C. Valía, Rafael Zaragoza.

BIBLIOGRAFÍA

- Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 2014;42(6):1423-32.
- Ortiz Ruiz G, Osorio J, Valderrama S, Álvarez D, Elías Díaz R, Calderón J, et al. Risk factors for candidemia in non-neutropenic critical patients in Colombia. *Med Intensiva* 2016;40(3):139-44.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1-50.
- 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.
- Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. [Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(5):345-61.
- Product information: Anidulafungin (Ecalta®, Pfizer, Ltd.) [citado marzo 2017]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichas-Tecnicas.do?metodo=buscar>.
- Product information: Caspofungina (Cancidas®, Merck Sharp and Dohme, Ltd.) [citado marzo 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf.
- Product information: Micafungin (Mycamine®, Astellas Pharma Europe, B.V.) [citado marzo 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf.
- Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311(7001):376-80.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual [citado marzo 2017]. Disponible en: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, et al. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care* 2016;20(1):149.
- Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, Vena A, Guinea J, Bouza E. Combination of *Candida* biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(11):3107-15.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Úbeda A, Loza A, et al. Value of beta-D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med* 2012;38(8):1315-25.
- Posteraro B, de Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1->3)-beta-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Crit Care* 2011;15(5):R249.
- Mikulska M, Furfaro E, Viscoli C. Non-cultural methods for the diagnosis of invasive fungal disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(1):103-17.
- Angebault C, Lanterrier F, Dalle F, Schimpf C, Roupie AL, Dupuis A, et al. Prospective evaluation of serum beta-glucan testing in patients with probable or proven fungal diseases. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(3):ofw128.
- León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014;40(6):808-19.
- Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on

- invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2017:[En prensa].
19. González de Molina FJ, Martínez-Alberici ML, Ferrer R. Treatment with echinocandins during continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2014;18(2):218.
 20. Valtonen M, Tiula E, Neuvonen PJ. Effect of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on the elimination of fluconazole in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(5):695-700.
 21. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, Kameue T, Ishitani T, Hirano T, et al. Pharmacokinetics and the most suitable dosing regimen of fluconazole in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2003;29(10):1844-8.
 22. Weiler S, Seger C, Pfisterer H, Stienecke E, Stippler F, Welte R, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(8):4053-7.
 23. Aguilar G, Azanza JR, Carbonell JA, Ferrando C, Badenes R, Parra MA, et al. Anidulafungin dosing in critically ill patients with continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1620-3.
 24. Kishino S, Ohno K, Shimamura T, Furukawatodo H. Optimal prophylactic dosage and disposition of micafungin in living donor liver recipients. *Clin Transplant* 2004;18(6):676-80.
 25. Maseda E, Grau S, Villagran MJ, Hernández-Gancedo C, López-Tofino A, Roberts JA, et al. Micafungin pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy for the treatment of invasive candidiasis in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1624-32.
 26. Fortún J, Tenorio MT, Grau S, Martín-Dávila P, Saez S, Gomis A, et al., editors. Micafungin serum levels in critically ill patients on continuous venovenous haemodialysis using high cut-off membranes (CVHD-HCM) (Poster P-1581). 26th ECCMID; 2016 April 9-12; Amsterdam, Netherlands.
 27. Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuti A, et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi* 2007;127(5):897-901.
 28. Maseda E, Grau S, Hernández-Gancedo C, Suárez-de-la-Rica A, Aguilar L, Gilsanz F. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of micafungin in a surgical critically ill patient during extracorporeal carbon dioxide removal and continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2015;30(5):1129-30.
 29. Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jäger W, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(4):880-4.
 30. López M, Grau S, Moreno I, Rubio M, Luque S, Roberts JA, editors. Pharmacokinetics of micafungin in patients receiving ECMO. 26th ECCMID; 2016 April 9-12; Amsterdam, Netherlands.
 31. Grau S, Luque S, Campillo N, Samsó E, Rodríguez U, García-Bernedo CA, et al. Plasma and peritoneal fluid population pharmacokinetics of micafungin in post-surgical patients with severe peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(10):2854-61.
 32. Álvarez-Lerma F, Grau S, López C, Jiménez JD, Trasmonte MV, Nieto M, et al. [Patients treated with micafungin during their stay in intensive care unit]. *Med Intensiva* 2015;39(8):467-76.
 33. Maseda E, García-Bernedo CA, Frías I, Navarro JA, Rico J, Iranzo R, et al. A practice-based observational study on the use of micafungin in Surgical Critical Care Units. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(3):132-8.
 34. 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(7):883-93.
 35. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):150-6.
 36. Shorr AF, Wu C, Kothari S. Outcomes with micafungin in patients with candidaemia or invasive candidiasis due to *Candida glabrata* and *Candida krusei*. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):375-80.
 37. Ullmann AJ, de Waele J, Betts R, Rotstein C, Nucci M, Kovanda L, et al., editors. Efficacy of micafungin in patients with deep, invasive *Candida* infections (Poster 981). 17th ECCMID 25th ICC; 2007 March 31 - April 3; Munich, Germany.
 38. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013;39(12):2092-106.
 39. Maseda E, Rodríguez-Manzaneque M, Domínguez D, González-Serrano M, Mouriz L, Álvarez-Escudero J, et al. Intraabdominal candidiasis in surgical ICU patients treated with anidulafungin: A multicenter retrospective study. *Rev Esp Quimioter* 2016;29(1):32-9.
 40. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, et al. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, *Candida* colonization, and multiple organ failure: The EMPIRICUS randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(15):1555-64.
 41. Ghannoum M, Roilides E, Katragkou A, Petraitis V, Walsh TJ. The role of echinocandins in *Candida* biofilm-related vascular catheter infections: In vitro and in vivo model systems. *Clin Infect Dis* 2015;61(Suppl 6):S618-21.
 42. Jacobson MJ, Steckelberg KE, Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of micafungin against planktonic and sessile *Candida albicans* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(6):2638-9.
 43. Miceli MH, Bernardo SM, Lee SA. In vitro analysis of the occurrence of a paradoxical effect with different echinocandins and *Candida albicans* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(5):500-2.
 44. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Bouza E, Guinea J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms to caspofungin and anidulafungin is not affected by metabolic activity or biomass production. *Med Mycol* 2016;54(2):155-61.
 45. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, González del Vecchio M, Bouza E, Guinea J. Micafungin is more active against *Candida albicans*

- biofilms with high metabolic activity. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(11):2984-7.
46. Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(Suppl 1):S1-25.
47. Petraitis V, Petraitiene R, Zaw MH, Hussain K, Skaikh N, Ricart Arbona RJ, et al., editors. Combination of systemic and lock therapies with micafungin eradicate catheter-based biofilms and infections caused by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* in neutropenic rabbit model. ICAAC; 2015 September 17-21; San Diego, CA.
48. Long L, Cirino A, Miller A, Kim HG, Ghannoum M, editors. Efficacy of micafungin lock and systemic therapy in the treatment of *Candida albicans* biofilm infection in a rabbit catheter model (Poster M-1098). ICAAC; 2010 September 12-15; Boston, MA.
49. Saliba F, Pascher A, Cointault O, Laterre PF, Cervera C, de Waele JJ, et al. Randomized trial of micafungin for the prevention of invasive fungal infection in high-risk liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2015;60(7):997-1006.
50. van der Geest PJ, Hunfeld NG, Ladage SE, Groeneveld AB. Micafungin versus anidulafungin in critically ill patients with invasive candidiasis: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2016;16:490.
51. Aguado JM, Varo E, Usetti P, Pozo JC, Moreno A, Catalán M, et al. Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients. *Liver Transpl* 2012;18(6):680-5.
52. Fortún J, Martín-Dávila P, Montejo M, Muñoz P, Cisneros JM, Ramos A, et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation* 2009;87(3):424-35.
53. Fortún J, Muriel A, Martín-Dávila P, Montejo M, Len O, Torre-Cisneros J, et al. Caspofungin versus fluconazole as prophylaxis of invasive fungal infection in high-risk liver transplantation recipients: A propensity score analysis. *Liver Transpl* 2016;22(4):427-35.
54. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2409-19.
55. Narumi S, Hakamada K, Toyoki Y, Niioka T, Umehara Y, Yoshihara S, et al., editors. Influence of antifungal agents on trough level of tacrolimus. The Joint Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation; 2005 May 20-25; Seattle, WA.
56. Cornely OA, Pappas PG, Young JA, Maddison P, Ullmann AJ. Accumulated safety data of micafungin in therapy and prophylaxis in fungal diseases. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(2):171-83.
57. Valerio M, Muñoz P, Bouza E. Liver toxicity of micafungin. Is this drug safe?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(Suppl 2):29-32.
58. Schneeweiss S, Carver PL, Datta K, Galar A, Johnson MD, Johnson MG, et al. Short-term risk of liver and renal injury in hospitalized patients using micafungin: a multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(10):2938-44.
59. Andes D, Ambrose PG, Hammel JP, van Wart SA, Iyer V, Reynolds DK, et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses to optimize therapy with the systemic antifungal micafungin for invasive candidiasis or candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(5):2113-21.
60. Hall RG, Swancutt MA, Gumbo T. Fractal geometry and the pharmacometrics of micafungin in overweight, obese, and extremely obese people. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(11):5107-12.
61. Asensio MJ, Sánchez M, Galván B, Herrero E, Cachafeiro L, Agrifoglio A, et al. Micafungin at a standard dosage of 100 mg/day achieves adequate plasma exposure in critically ill patients with severe burn injuries. *Intensive Care Med* 2015;41(2):371-2.
62. van Wanrooy MJ, Proost JH, Rodgers MG, Zijlstra JG, Uges DR, Kosterink JG, et al. Limited-sampling strategies for anidulafungin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(2):1177-81.
63. Liu P, Ruhnke M, Meersseman W, Paiva JA, Kantecki M, Damle B. Pharmacokinetics of anidulafungin in critically ill patients with candidemia/invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(4):1672-6.
64. Muilwijk EW, Schouten JA, van Leeuwen HJ, van Zanten AR, de Lange DW, Colbers A, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(12):3294-9.
65. Sasaki J, Yamanouchi S, Kudo D, Endo T, Nomura R, Takuma K, et al. Micafungin concentrations in the plasma and burn eschar of severely burned patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(2):1113-5.
66. Sasaki J, Yamanouchi S, Sato Y, Abe S, Shinozawa Y, Kishino S, et al. Penetration of micafungin into the burn eschar in patients with severe burns. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014;39(2):93-7.
67. García de Lorenzo A, Luque S, Grau S, Agrifoglio A, Cachafeiro L, Herrero E, et al. Comparative Population Plasma and Tissue Pharmacokinetics of Micafungin in Critically Ill Patients with Severe Burn Injuries and Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(10):5914-21.
68. Jullien V, Azoulay E, Schwebel C, Le Saux T, Charles PE, Cornet M, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in ICU patients with sepsis and mechanical ventilation. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(1):181-9.
69. Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study. *Crit Care* 2015;19:33.
70. 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(3):329-31.
71. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol* 2004;44(6):590-8.
72. Nguyen TH, Hoppe-Tichy T, Geiss HK, Rastall AC, Swoboda S, Schmidt J, et al. Factors influencing caspofungin plasma concentrations in patients of a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):100-6.
73. Gumbo T. Single or 2-dose micafungin regimen for treatment of invasive candidiasis: Therapia Sterilisans Magna! *Clin Infect Dis*

2015;61(Suppl 6):S635-42.

74. 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(12):1676-84.
75. Cleary JD, Stover KR. Antifungal-associated drug-induced cardiac disease. *Clin Infect Dis* 2015;61 Suppl 6:S662-8.
76. Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Bohrmuller J, Marchillo K, Lepak A. In vivo comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2497-506.
77. Jullien V, Blanchet B, Benyamina M, Tod M, Vinsonneau C. Pharmacokinetics of caspofungin in two patients with burn injuries. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(8):4550-1.