



Fórum micológico

Tratamiento antifúngico individualizado en el paciente crítico con infección fúngica invasora



Rafael Zaragoza^{a,*}, Emilio Maseda^b y Javier Pemán^c

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^b Unidad de Críticos Quirúrgicos, Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de febrero de 2021

Aceptado el 28 de abril de 2021

On-line el 21 de julio de 2021

Palabras clave:

Anfotericina B liposomal

Equinocandinas

Triazoles

Candidiasis invasora

Aspergilosis pulmonar invasiva

UCI

Paciente crítico

Biopelícula

R E S U M E N

La candidiasis invasora (CI) es la infección fúngica invasora (IFI) más frecuente en el paciente crítico, seguida por la aspergilosis pulmonar invasiva (API). Las guías internacionales ofrecen diferentes recomendaciones sobre los tratamientos antifúngicos de elección, si bien la mayoría de ellas se inclinan a favor de las equinocandinas para la CI y los triazoles para la API. Sin embargo, la anfotericina B liposomal (AmB-L) se sigue recomendando, al menos como tratamiento alternativo, en ambas entidades clínicas. Aunque el manejo de las IFI ha mejorado en la última década, persisten ciertas controversias. Los fármacos antifúngicos disponibles tienen, en ocasiones, una actividad por debajo de la óptima, o son utilizados inadecuadamente en ciertas situaciones clínicas de IFI con pacientes en estado crítico. El objetivo de esta revisión es analizar la individualización del tratamiento antifúngico de la IFI en el paciente crítico, poniendo especial relevancia en el papel de la AmB-L. Este análisis está basado en las interacciones farmacológicas de los fármacos antifúngicos, la situación clínica, el foco de infección (se discute sobre la candidiasis peritoneal), la especie del hongo responsable de la infección y la necesidad de monitorizar la concentración de los fármacos antifúngicos en el suero del paciente.

© 2021 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Individualized antifungal therapy in critically ill patients with invasive fungal infection

A B S T R A C T

Invasive candidiasis (IC) is the most common invasive fungal infection (IFI) affecting critically ill patients, followed by invasive pulmonary aspergillosis (IPA). International guidelines provide different recommendations for a first-line antifungal therapy and, in most of them, echinocandins are considered the first-line treatment for IC, and triazoles are so for the treatment of IPA. However, liposomal amphotericin B (L-AmB) is still considered a second-line therapy for both clinical entities. Although in the last decade the management of IFI has improved, several controversies persist. The antifungal drugs currently available may have a suboptimal activity, or be wrongly used in certain IFI involving critically ill patients. The aim of this review is to analyze when to provide individualized antifungal therapy to critically ill patients suffering from IFI, emphasizing the role of L-AmB. Drug-drug interactions, the clinical status, infectious foci (peritoneal candidiasis is discussed), the fungal species involved, and the need of monitoring the concentration of the antifungal drug in the patient are considered.

© 2021 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Liposomal amphotericin B

Echinocandins

Triazoles

Invasive candidiasis

Invasive pulmonary aspergillosis

ICU

Critically ill patient

Biofilm

La atención de los pacientes críticos es a menudo compleja, por lo que el manejo de la situación clínica y la prescripción de cualquier tratamiento suele conllevar cierta incertidumbre. Las infecciones fúngicas invasoras (IFI), con incidencia al alza, suponen un reto para

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zaragoza_raf@gva.es (R. Zaragoza).

el facultativo a cargo del paciente crítico, tanto en su diagnóstico como en la individualización de su tratamiento, pese a los avances en la investigación, diagnóstico y desarrollo de nuevas moléculas antifúngicas^{52,77}.

El objetivo de esta revisión es actualizar los cambios que se han producido recientemente en la epidemiología, diagnóstico y recomendaciones en el tratamiento de la IFI en los pacientes críticos, con el objetivo de plantear un tratamiento antifúngico individualizado.

Epidemiología de la IFI en los pacientes críticos

Las unidades de pacientes críticos se han convertido en las últimas dos décadas en el epicentro hospitalario de muchas IFI, con la incidencia de la candidiasis invasora (CI) 7-10 veces superior a la incidencia de esta infección en las plantas de hospitalización⁴⁵. Bajo el proyecto *Candidemia/intra-abdominal candidiasis in European intensive care units* (EUCANDICU), una publicación de 2019 de un estudio realizado en 23 UCI europeas constata un aumento de la incidencia de la CI, con 7,07 episodios por 1.000 ingresos, que contrasta con las incidencias registradas hace 20 años (dos episodios por 1.000 ingresos). Asimismo, llama la atención la mayor incidencia en las unidades médicas frente a las quirúrgicas (19,03 frente a 1,75 episodios por 1.000 ingresos, respectivamente)⁴.

En España, el estudio CANDIPOP, un estudio poblacional prospectivo sobre la candidemia, describía un predominio de la especie *Candida albicans* (44,6%), seguida de *Candida parapsilosis* (24,5%), si bien la presencia de *Candida glabrata* (13,2%) se había hecho más notable^{29,55}. En el registro nacional ENVIN (para la vigilancia de la infección nosocomial), *C. albicans* se ha aislado aproximadamente en el 40% de todas las candidemias en la última década, porcentaje que se ha mantenido estable en los últimos años⁶². Además, *Candida auris* empieza a estar presente en brotes en varios centros hospitalarios españoles^{43,58}, por lo que pronto se verá reflejada en los nuevos estudios epidemiológicos.

Respecto a la sensibilidad *in vitro*, Li et al. describen una resistencia al fluconazol del 18,8%³⁴, similar a la observada en el estudio CANDIPOP (20,8%)⁵⁵. La tasa de resistencia a las equinocandinas es muy baja, alrededor del 3%, aunque *C. glabrata* puede suponer una excepción, con tasas hasta del 10%^{9,53}. En los centros donde se emplean azoles y profilaxis con equinocandinas se ha observado un aumento de las infecciones por *C. glabrata*, y se espera un aumento en la tasa de resistencias al contemplarse cada vez más la profilaxis con equinocandinas en los protocolos de manejo de los pacientes oncohematológicos³⁶.

La mortalidad atribuida a la candidemia en UCI ha permanecido casi inalterada, con un mínimo descenso en los últimos años, con una mortalidad a los 30 días del 35-50% y una mortalidad precoz (< 7 días) estimada del 16-31%^{4,34,36,47,55}.

En cuanto a la aspergilosis pulmonar invasiva (API), un estudio del grupo ENVIN observó una incidencia de infección respiratoria de 2,46 casos por 1.000 pacientes en UCI y de 3,23 episodios por 10.000 días de estancia en UCI. La mayoría de los diagnósticos se basan en el aislamiento de *Aspergillus* en al menos dos muestras respiratorias en pacientes con factores de riesgo, con casi todos los casos diagnosticados como API posible y, en ocasiones, como API probable², al igual que los hallazgos en el estudio AspiCU, donde solo el 17% de API eran probadas⁶⁸.

La mortalidad de la API continúa siendo inaceptablemente elevada, determinada principalmente por el fallo respiratorio refractario. En el estudio AspiCU, que recoge una de las mayores series de API en UCI (563 pacientes), la mortalidad observada fue del 38, del 67 y del 79% en la API posible, la probable y la probada, respectivamente⁶⁸. En los últimos años se han descrito nuevos factores de riesgo para la API, por lo que los pacientes con enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con cirrosis o con insuficiencia hepática grave ya son considerados de riesgo intermedio. Si bien el principal factor de riesgo es la neutropenia y clásicamente se ha relacionado la API con el trasplante hematopoyético (TPH) alogénico, actualmente solo del 10 al 15% de los pacientes críticos con API padecen neutropenia, y el resto otras situaciones clínicas de base. Los pacientes con EPOC, casi todos en tratamiento con corticoterapia, representan más del 50%⁴⁰. Garnacho et al.²³, en un estudio multicéntrico con 1.753 pacientes, describen la EPOC y los esteroides como factores asociados significativamente con el aislamiento de *Aspergillus* en la UCI. Recientemente se han descrito dos nuevos grupos de riesgo de API: los pacientes infectados por el virus influenza H1N1 y los pacientes infectados por el SARS-CoV-2^{12,15}. La linfopenia, las alteraciones inmunitarias y el daño epitelial en la mucosa respiratoria inducido por estos virus, incluso en pacientes sin inmunodeficiencia, podrían predisponer al desarrollo de la API.

Van der Linden et al.³⁵, en un estudio multicéntrico con 2.941 aislamientos de *Aspergillus fumigatus*, describen la existencia de cepas resistentes a los azoles en 11 de los 19 países participantes, con una prevalencia general de resistencia a estos fármacos antifúngicos del 3,2% asociada a un peor pronóstico (mortalidad del 88-100%). En un reciente estudio multicéntrico español se describe una resistencia a los azoles del 6,6% en aislamientos de *A. fumigatus*¹⁹.

Papel de las guías y recomendaciones recientes. Aproximación al diagnóstico y tratamiento

Tras analizar los resultados del estudio CANDIPOP, los pilares del tratamiento de la CI se deben basar en la instauración de un tratamiento antifúngico empírico precoz y en el control del foco infeccioso (lo que incluye, si lo hubiere, la retirada del catéter)⁵⁵. La efectividad de estas acciones ha sido posteriormente corroborada por un estudio multicéntrico español con 294 pacientes que, además, apuesta por la seguridad de la desescalada en el tratamiento de la CI²⁴. Con este objetivo, parece lógico establecer una estrategia diagnóstica precoz que combine la sospecha clínica y el uso de biomarcadores, tal y como abogan las recientes recomendaciones publicadas conjuntamente por la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) y el *Critically Ill Patients Study Group* de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID)³⁷, y el proyecto ÉPICO⁷⁴.

Para el tratamiento antifúngico de la CI, tanto las últimas recomendaciones publicadas³⁷ como el proyecto ÉPICO⁷⁶ y las últimas guías americanas⁴⁸ recomiendan el uso de las equinocandinas como tratamiento de elección en pacientes inestables (con el objeto de evitar la posible nefrotoxicidad de la anfotericina B [AmB]), salvo que exista un fracaso terapéutico previo a dichos fármacos antifúngicos, intolerancia o la existencia de un foco infeccioso endovascular. En estos casos la recomendación es el uso de anfotericina B liposomal (AmB-L) frente a otras posibles formulaciones de AmB.

En el tratamiento de la API del paciente crítico las guías americanas⁴⁹ y las guías del Grupo de Estudio de Micología Médica de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEMICOMED-SEIMC/REIPI)²² recomiendan, con el mismo nivel de evidencia, el uso de voriconazol o isavuconazol antes que el de AmB-L, aunque las profilaxis previas condicionarán la elección del fármaco antifúngico. Un documento de consenso español²⁵ priorizó el uso de AmB-L en el tratamiento de la API en el paciente crítico en los siguientes casos: tratamiento concomitante con fármacos metabolizados por el citocromo P450 3A4 o el citocromo P450 2C9, tratamiento concomitante con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, existencia de insuficiencia hepática grave (Child C) o filtrado glomerular inferior a 50 ml/min.

Tabla 1

Uso de anfotericina B liposomal en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras en pacientes críticos

Entidad o situación clínica	Candidiasis profunda Candidiasis asociada a dispositivos de difícil retirada Técnicas continuas de depuración extrarrenal ECMO Sellado de catéter intravascular o peritoneal Sospecha de infección mixta por levaduras y hongos filamentosos
Consideraciones farmacológicas	Se requiere un fármaco liposoluble Se requiere un fármaco fungicida
Localizaciones de difícil penetración para los fármacos antifúngicos	Pulmonar Sistema nervioso central Endocarditis Endoftalmitis Peritonitis por <i>Candida glabrata</i>
Agente causal	<i>Candida auris</i> <i>Candida parapsilosis</i> Aislamientos de <i>Aspergillus</i> resistentes a los triazoles
La dosis no es importante	Considerar administrar 1 mg/kg/día en pacientes estables

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.

Individualización del tratamiento antifúngico de la IFI en el paciente crítico

Aunque las guías terapéuticas sobre IFI aportan información muy adecuada, el paciente crítico con sus importantes peculiaridades no es considerado específicamente en muchas ocasiones y, al basarse dichas guías en grados de evidencia, las recomendaciones para determinados subgrupos y escenarios clínicos no son posibles. A continuación se plantean diferentes tratamientos individualizados de la IFI en el paciente crítico. En la [tabla 1](#) se recogen situaciones clínicas en las que el facultativo debe plantearse un tratamiento individualizado con AmB-L en pacientes críticos³². En la [figura 1](#) se presenta un algoritmo basado en dichas consideraciones.

Consideraciones farmacológicas

Dentro de las CI se deben distinguir tres entidades clínicas de interés: a) presencia de candidemia sin candidiasis profunda; b) candidemia con candidiasis profunda, y c) candidiasis profunda sin candidemia. Aproximadamente un tercio de los pacientes con CI se encuentra en cada una de estas situaciones. Modelos experimentales muestran que, en el segundo escenario clínico, la infección profunda se mantiene a pesar de la desaparición de *Candida* del torrente sanguíneo¹⁰. En el caso de las API, estas se acompañan de importantes áreas de inflamación y necrosis que dificultan la llegada del fármaco antifúngico¹⁴. Es en esta situación cuando datos como la actividad fungicida, las características Pk/Pd del fármaco antifúngico, su penetración y su acumulación en los tejidos tienen especial importancia.

La AmB tiene actividad fungicida contra especies de *Candida* y *Aspergillus*, mientras que los azoles solo son fungicidas contra *Aspergillus* y las equinocandinas solo contra *Candida*²⁷. Las equinocandinas y los polienos tienen una penetración tisular muy similar, si bien las equinocandinas alcanzan muy bajas concentraciones en el corazón, los nódulos linfáticos, el ojo, el cerebro y en el compartimento peritoneal^{6,20}. Sin embargo, las diferentes formulaciones de AmB, sobre todo la AmB-L, tienen la importante capacidad de acumularse en los tejidos conforme disminuye su concentración en sangre, y alcanza así elevadas concentraciones en el pulmón infectado⁷³ de manera más marcada, y también en el cerebro, el bazo, el corazón y los riñones⁷¹.

La monitorización de la concentración plasmática de un fármaco está justificada en determinadas situaciones por su

comportamiento farmacocinético impredecible, por el estrecho margen terapéutico, por las interacciones farmacológicas y por el rango de concentración definido. En general, los azoles (itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol) se encuentran en esta situación, a diferencia de las equinocandinas y de la AmB³³. Las interacciones farmacológicas, como en el caso de los azoles, y determinados cuadros clínicos de la infección (asociados a peor pronóstico) refuerzan la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas de los fármacos antifúngicos, especialmente cuando distintos estudios describen la existencia de dosis insuficientes de estos en el paciente crítico, lo cual puede provocar una mayor mortalidad^{26,64}. En el caso de no poder determinar en el paciente la concentración del fármaco antifúngico en plasma o no tener los resultados en tiempo real, no se deberían utilizar fármacos antifúngicos que requieran estos controles.

Uso de fármacos antifúngicos en situaciones especiales

Las biopelículas de *Candida* en catéteres y otros dispositivos médicos incrementan la resistencia a los azoles, en menor medida a las equinocandinas y a la AmB, lo que se asocia con un peor pronóstico^{1,70}. Un estudio realizado en 294 pacientes con candidemia concluyó que uno de los factores independientes asociados con una mayor mortalidad fue la infección por una cepa de *Candida* productora de biopelícula, que en el caso del estudio incluía a las especies *C. albicans* y *C. parapsilosis*⁶⁹. La técnica de sellado del catéter con fármacos antifúngicos también puede ser un ejemplo de la diferente eficacia de los fármacos antifúngicos para evitar la formación de biopelículas o eliminarlas. Un estudio sobre la actividad in vitro de la AmB-L en comparación con la caspofungina y el voriconazol sobre biopelículas de *C. albicans* puso de manifiesto la mayor rapidez y la efectividad dosis-dependiente de la AmB-L frente a la caspofungina, que, además, mostró un efecto inverso concentración-dependiente⁵⁶. También se ha observado el éxito del sellado de catéteres de diálisis peritoneal, sobre todo con AmB⁷².

Cuando se utilizan técnicas continuas de depuración extrarrenal no se precisa el ajuste de la dosis con ninguna de las tres equinocandinas comercializadas; sin embargo, no se recomienda el uso del fluconazol por la importante pérdida a través de la membrana de diálisis⁷⁵. En un estudio con 900 pacientes bajo terapia de reemplazo renal que recibieron AmB-L se llegó a la conclusión de que no se precisa ningún tipo de ajuste en la posología de la AmB-L con estas terapias⁴⁴.

Si se administran fármacos antifúngicos en pacientes con oxigenación por membrana extracorpórea deben usarse las mismas dosis pese a la posibilidad de tener menores concentraciones del fármaco, y la administración de voriconazol debe evitarse por la gran adsorción de este por la membrana^{59,65}. La escasa experiencia publicada con AmB-L presenta resultados divergentes. En un estudio no se encontró necesario el aumento de la dosis⁷, mientras que en otro estudio posterior la dosis hubo de aumentarse al doble de la habitual⁷⁸, por lo que lo recomendable es realizar un ajuste de la dosis en función de cada caso.

Fármacos antifúngicos según la entidad clínica y el foco de la infección

Al igual que ocurre en las endocarditis y otras infecciones endovasculares, la AmB-L es en el antifúngico de elección en las candidiasis del sistema nervioso central⁶⁰. Las equinocandinas tienen una escasa penetración⁶⁷ y el fluconazol requiere el aumento de la dosis para conseguir una curación microbiológica⁶⁶.

Las equinocandinas penetran mal en el globo ocular y muchos autores no recomiendan utilizarlas en caso de endoftalmitis candidiásica. Por tanto, ante una afectación ocular en un paciente con

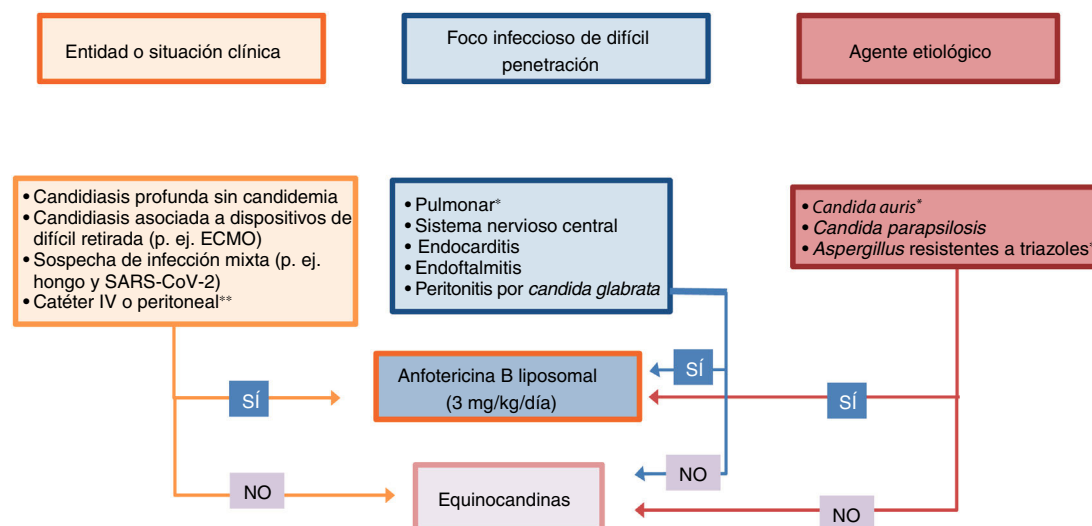


Figura 1. Algoritmo para establecer una terapia individualizada en el manejo de la IFI en el paciente crítico.

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.

* Considerar tratamiento combinado con equinocandinas.

** Sellado del catéter con anfotericina B liposomal.

candidemia tratado con una equinocandina, se recomienda el cambio a AmB-L o a azoles⁴⁶.

Fármacos antifúngicos según la especie implicada

En las infecciones por *C. parapsilosis* se recomienda el uso de fluconazol o AmB-L; las equinocandinas no son el tratamiento de elección en estas candidiasis⁷⁶. No obstante, se ha descrito un brote de candidemia por *C. parapsilosis* resistente a fluconazol en pacientes críticos en Portugal⁵⁴.

Las CI por *C. auris* son posiblemente las únicas para las que está indicado el tratamiento combinado. En la serie de candidemias debidas a esta especie en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, en el 35,4% de los 76 episodios registrados hubo de administrarse un tratamiento combinado de una equinocandina junto con AmB-L⁵⁸ debido a la mala respuesta clínica a las equinocandinas en monoterapia.

En el tratamiento de la API no debe olvidarse el aumento de la resistencia de *A. fumigatus* a los triazoles que recientemente se ha descrito en nuestro país¹⁹. En los centros donde se observe esta situación deberían tenerla en cuenta antes de tratar un paciente con API de manera empírica o dirigida.

Importancia de la dosis

El estudio AmBiLoad¹¹, que comparaba dos dosis diferentes de AmB-L (10 mg/kg/día frente a 3 mg/kg/día) en pacientes oncohematológicos, mostró la misma eficacia clínica con ambas pautas pero con menor toxicidad con la dosis habitual de 3 mg/kg/día. Otra forma de evitar la nefrotoxicidad de la AmB-L es el uso de dosis más bajas (1 mg/kg/día). Un estudio farmacocinético avala esta posibilidad al observar que con esta dosis se consiguen concentraciones plasmáticas de AmB superiores a 2 mg/dl durante más de 24 h²⁸, concentración muy superior a las CMI₉₀ descritas para *Candida* en los estudios Fungemyca⁵¹ y CANDIPOP⁵⁵. Trasladado a la clínica, en un pequeño estudio con esta misma dosis de AmB-L y las dosis habituales de caspofungina y micafungina en pacientes con candidemia los efectos adversos fueron los mismos con los tres

fármacos antifúngicos, pero el coste por paciente fue menor con la AmB-L³⁰.

Candidiasis intraabdominal

La candidiasis intraabdominal es la segunda presentación más frecuente de la CI. Entre los diferentes consensos y guías clínicas publicados sobre infecciones por *Candida*, las referencias al tratamiento de la peritonitis candidiásica (manifestación más habitual de la candidiasis intraabdominal) son escasas, probablemente por la moderada o baja calidad de la evidencia científica obtenida en esta patología infecciosa. Sin embargo, los pacientes con peritonitis candidiásica presentan una serie de características que merecen una aproximación y un tratamiento específico.

La fisiopatología de la contaminación peritoneal es una de estas peculiaridades, puesto que cuando se produce una perforación de una víscera hueca se liberan al peritoneo células de *Candida* presentes de manera habitual en la microbiota intestinal. Existen casos de peritonitis adquirida en la comunidad donde el tratamiento quirúrgico, incluyendo la limpieza de la cavidad abdominal y un tratamiento breve de antibióticos, llevará probablemente a una rápida recuperación del paciente. En estos casos el aislamiento de *Candida* no refleja una peritonitis candidiásica y habitualmente no es necesario iniciar un tratamiento antifúngico^{8,16,41}. Sin embargo, en los pacientes que presentan una peritonitis recurrente debido a una dehiscencia anastomótica el riesgo de CI es mayor y puede ser necesario comenzar un tratamiento antifúngico empírico^{18,63}. Por otra parte, la peritonitis candidiásica puede tener su origen en el aumento progresivo de la carga de *Candida* debido a una serie de factores de riesgo bien conocidos como los tratamientos antibióticos de amplio espectro, la cirugía abdominal previa, la nutrición parenteral, las terapias de reemplazo renal o la presencia de un catéter venoso central, entre otros. En estas situaciones lo difícil es decidir cuándo comenzar un tratamiento antifúngico, puesto que la infección no tiene lugar en un plazo de horas, sino en días^{8,41,42}, y excepto para la candidemia que se detecta en una minoría de los casos de peritonitis^{17,41}, instaurar un tratamiento antifúngico urgente no es una opción terapéutica validada.

Para el tratamiento antifúngico de la peritonitis candidiásica en el paciente crítico la mayoría de las recomendaciones y guías

clínicas asumen el mismo criterio que para la candidemia y la CI sin otro tipo de valoración, decantándose por la utilización de equinocandinas^{13,48,61}. Diferentes publicaciones han puesto de manifiesto en el paciente crítico las concentraciones plasmáticas subterapéuticas del fluconazol y las equinocandinas a las dosis recomendadas habitualmente^{3,38,64}. Existe cierta controversia en cuanto a su utilización en la peritonitis candidiásica y otras formas de IFI intraabdominal debido a su mala penetración y a la aparición de resistencias en las infecciones causadas por *C. glabrata*^{39,50}.

Un modelo murino de peritonitis con la especie *C. glabrata* estudió la eficacia de distintas dosis de caspofungina en el tratamiento. Debido a la pobre penetración de las equinocandinas, se generaron mutantes resistentes que podían proceder del tracto gastrointestinal³¹. Este hecho también se ha observado en los pacientes críticos mediante la medición de las concentraciones de las tres equinocandinas en el líquido abdominal de pacientes con sospecha de infección fúngica intraabdominal²⁶; dichas concentraciones estuvieron por debajo de la concentración preventiva para la aparición de mutantes descrita por otros autores⁵⁷.

Como han puesto de manifiesto varios autores^{5,32}, la AmB-L debería ser una alternativa terapéutica al uso de las equinocandinas con el mismo grado de evidencia para el tratamiento de la CI y de la peritonitis candidiásica. Las concentraciones plasmáticas y en tejido que se alcanzan son similares en el paciente crítico y en voluntarios sanos²¹.

Financiación

La publicación de este artículo ha sido financiada por Gilead. Gilead no ha intervenido ni ha influido en el contenido del mismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Al-Fattani MA, Douglas LJ. Biofilm matrix of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: Chemical composition and role in drug resistance. *J Med Microbiol*. 2006;55:999–1008. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.46569-0>.
- Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, Rodríguez Carvajal M, Machado Casas JF, Jiménez Quintana MM, et al. Infecciones respiratorias por *Aspergillus* spp. en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2015;39:149–59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2014.02.004>.
- Bader JC, Bhavnani SM, Andes DR, Ambrose PG. We can do better: A fresh look at echinocandin dosing. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:144–50. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkx448>.
- Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: Results of the EUCANDICU project. *Crit Care*. 2019;23:219. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2497-3>.
- 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;39:2092–106. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-3109-3>.
- Bellmann R, Smuszkiwicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: Practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*. 2017;45:737–79. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-017-1042-z>.
- Branick K, Taylor MJ, Trump MW, Wall GC. Apparent interference with extracorporeal membrane oxygenation by liposomal amphotericin B in a patient with disseminated blastomycosis receiving continuous renal replacement therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76:810–3. <http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxz054>.
- Calandra T, Schneider R, Bille J, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet*. 1989;334:1437–40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92043-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92043-6).
- Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: Results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85:200–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.02.009>.
- Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the missing 50% of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1284–92. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit006>.
- Comely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: A randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiload Trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44:1289–97. <http://dx.doi.org/10.1086/514341>.
- Crum-Cianflone NF. Invasive aspergillosis associated with severe influenza infections. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:ofw171. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofw171>.
- Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:9–18. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12038>.
- Davda S, Kowa XY, Aziz Z, Ellis S, Cheasty E, Cappocci S, et al. The development of pulmonary aspergillosis and its histologic, clinical, and radiologic manifestations. *Clin Radiol*. 2018;73:913–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2018.06.017>.
- Dellièvre S, Dudoignon E, Fodil S, Voicu S, Collet M, Oillie PA, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: A French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.005>.
- Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003;31:752–7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000053525.49267.77>.
- Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Mar-muse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg*. 2002;137:1341–7. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.137.12.1341>.
- Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit. Care Med*. 1999;27:1066–72. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199906000-00019>.
- Escribano P, Rodríguez-Sánchez B, Díaz-García J, Martín-Gómez MT, Ibáñez E, Rodríguez-Mayo M, et al. Azole resistance survey on clinical *Aspergillus fumigatus* isolates in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.042>.
- Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:68–88. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00046-13>.
- Foulquier JB, Berneau P, Frérou A, Verdier MC, Saint-Marcoux F, Petitcol-lin A, et al. Liposomal amphotericin B pharmacokinetics in a patient treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Med Mal Infect*. 2019;49:69–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.10.011>.
- García-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2019;37:535–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.03.018>.
- Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Álvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: Risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care*. 2005;9:191. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3488>.
- Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cantón-Bulnes L, Ramírez P, Sierra R, Arias-Verdú D, et al. Initial antifungal strategy reduces mortality in critically ill patients with candidemia: A propensity score-adjusted analysis of a multicenter study. *Crit Care Med*. 2018;46:384–93. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002867>.
- Garnacho-Montero J, Olaechea P, Álvarez-Lerma F, Álvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las infecciones fúngicas respiratorias en el paciente crítico. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:173–88.
- Gioia F, Gomez-Lopez A, Alvarez ME, Gomez-García de la Pedrosa E, Martín-Davila P, Cuenca-Estrella M, et al. Pharmacokinetics of echinocandins in suspected *Candida* peritonitis: A potential risk for resistance. *Int J Infect Dis*. 2020;101:24–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.019>.
- Groll AH, Kolve H. Antifungal agents: In vitro susceptibility testing, pharmacodynamics, and prospects for combination therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:256–70. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-004-1108-6>.
- Gubbins PO, Amsden JR, McConnell SA, Anaissie EJ. Pharmacokinetics and buccal mucosal concentrations of a 15 milligram per kilogram of body weight total dose of liposomal amphotericin B administered as a single dose (15 mg/kg), weekly dose (7.5 mg/kg), or daily dose (1 mg/kg) in peripheral stem cell tran. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:3664–74. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01448-08>.
- Guinea J, Zaragoza O, Escribano P, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Sánchez-Reus F, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1529–37. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02155-13>.
- Habayeh H, Grundy C, Barker M. Assessment of the efficacy, safety and cost-effectiveness of micafungin compared to caspofungin and low dose liposomal

- amphotericin B for the treatment of candidaemia and clinically diagnosed invasive candidiasis: A retrospective audit. *J Microbiol Mod Tec*. 2018;3:102.
31. Healey KR, Nagasaki Y, Zimmerman M, Kordalewska M, Park S, Zhao Y, et al. The gastrointestinal tract is a major source of echinocandin drug resistance in a murine model of *Candida glabrata* colonization and systemic dissemination. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01412-17, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01412-17>.
 32. Keane S, Geoghegan P, Povoia P, Nseir S, Rodríguez A, Martin-Loeches I. Systematic review on the first line treatment of amphotericin B in critically ill adults with candidemia or invasive candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16:839–47, <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2018.1528872>.
 33. Lewis RE. Antifungal therapeutic drug monitoring. *Curr Fungal Infect Rep*. 2010;4:158–67, <http://dx.doi.org/10.1007/s12281-010-0023-9>.
 34. Li C, Wang H, Yin M, Han H, Yue JF, Zhang F, et al. The differences in the epidemiology and predictors of death between candidemia acquired in intensive care units and other hospital settings. *Intern Med*. 2015;54:3009–16, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.54.3744>.
 35. Van der Linden JWM, Arendrup MC, Warris A, Lagrou K, Pelloux H, Hauser PM, et al. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1041–4, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2106.140717>.
 36. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med*. 2014;40:1303–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3408-3>.
 37. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019;45:789–805, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05599-w>.
 38. Maseda E, Grau S, Luque S, Castillo-Maffa MP, Suárez-de-la-Rica A, Montero-Feijoo A, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of micafungin against *Candida* species in obese, critically ill, and morbidly obese critically ill patients. *Crit Care*. 2018;22, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2019-8>.
 39. Maseda E, Rodríguez AHAH, Aguilar G, Pemán J, Zaragoza R, Ferrer R, et al. EPICO 3.0 recommendations on invasive candidiasis in patients with complicated intra-abdominal infection and surgical patients with ICU extended stay. *Rev Iberoam Micol*. 2016;33:196–205, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2016.02.003>.
 40. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerdert E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:621–5, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200401-0930C>.
 41. 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, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.00000201889.39443.D2>.
 42. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1061–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03360.x>.
 43. Mulet Bayona JV, Palop NT, García CS, Rodríguez PH, de Medrano VAL, Gómez CF, et al. Characteristics and management of candidaemia episodes in an established *Candida auris* outbreak. *Antibiotics*. 2020;9:1–10, <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9090558>.
 44. Obata Y, Takazono T, Tashiro M, Ota Y, Wakamura T, Takahashi A, et al. The clinical usage of liposomal amphotericin B in patients receiving renal replacement therapy in Japan: A nationwide observational study. *Clin Exp Nephrol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-020-01989-3>.
 45. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34:857–63, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.00000201897.78123.44>.
 46. Oude Lashof AML, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis*. 2011;53:262–8, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir355>.
 47. Paiva JA, Pereira JM, Tabah A, Mikstacki A, de Carvalho FB, Koulenti D, et al. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: Data from the EUROBACT study. *Crit Care*. 2016;20:53, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1229-1>.
 48. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive summary: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:409–17, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ1194>.
 49. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Executive summary: Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63:433–42, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw444>.
 50. Pemán J, Aguilar G, Valía JJC, Salavert M, Navarro D, Zaragoza R, Jávea consensus guidelines for the treatment of *Candida* peritonitis and other intra-abdominal fungal infections in non-neutropenic critically ill adult patients. *Rev Iberoam Micol*. 2017;34:130–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2016.12.001>.
 51. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1181–7, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks019>.
 52. Peral J, Alvarez-Lerma F, Maseda E, Olachea P, Pemán J, Soriano C, et al. Invasive fungal infection in critically ill patients: Hurdles and next challenges. *J Chemother*. 2019;31:64–73, <http://dx.doi.org/10.1080/1120009X.2018.1557799>.
 53. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1199–203, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.06112-11>.
 54. Pinhati HMS, Casulari LA, Souza ACR, Siqueira RA, Damasceno CMG, Colombo AL. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant *Candida parapsilosis* strains in an intensive care unit. *BMC Infect. Dis*. 2016;16:433, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1767-9>.
 55. 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;42:1423–32, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000221>.
 56. Ramage G, Jose A, Sherry L, Lappin DF, Jones B, Williams C. Liposomal amphotericin B displays rapid dose-dependent activity against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2369–71, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02344-12>.
 57. Rivero-Mendoza O, Navarro-Rodríguez P, Bernal-Martínez L, Martín-Cano G, Lopez-Perez L, Sanchez-Romero I, et al. Clinical and laboratory development of echinocandin resistance in *Candida glabrata*: Molecular characterization. *Front Microbiol*. 2019;10:1585, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.01585>.
 58. Ruiz-Gaitán A, Martínez H, Moret AM, Calabuig E, Tassias M, Alastruey-Izquierdo A, et al. Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: Risk factors for developing colonization and candidemia by this new species in critically ill patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17:295–305, <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2019.1592675>.
 59. Ruiz S, Papy E, da Silva D, Nataf P, Massias L, Wolff M, et al. Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2009;35:183–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1269-3>.
 60. Schwartz S, Kontoyiannis DP, Harrison T, Ruhnke M. Advances in the diagnosis and treatment of fungal infections of the CNS. *Lancet Neurol*. 2018;17:362–72, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30030-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30030-9).
 61. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, del Bono V, Cristini F, Tascini C, et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection*. 2014;42:263–79, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-013-0558-0>.
 62. SEMICYUC. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. 2019. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2019.pdf>.
 63. Senn L, Eggimann P, Kontogiannis R, Pascual A, Demartines N, Bille J, et al. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:903–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-009-1405-8>.
 64. 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, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0758-3>.
 65. Spriet I, Annaert P, Meersseman P, Hermans G, Meersseman W, Verbesselt R, et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:767–70, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp026>.
 66. Stott KE, Beardsley J, Kolamunnage-Dona R, Castelazo AS, Kibengo FM, Hoang Mai NT, et al. Population pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of fluconazole in adults with cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:e00885-18, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00885-18>.
 67. Strenger V, Farowski F, Müller C, Hofer N, Dornbusch HJ, Sperl D, et al. Low penetration of caspofungin into cerebrospinal fluid following intravenous administration of standard doses. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50:272–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.02.024>.
 68. Taccone FS, van den Abeele AM, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: Clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care*. 2015;19:7, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0722-7>.
 69. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, Fiori B, Rossi M, Porta R, et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1843–50, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00131-07>.
 70. Valentín A, Cantón E, Pemán J, Quindós G. In vitro activity of amphotericin B and anidulafungin against *Candida* spp. biofilms. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24:272–7, [http://dx.doi.org/10.1016/s1130-1406\(07\)70055-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1130-1406(07)70055-4).
 71. Vogelsinger H, Weiler S, Djanani A, Kountchev J, Bellmann-Weiler R, Wiedermann CJ, et al. Amphotericin B tissue distribution in autopsy material after treatment with liposomal amphotericin B and amphotericin B colloidal dispersion. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:1153–60, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl141>.
 72. Walraven CJ, Lee SA. Antifungal lock therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1–8, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01351-12>.
 73. Watanabe A, Matsumoto K, Igari H, Uesato M, Yoshida S, Nakamura Y, et al. Comparison between concentrations of amphotericin B in infected lung lesion and in uninfected lung tissue in a patient treated with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Int J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 3:220–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.07.020>.
 74. Zaragoza R, Ferrer R, Linares P, Maseda E, Rodríguez A, Grau S, et al. EPICO 4.0 'Total quality' in the management of invasive candidiasis in critically ill patients by analysing the integrated process. *Rev Iberoam Micol*. 2017;34:143–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2017.03.008>.

75. Zaragoza R, Ferrer R, Maseda E, Llinares P, Rodríguez A. Epico 2.0 project. Development of educational therapeutic recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in critically ill adult patients in special situations. *Rev Esp Quimioter*. 2014;27:196–212.
76. Zaragoza R, Llinares P, Maseda E, Ferrer R, Rodríguez A. Épico project. Development of educational recommendations using the DELPHI technique on invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill adult patients. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:135–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.05.006>.
77. Zaragoza R, Ramírez P, Borges M, Pemán J. Puesta al día en la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol*. 2016;33:145–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2016.03.001>.
78. Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, Wilson JW. Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2020;40:89–95, <http://dx.doi.org/10.1002/phar.2348>.