

Papel de anidulafungina en el paciente crítico

Márcio Borges Sá^a y José Garnacho Montero^b

^aUnidad de Cuidados Críticos. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Son Llàtzer. Palma. Islas Baleares. España.

^bServicio Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Las infecciones fúngicas invasoras más frecuentes en pacientes críticos son las candidiasis invasivas (CI), entre las que se encuentra la candidemia. En los últimos años, se ha incrementado el porcentaje de estas infecciones en unidades de cuidados intensivos (UCI), con especies distintas de *Candida albicans*. Este hecho puede conllevar la aparición de especies resistentes a los antifúngicos. Para iniciar el tratamiento más adecuado, se necesita diagnosticar precozmente la infección, con lo que se disminuirían los tratamientos antibióticos empíricos y aumentaría la proporción de la terapia anticipada o dirigida. Ante la escasa fiabilidad de las técnicas diagnósticas disponibles, se están aplicando nuevas estrategias actualmente en la UCI, como el uso de *scores* para evaluar la presencia de la infección fúngica. El arsenal terapéutico se ha ampliado y la introducción de anidulafungina ha aportado un fármaco con características muy adecuadas para el tratamiento de la CI en pacientes críticos no inmunodeprimidos.

Palabras clave: Candidiasis invasora. Terapia antifúngica empírica y anticipada.

Role of anidulafungin in critically ill patients

The most frequent invasive fungal infections in critically ill patients are invasive candidiasis, among which is candidemia. In the last few years, these infections have become more common in intensive care units (ICU), including those produced by species other than *Candida albicans*. This phenomenon may lead to the development of species resistant to antifungal agents. To start the most appropriate treatment, early diagnosis of the infection is essential, which would reduce empirical antibiotic treatment and increase the proportion of advanced or directed antibiotic therapy. Given the poor reliability of the available diagnostic techniques, new strategies are currently being employed in the ICU, such as the use of *scores* to evaluate the presence of fungal infections. The

therapeutic arsenal against these infections has been increased and the introduction of anidulafungin represents the addition of a highly appropriate drug for the treatment of invasive candidiasis in immunocompetent critically ill patients.

Key words: Invasive candidiasis. Empirical and preemptive antifungal therapy.

Epidemiología de la candidiasis invasiva en UCI

Durante las últimas décadas, el aumento de la prevalencia de las infecciones fúngicas en las unidades de cuidados intensivos (UCI) ha sido constante. Este ascenso se relaciona fundamentalmente con el incremento en nuestras UCI de pacientes inmunodeprimidos, el empleo de fármacos inmunosupresores, uso generalizado de antimicrobianos, mayor gravedad subyacente, maniobras diagnósticas y terapéuticas invasivas e implantación de nutrición parenteral. Estos nuevos tratamientos y técnicas diagnósticas tienen efectos colaterales, como la infección oportunista, principalmente de etiología fúngica. Las infecciones fúngicas más frecuentes en el paciente crítico son las causadas por especies pertenecientes al género *Candida*, seguidas a gran distancia por las producidas por *Aspergillus* spp. La figura 1 resume las circunstancias que explican la importancia de la infección fúngica en el paciente crítico y los retos actuales.

Candida spp. puede originar un gran número de entidades clínicas, con manifestaciones variadas que dependen del lugar de la infección y del tipo de paciente. En los enfermos críticos, las infecciones profundas por *Candida* más habituales son la candidiasis invasiva, la candidemia, la endoftalmítis y la peritonitis. El término candidemia sólo hace referencia a la presencia de *Candida* spp. en el torrente sanguíneo. La candidiasis invasiva o diseminada son un subtipo de candidiasis sistémica, cuya característica es la extensión por vía hematogena, infectando dos o más órganos profundos sin relaciones de contigüidad¹, que no siempre se manifiesta como una candidemia. En los pacientes críticos, *Candida* spp. puede estar presente en el tracto respiratorio, en orina y en los exudados de heridas o drenajes, particularmente en pacientes con instrumentaciones múltiples y sometidos a tratamiento antibiótico prolongado. Se trata de colonizaciones múltiples en lugares no estériles, que en muchas ocasiones constituyen el origen de la infección profunda y que podemos denominar candidiasis probadas o probables².

Correspondencia: Dr. M. Borges.
Unidad de Cuidados Críticos. Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Son Llàtzer.
Manacor, Km 4. Palma de Mallorca. Baleares. España.
Correo electrónico: mborges@hsl.es

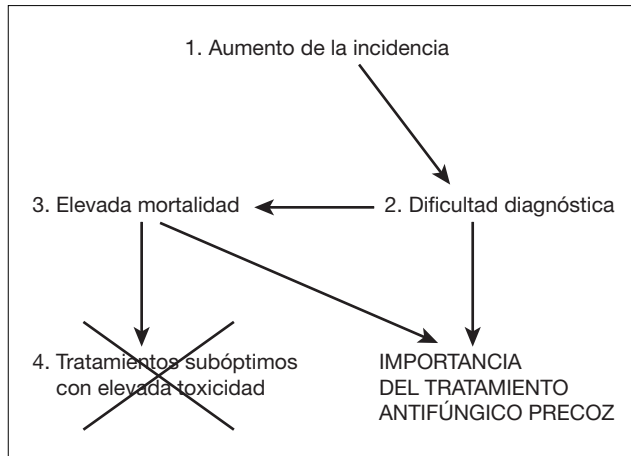


Figura 1. La infección fúngica es un problema en el paciente crítico debido al incremento paulatino, la dificultad diagnóstica y su elevada mortalidad. En los últimos años han aparecido nuevos tratamientos muy efectivos y de baja toxicidad. Hoy se conoce el beneficio del tratamiento antifúngico precoz en cuanto a la mortalidad.

Candida spp. forma parte de la flora de la piel, las mucosas, el tracto gastrointestinal, el aparato genital y urinario del ser humano. Con base en estudios experimentales, epidemiológicos y por medio de técnicas de biología molecular, se puede afirmar que los orígenes más frecuentes de la infecciones profundas por *Candida* son el tracto gastrointestinal (por translocación bacteriana) y la piel (tras colonización previa de dispositivos intravasculares)³.

Dos estudios, casi simultáneos y realizados uno en Estados Unidos y otro en Europa, han publicado los resultados de programas de vigilancia epidemiológica activa de la infección por *Candida* spp. En ellos, la tasa de candidemia oscila entre 0,5-1 episodios cada 10.000 pacientes/día^{4,5}. Tres de cada 4 candidemias afectaron a adultos con una media de edad en torno a 65 años, con un pico de incidencia también en menores de 1 año.

La candidemia es una infección que aparece tardíamente en el medio hospitalario, ya que la mediana de tiempo desde el ingreso hasta la presentación es de 3 semanas.

Algo más de un tercio de las candidemias que se diagnostican en un hospital tienen lugar en pacientes ingresados en las UCI, incidencia que ha aumentado en los últimos años⁶. En general, se admite que la incidencia en la UCI es 7-10 veces superior a las de las salas generales, médicas o quirúrgicas. La incidencia de candidemias varía también de acuerdo con el tamaño del hospital. Así, es significativamente mayor en hospitales grandes (con más de 200 camas), en comparación con los de menos de 200 camas, que tienen menor acceso a la tecnología necesaria para la atención de los pacientes⁷. Es importante reseñar que aproximadamente el 10% de las candidemias en España pueden ser extrahospitalarias y pueden estar presentes en el momento del ingreso en el hospital⁵. Esta tasa es superior en Estados Unidos, donde alcanza el 30%⁴. En cualquier caso, suele afectar a pacientes con enfermedades crónicas y hospitalizaciones previas⁸.

La mortalidad bruta de la candidemia se sitúa en el 50%, con grandes variaciones entre las series publicadas,

lo que refleja las diferencias en la gravedad subyacente y el distinto pronóstico según el tipo de paciente⁹. Así, se admite que la mortalidad de la candidemia es superior en el paciente crítico médico que en el quirúrgico¹⁰.

C. albicans continua siendo la especie que origina un mayor número de candidiasis, aunque su frecuencia de aparición difiere entre las diversas áreas geográficas⁹. En concreto, en España, *C. albicans* causa un 50-60% de todos los episodios. Le siguen por orden de frecuencia *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*. Otras especies, como *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* o *C. dubliniensis*, son mucho menos frecuentes. Hay que puntualizar que cuando se analiza la frecuencia en pacientes críticos adultos, el segundo lugar lo ocupa *C. tropicalis* y el tercero, *C. glabrata*, ya que *C. parapsilopsis* es más frecuente en pacientes pediátricos^{5,7,11}. Debemos indicar que todas estas especies, denominadas no-*Candida albicans*, se aíslan cada vez con más frecuencia, superando incluso a *C. albicans* en países como Estados Unidos, donde globalmente representan un 55-60% de todos los aislamientos⁴. En los últimos años, se ha detectado un aumento de la frecuencia de aparición de *C. glabrata*¹², que en una serie reciente de candidemias se sitúa en segundo lugar tras *C. albicans*¹³.

Por último cabe resaltar que todas las cepas de levaduras aisladas en casos de infecciones profundas deben identificarse al nivel de especie, ya que es trascendental a la hora de elegir el tratamiento antifúngico y para establecer el pronóstico del paciente¹⁴.

Factores de riesgo de candidiasis invasiva

Numerosos estudios han tratado de relacionar la influencia de los distintos factores de riesgo y los factores relacionados con el huésped en el desarrollo de la candidiasis invasiva. La colonización candidiásica, generalmente multifocal, es el primer estadio para la mayoría de los casos de candidiasis invasivas en el paciente crítico, por lo que ha sido propuesto como un marcador de infección. En el caso de los enfermos críticos, existen muchos factores que favorecen la colonización y posterior infección de los enfermos, como los catéteres, la terapia antimicrobiana de amplio espectro o las intervenciones quirúrgicas abdominales^{7,9,15}.

En un estudio recientemente publicado, además de la colonización, la cirugía electiva, la nutrición parenteral y la hemofiltración son las variables que se asociaron de forma independiente con el desarrollo de candidemia en el paciente crítico¹⁶. En el neonato, además de la administración de nutrición parenteral como en los adultos, la prematuridad y el bajo peso son también factores de riesgo de candidemia¹⁷.

Únicamente un 5-15% de los enfermos hospitalizados están colonizados al ingreso, aunque esta proporción aumenta de forma considerable tras la exposición temporal a los diferentes factores de riesgo. La estancia prolongada en UCI aumenta las tasas de colonización hasta un 50-80% de los pacientes, aunque solo un 5-30% de ellos desarrollarán una candidiasis sistémica. Por otro lado, un 60-80% de los pacientes con candidemia han estado colonizados por la misma especie previamente o de forma concomitante al aislamiento de *Candida* en sangre⁹.

Los factores de riesgo de infección por *C. tropicalis* son muy similares a los de *C. albicans*¹⁸. Por el contrario, *C. parapsilosis* es mucho más frecuente en neonatos o en pacientes que han recibido nutrición parenteral. Estas infecciones tienen una mortalidad significativamente menor que en el caso de fungemia por *C. albicans*¹⁹.

En nuestro medio, *C. glabrata* causa aproximadamente un 15-20% de las infecciones, lo cual tiene una gran repercusión en la terapéutica, dado que es una especie que puede ser resistente a fluconazol o presentar un fenómeno que se conoce como sensibilidad dependiente de la dosis, que se traduce en que se precisan dosis más elevadas de fluconazol. Por ello, es especialmente importante conocer los factores de riesgo que se asocian con el aislamiento de esta especie. *C. glabrata* afecta especialmente a pacientes de edad avanzada, con enfermedades debilitantes, y se ha descrito una mayor incidencia en UCI médicas^{20,21}.

C. krusei aparece en situaciones de inmunodepresión profunda como la que ocurre en pacientes con neutropenia o neoplasia hematológica. Es un factor de riesgo reconocido el haber recibido fluconazol con anterioridad²². *C. krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol.

El tratamiento previo con fluconazol se ha señalado como un factor de riesgo para el aislamiento de no-*C. albicans*^{5,22}. Pero en un estudio reciente que incluyó a 245 pacientes con candidemia, la exposición previa a fluconazol no fue una variable asociada con el aislamiento de estas especies²³.

Diagnóstico

Las muestras llamadas significativas son aquellas en que la detección del microorganismo permite asegurar el diagnóstico de infección. En el caso de *Candida* spp., estas muestras son sangre, líquidos estériles (LCR, pleural, pericárdico, peritoneal, articular), biopsias de tejido, pus o exudados de cavidades o abscesos. Las muestras significativas se deben obtener por un procedimiento estéril. El diagnóstico de candidemia se basa en el aislamiento de *Candida* spp. en un hemocultivo obtenido por venopunción directa. No obstante, hay que asumir que los hemocultivos son poco sensibles para el diagnóstico de candidiasis invasiva, ya que en un 50% de estos casos los hemocultivos son negativos. Además, su resultado puede retrasarse hasta varios días. Recientemente, se ha descrito una técnica de hibridación in situ con fluoresceína, que permite detectar, con sensibilidad y especificidad del 100%, los hemocultivos positivos en menos de 6 h²⁴, aunque no se ha introducido aún en la práctica diaria. No obstante, es más frecuente que los enfermos críticos tengan levaduras en muestras no estériles tales como orina, secreciones bronquiales o drenajes quirúrgicos, cuyo significado diagnóstico es dudoso.

Por otra parte, los marcadores serológicos siguen siendo de escasa ayuda para el diagnóstico de la infección por *Candida* spp. En el diagnóstico de las candidiasis invasivas se dispone de técnicas basadas en la detección de diferentes antígenos o de componentes fúngicos, además de varias técnicas de detección de anticuerpos.

Las técnicas basadas en la detección de anticuerpos tienen poca o ninguna utilidad, ya que tienen bajo valor predictivo positivo y escasa especificidad. Por ello, en los últi-

mos años se han desarrollado otros métodos, principalmente técnicas de aglutinación o de ELISA para la detección de diferentes compuestos (mananos, glucanos, D-arabinitol, enolasa, etc.). La sensibilidad de estas técnicas aumenta cuando se estudian muestras seriadas, aunque no hay evidencia que respalde su instauración en los laboratorios asistenciales, a excepción de la técnica de detección del (1,3)-betaglucano, conocida como Fungitell® (Associates of Cape Cod, Estados Unidos). Este compuesto forma parte de la pared, y se encuentra tanto en *Candida* spp. como en *Aspergillus* spp. Un estudio realizado en 30 enfermos hematológicos con candidemia estableció el punto de corte para interpretar los resultados del test en suero, > 60 pg/ml es un resultado positivo²⁵. Tras este trabajo preliminar, se realizó otro con cerca de 300 enfermos oncohematológicos con diferentes infecciones fúngicas, que le otorgó un 92% de especificidad y un 98% como valor predictivo positivo. Su valor predictivo negativo fue del 100%. Además, el test detectaba la infección 10 días de media antes que las técnicas convencionales. Otros estudios han señalado que pueden aparecer falsos positivos de manera frecuente en las infecciones por Gram positivos²⁶. Un estudio multicéntrico español ha validado este test en pacientes críticos no neutropénicos. Con un punto de corte de 100 pg/ml tiene una especificidad del 75,3%, y combinado con el llamado *Candida score* puede ser una herramienta muy útil para el tratamiento precoz²⁷.

Indicaciones para iniciar tratamiento antifúngico: utilidad de los scores

La utilización de antifúngicos no puede ser una práctica generalizada en todos los pacientes con sepsis grave o shock séptico o colonizados por *Candida* spp. Así que se debe seleccionar a los enfermos en que pautaremos tratamiento para evitar su uso indiscriminado, ya que puede producirse toxicidad, interacciones farmacológicas, adquisición de resistencias o aumento de los costes^{14,28-30}. En la actualidad, podemos definir el uso de antifúngicos en pacientes críticos según criterios convencionales (profilaxis, empírico y dirigido) o con otro más reciente conocido como la terapia anticipada o precoz^{14,28-35}.

Tratamiento antifúngico empírico (TAE)

Lo definimos como el inicio de la terapia en pacientes con signos y síntomas de IFI, pero sin tener información microbiológica, histológica o serológica que confirme la infección. El uso del TAE es una práctica habitual en la UCI, porque son unidades con un porcentaje alto de pacientes con sospecha/riesgo de tener una candidiasis invasora, infección que tiene mal pronóstico en estos enfermos^{28,30-35}.

Los principales grupos de pacientes críticos en los que se plantea el TAE en UCI son los que se sospecha candidemia, candidiasis invasiva o infecciones intraabdominales graves. Estos grupos son cada vez más frecuentes en UCI, sobre todo aquellos con ciertos factores de riesgo como mala evolución clínica bajo tratamiento antibacteriano, colonización por *Candida* spp., nutrición parenteral, reintervenciones quirúrgicas, estancia prolongada o pancreatitis grave²⁸⁻³⁵.

El inicio precoz de un TAE adecuado es crucial en el pronóstico de los pacientes críticos. Garnacho et al³³ descri-

bieron que en muchas ocasiones los enfermos con candidemia y sepsis reciben un tratamiento inadecuado en UCI. Otro estudio retrospectivo determinó que un retraso de más de 12 h en el inicio del TAE se asociaba, significativamente, con una mayor mortalidad³⁴.

En 2005 se publicaron las recomendaciones para el tratamiento del paciente crítico, realizadas por un grupo de expertos pertenecientes a tres sociedades científicas españolas¹⁴. Por primera vez en España, se introdujeron nuevas ideas en los criterios del TAE, basados en una escala sencilla que se denominó *Score* de Sevilla. En estas recomendaciones destacan algunos puntos como la preferencia de la anfotericina B liposomal en caso de tener que administrar una formulación lipídica de anfotericina B, así como el empleo de una equinocandina como primera línea de tratamiento en casos con riesgo de insuficiencia renal. En caso de inestabilidad hemodinámica, también se proponía utilizar anfotericina B liposomal o una equinocandina y no utilizar fluconazol. Estas recomendaciones tendrán que actualizarse en breve, incluyendo las indicaciones de nuevos antifúngicos como voriconazol, posaconazol, micafungina y anidulafungina.

Otras dos guías terapéuticas incluyen recomendaciones para el uso de TAE en infecciones intraabdominales. La primera, las guías de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) del 2003 recomiendan TAE en determinados pacientes con un grado B-2 de evidencia. Estos son personas con tratamiento inmunosupresor reciente (neoplasia, trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal), un postoperatorio complicado o con infección intraabdominal recurrente³⁶. Más recientemente, cinco sociedades científicas españolas han publicado sus recomendaciones para las infecciones intraabdominales. Recomiendan iniciar el tratamiento en pacientes con criterios de peritonitis secundaria o terciaria con factores de riesgo de CI. Indican fluconazol si el paciente está estable u otro antifúngico de mayor espectro si hay criterios de sepsis grave o shock séptico. Para los pacientes inmunodeficientes con infección nosocomial o que hayan recibido tratamiento con antibacterianos y presenten mala evolución, no está indicado el TAE³⁷. Creemos que por la experiencia/evidencia actual, tras una estratificación de los factores de riesgo, existiría un subgrupo de estos pacientes que sí que podría recibir empíricamente un antifúngico³¹.

Un gran problema a la hora de plantear un TAE es el riesgo de generalizar su uso y los riesgos que esto implica. Gleason et al³⁹ monitorizaron el uso de fluconazol en dos UCI quirúrgicas. Esos autores objetivaron un incremento en su uso de hasta 22 veces en enfermos que nunca tuvieron cultivos positivos para hongos, tanto en el período previo como durante su estudio. Sin embargo, hubo un incremento significativo tanto en el aislamiento como en infecciones secundarias por especies no-*C. albicans*, especialmente *C. glabrata*. Otros estudios similares apoyan la idea que el uso indiscriminado favorece el aumento de aislamientos y posibles infecciones de especies de no-*C. albicans* e incluso de hongos filamentosos^{29,32,38}. Por ello, hay que elegir estrictamente a los enfermos que pueden beneficiarse del uso empírico de antifúngicos.

Terapia antifúngica anticipada (TAA)

La definimos como el inicio precoz de un tratamiento antifúngico en pacientes que están colonizados por *Candida*

en varios lugares y tienen factores de riesgo de infección fúngica invasiva^{15,29-31}. Es un intento de optimizar el tratamiento utilizando criterios clínicos, analíticos y/o radiológicos basados en estudios epidemiológicos sobre los factores de riesgo específicos de padecer una infección fúngica, para adelantar el tratamiento y reducir la morbimortalidad^{14,15,30}.

Desde finales de la década de los noventa, varias guías para el manejo de la infección por *Candida* spp. ya describían qué tipo de pacientes deben recibir fluconazol como tratamiento preventivo: APACHE II > 20, portadores de catéter venoso central, nutrición parenteral, cirugía abdominal complicada, pancreatitis grave, perforaciones recurrentes, dehiscencia o fallo de suturas, antibioticoterapia prolongada de amplio espectro y el aislamiento multifocal (2 o más focos) de *Candida* spp.^{9,15,28}.

La intensidad de la colonización por *Candida* spp. ha sido una variable independiente asociada con la aparición de una CI probada. Pittet et al⁴⁰ han propuesto dos índices con base en sus estudios prospectivos previos, el índice de colonización y el índice de correlación de colonización (ICC). Ambos se han mostrado útiles a la hora de detectar la infección, con valores predictivos negativos del 100%.

Un estudio retrospectivo en pacientes quirúrgicos ingresados en una UCI obtuvo una escala basada en los factores de riesgo para peritonitis candidiásica: ser mujer, tener una perforación del tracto gastrointestinal superior, insuficiencia cardíaca y haber tomado antibióticos. La presencia de tres o más de estos factores se asociaba con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 50% para el diagnóstico de una peritonitis por esta levadura⁴¹.

Una revisión estratificó a los pacientes críticos no neutropénicos en cuatro grupos: asintomáticos, asintomáticos pero con factores de riesgo de candidemia, sintomáticos sin factores de riesgo y sintomáticos con factores de riesgo²⁹. Los autores recomendaron iniciar tratamiento sólo en el último grupo, una práctica extendida en las UCI pero que no está refrendada por ningún estudio prospectivo^{30,31}.

El *score* de Sevilla (SS), ya mencionado, se elaboró mediante la revisión de artículos publicados entre 1975 y 2003 y clasifica el riesgo de candidiasis según una puntuación basada en la colonización por *Candida* (4 puntos), factores dependientes del huésped (6 puntos) y la situación clínica (6 puntos). Las conclusiones finales fueron que es recomendable iniciar tratamiento si el SS es ≥ 12 , y que no debería realizar un TAE si el SS es ≤ 8 . No se ha realizado ningún estudio de validación de esta recomendación¹⁴.

Más recientemente, el grupo español EPCAN ha publicado una nueva escala de fácil aplicación, conocida como *Candida score* (CS)⁴². Se basa en un estudio prospectivo y multicéntrico, realizado en 70 UCI, que incluyó a 1.699 pacientes médicos y quirúrgicos divididos en tres grupos. Estos grupos eran enfermos sin colonización ni infección, pacientes con colonización unifocal o multifocal y, finalmente, personas con una CI probada (97 pacientes). Se identificaron factores de riesgo específicos de contraer una CI probada. El punto de corte fue de 2,5 (con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 74%), siendo el CS el siguiente: nutrición parenteral (0,908) + cirugía (0,997) + colonización multifocal (1,112) + sepsis severa (2,038). Los enfermos con un CS > 2,5 tenían un

riesgo de CI 7,75 veces mayor. Recientemente, el mismo grupo validó los resultados obtenidos previamente⁴³. Según estos datos, se debería iniciar un TAA en todos los pacientes críticos colonizados que sumen 3 o más puntos en el CS.

Sin embargo, el estudio NEMIS, realizado en UCI quirúrgicas de Estados Unidos, ha mostrado unas conclusiones diferentes⁴⁴. Se realizaron muestras rectales y/o de orina semanalmente y los autores no hallaron asociación entre la colonización y la aparición de candidemia. Una posible explicación de estas discrepancias es que en el EP-CAN se estudiaban muestras de muchos más focos y no sólo de dos como en el NEMIS³⁰.

Piarroux et al⁴⁵ publicaron el primer estudio con TAA para prevenir la CI en pacientes críticos quirúrgicos. Se realizó un análisis antes-después de la intervención de una cohorte histórica de 2 años de antigüedad y un estudio prospectivo de 2 años, con 478 y 455 pacientes, respectivamente, ingresados 5 o más días. Semanalmente se realizaba un cribado micológico, considerando el ICC $\geq 0,4$ para iniciar el TAA con fluconazol, con una primera dosis de 800 mg y luego 400 mg cada día durante 2 semanas. Las infecciones por *Candida* spp. fueron significativamente más frecuentes en el grupo control que el grupo prospectivo, esto es, el 7 frente al 3,8% ($p = 0,03$). También observaron una significativa disminución de la CI probada adquirida en esta UCI quirúrgica, ya que esta complicación no se dio en los enfermos de la segunda cohorte. Tampoco se han objetivado la aparición de *Candida* resistentes a azoles en la intervención.

Fármacos antifúngicos

A la hora de pautar un antifúngico —ya sea para TAE, TAA o dirigido—, buscamos determinadas características básicas, tales como eficacia clínica, amplio espectro, perfil PK/PD óptimo, ser fungicida, elevada seguridad clínica, baja proporción de interacciones farmacológicas, vía oral e intravenosa de similares características, bajo porcentaje de inducción de resistencias y buena relación coste/efecto. Desafortunadamente, hasta el momento no tenemos la molécula ideal que posea todas estas características, pero en los últimos años los nuevos fármacos nos proporcionan mayores posibilidades^{30,31,46}.

En la tabla 1 se describen las principales características de los principales antifúngicos, adaptada con permiso de Zaragoza et al³⁸.

Los polienos, básicamente anfotericina B y sus formulaciones lipídicas, son habituales en UCI por su amplio espectro, que garantiza la cobertura contra todo tipo de infecciones fúngicas invasoras y, además, se indican en diferentes recomendaciones para pacientes clínicamente inestables^{14,15,28,30}. En UCI se recomienda utilizar las formulaciones lipídicas y abandonar la formulación convencional por el riesgo de que se produzca insuficiencia renal^{14,15,28-31}.

Los azoles como fluconazol e itraconazol son los antifúngicos más utilizados en general. Fluconazol sigue siendo el fármaco de referencia en pacientes críticos no neutropénicos con infección invasora por *Candida* spp., por su eficacia clínica demostrada, su seguridad y su

bajo coste. No obstante, su limitación actual es la aparición progresiva de cepas resistentes^{14-16,28-31}. Itraconazol tiene un amplio espectro, pero es un fármaco poco utilizado en el tratamiento de las infecciones por levaduras^{14,28}.

Los nuevos como voriconazol y posaconazol son azoles de segunda generación con un amplio espectro que incluye la cobertura de algunos hongos emergentes. Voriconazol presenta eficacia clínica y microbiológica contra diferentes especies de *Candida* spp. resistentes a fluconazol y está indicado contra CI y candidemias con similar grado de evidencia que la anfotericina B o las equinocandinas. Algunos autores no recomiendan su uso empírico en enfermos ya tratados con fluconazol, por el riesgo de resistencia cruzada en *C. glabrata*^{28,30}.

En un estudio prospectivo que comparó voriconazol con anfotericina B seguido de fluconazol en pacientes críticos con candidemia, no hubo diferencias ni en eficacia ni en supervivencia, aunque voriconazol fue más eficaz en el tratamiento de enfermos con *C. tropicalis*⁴⁷. Voriconazol no es nefrotóxico, pero en los pacientes con disfunción renal con creatinina sérica $> 2,5$ mg/dl hay que valorar la posible toxicidad del incipiente, aunque en una reciente serie de enfermos críticos con insuficiencia renal no se observaron efectos adversos^{31,47-50}. Por otra parte, voriconazol es el fármaco de elección contra infecciones invasoras por *Aspergillus* spp.^{14,15,28,51}.

Las equinocandinas son moléculas activas contra una nueva diana, al actuar contra la pared celular inhibiendo la síntesis del (1,3)- β -glucano, actuando de forma irreversible sobre la glucano sintetasa^{54,55}. Actualmente caspofungina y anidulafungina son las candidinas que están comercializadas en España. Los estudios comparativos en diferentes grupos de pacientes han descrito resultados similares e incluso mejores que con otros antifúngicos, en el tratamiento de las candidiasis^{14,15,28,30,38,52-54}. Un posible problema con las candidinas son las mayores cifras de concentración mínima inhibitoria (CMI) observadas contra *C. parapsilosis* que contra otras especies, lo que podría implicar una peor respuesta clínica, pero esto sigue siendo una duda sin confirmación clínica^{28,30,38}.

Mora-Duarte et al⁵² compararon la eficacia de caspofungina y la de anfotericina B convencional en candidemia y otras CI. Los pacientes que habían recibido al menos 5 días de tratamiento con caspofungina mostraron una evaluación significativamente más favorable. Asimismo, la curación clínica fue significativamente superior que en el grupo de anfotericina B ($p < 0,05$). Globalmente, caspofungina fue mejor tolerada que, con menor tasa de fracaso renal pero sin diferencias en la mortalidad. Una limitación del estudio es que no se define con exactitud qué enfermos estaban en UCI, pero al menos el 20% tenía APACHE II > 20 .

Recientemente, Kuse et al⁵³ publicaron los resultados de un estudio comparando micafungina con anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día), en enfermos con candidemias y CI. Los dos grupos presentaron similares tasas de curación clínica y microbiológica, tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos y en enfermos con infecciones refractarias⁵³. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad entre los dos grupos. Hay que destacar que la tasa de insuficiencia renal fue significativamente menor en el grupo de micafungina.

TABLA 1. Principales opciones terapéuticas frente a las infecciones fúngicas invasoras secundarias a *Candida* spp. en pacientes críticos

Clase de antifúngicos	Fármaco	Pros	Contras
<i>Polienos</i>	Anfotericina B desoxicolato (ABD)	Eficacia clínica y amplio espectro. Uso seguro en insuficiencia hepática. Actividad en biofilms	Nefrotoxicidad y otros efectos adversos, especialmente los relacionados con la infusión
	Anfotericina B complejo lipídico (ABCL)	Eficacia clínica y amplio espectro. Uso seguro en insuficiencia hepática. Actividad en biofilms. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos y Mycograb [®] , menor nefrotoxicidad que ABD. Mejor coste-efectividad que ABL	Un único estudio retrospectivo publicado en candidiasis uso en insuficiencia renal y otros efectos adversos, especialmente los relacionados con la infusión
	Anfotericina B liposomal (ABL)	Eficacia clínica y amplio espectro. Uso seguro en insuficiencia hepática. Actividad en biofilms. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos y Mycograb [®] , menor nefrotoxicidad que ABD y ABCL	Uso en insuficiencia renal y otros efectos adversos
<i>Equinocandinas</i>	Anidulafungina	Superioridad demostrada en ensayo clínico publicado, amplio espectro, muy buen perfil de seguridad, uso en insuficiencia renal. No hay metabolismo hepático ni problemas con ciclosporina. Posibilidad combinación con otros antifúngicos	Menor actividad in vitro contra <i>C. parapsilosis</i> . No hay datos en pacientes críticos
	Casposfungina	Eficacia clínica demostrada en ensayo clínico, amplio espectro, muy buen perfil de seguridad, uso en insuficiencia renal. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos	Candidemia de brecha por <i>C. parapsilosis</i> . No hay datos en pacientes críticos
	Micafungina	Eficacia clínica demostrada en ensayo clínico, amplio espectro, muy buen perfil de seguridad, uso en insuficiencia renal. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos	Candidemia de brecha por <i>C. parapsilosis</i> . No hay datos en pacientes críticos. No comercializada en España
<i>Azoles</i>	Fluconazol	Eficacia clínica, perfil de seguridad, bajo coste. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos	Pobre actividad contra <i>C. glabrata</i> y nula actividad contra <i>C. krusei</i>
	Itraconazol	Perfil de seguridad, bajo coste. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos	No hay ensayo clínico en infecciones por <i>Candida</i> , interacciones medicamentosas, la formulación intravenosa no debe ser utilizada en insuficiencia renal grave. Pobre actividad contra <i>C. glabrata</i>
	Posaconazol	Eficacia clínica de amplio espectro, buen perfil de seguridad. Profilaxis. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos. Actividad contra <i>Mucor</i> spp.	Sólo disponible vía oral.
	Voriconazol	Eficacia clínica demostrada en ensayo clínico, amplio espectro, muy buen perfil de seguridad, posibilidad de combinación con otros AF. Primera opción contra <i>Aspergillus</i> . Actividad contra hongos emergentes.	Interacciones medicamentosas, la formulación intravenosa no debe ser utilizada en insuficiencia renal grave

Reproducida con permiso de Zaragoza et al³⁸.

Papel de anidulafungina en el enfermo crítico

Anidulafungina se ha comercializado en Europa con el nombre de Ecalta, aprobada para el tratamiento de la candidiasis invasora en paciente adulto no neutropénico.

La anidulafungina, a diferencia de otros antifúngicos, se elimina a través de un proceso de biotransformación fisiológica, independiente de la función renal y hepática, por lo que no necesita reajuste si hay disfunción de estos órganos⁵⁵⁻⁶⁰.

Diferentes estudios han demostrado que la anidulafungina es eficaz y segura desde el punto de vista clínico y, además, es capaz de obtener la eliminación microbiológica en diferentes tipos de enfermos críticos con candidiasis. Presenta un amplio espectro de acción, y es fungicida contra *Candida* spp., incluso en cepas resistentes tanto a azoles como a polienos⁵⁵⁻⁶².

La posología de anidulafungina es la siguiente: una dosis de carga de 200 mg el primer día, seguida de dosis de mantenimiento de 100 mg cada 24 h, en una perfusión in-

travenosa durante 90 min; no hay datos sobre tratamientos durante más de 35 días⁵⁷⁻⁵⁹.

Anidulafungina es un fármaco seguro que no presenta interacciones conocidas con fármacos de uso común en pacientes con infección fúngica (ciclosporina, tacrolimus, rifampicina o azoles). Además, no se necesita ajustar la dosis según peso, edad o sexo ni en caso de insuficiencia renal, incluso hemodiálisis, insuficiencia hepática o infección por el VIH. En otros grupos de pacientes, como mujeres embarazadas y lactantes o niños menores de 16 años no se conoce su seguridad, por lo que de momento no se recomienda su utilización⁵⁴⁻⁶².

En junio del 2007 se publicó un estudio comparativo entre anidulafungina y fluconazol para candidemia y CI. Reboli et al⁵⁴ compararon la eficacia de los antifúngicos como resolución clínica y microbiológica de la infección, al final del tratamiento intravenoso. El estudio fue diseñado inicialmente para valorar la no-inferioridad, pero también ya estaba establecido un análisis de superioridad en fase posterior. Se trataba de un estudio multicéntrico internacional, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, admitiendo a pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de candidemia o de CI dentro de las primeras 96 h de la inclusión. Se estratificaron por gravedad (APACHE II \leq 20 y $>$ 20, respectivamente) y según recuento de neutrófilos \leq 500 o $>$ 500/ μ l. Se excluyeron los casos con tratamiento antifúngico o CI previas, menores de 16 años, infecciones por *C. krusei*, al ser fluconazol el comparador, presencia de osteomielitis, endocarditis o meningitis⁵⁴.

Se incluyó a 245 pacientes, 127 tratados con anidulafungina y 118 con fluconazol, sin diferencias significativas entre los dos grupos. La duración media del tratamiento intravenoso fue de 13,5 y 12,1 días, respectivamente. La mayoría de los casos eran candidemias (el 91% en el grupo de anidulafungina y el 87% en el de fluconazol). Sólo un 2 y un 3% de los pacientes incluidos tenían neutropenia, por lo que las conclusiones no pueden aplicarse a estos pacientes. *C. albicans* fue la especie aislada más frecuentemente (el 64 y el 59%, respectivamente), pero no había diferencias en las especies entre los dos grupos, salvo por una cantidad mayor (no significativa) de casos de *C. glabrata* en el grupo de fluconazol (el 16 frente al 25%; $p = 0,08$). Otro aspecto interesante del estudio fue el uso de antifungigrama, en el que se observó baja tasa de resistencias a ambos fármacos⁵⁴.

Los resultados de éxito global al final del tratamiento intravenoso, incluidos todos los tipos de *Candida* spp., fueron significativamente mejores en el grupo de anidulafungina (el 75,6 frente al 60,2%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,9-27; $p = 0,01$). La tasa de erradicación microbiológica también fue mayor en el grupo tratado con anidulafungina al analizar el total de aislamientos (el 88,1 frente al 76,2%; $p = 0,02$), y al valorar los casos por *C. albicans* (el 95,1 frente al 81,4%; $p = 0,01$) y por *C. tropicales* (el 93 frente al 50%). Contrariamente, los casos por *C. parapsilosis* respondieron mejor a fluconazol, aunque sin diferencia estadísticamente significativa (el 69 frente al 88%; $p = 0,36$). La infección persistente fue mayor en el grupo con fluconazol (14,4%) que con anidulafungina (6,3%), pero esta diferencia no fue significativa.

Al analizar sólo los casos con candidemia, que fueron el 88% de la serie, la tasa de respuesta satisfactoria al finalizar el tratamiento intravenoso era significativamente su-

perior en el grupo de anidulafungina (el 75,9 frente al 61,2%; IC del 95%, 2,5-26,9; $p = 0,02$). Dicha tasa también era superior al valorar los casos con APACHE II \leq 20, pero era similar en los pacientes más graves.

La tasa de acontecimiento adversos fue similar en ambos grupos, pero hubo un mayor porcentaje de elevación de enzimas hepáticas ($p = 0,03$) y de abandonos de tratamiento durante el estudio en el grupo de fluconazol ($p = 0,02$).

No hubo diferencias significativas en la mortalidad ($p = 0,13$), pero hubo mayor mortalidad en el grupo tratado con fluconazol (el 31,5 frente al 22,8% del grupo anidulafungina). La mediana del tiempo hasta la muerte era de 14 días con fluconazol y de 21 días con anidulafungina.

Debe indicarse que el estudio no incluyó cepas de *C. krusei* por ser resistentes a fluconazol y que no pudo enrolarse un número significativo de pacientes neutropénicos. Otro factor evaluado fue el centro hospitalario, ya que uno de ellos incluyó 25 casos, el 10% de la población del estudio, lo que pudo tener efectos estadísticos. En este centro, 15 pacientes fueron asignados al grupo de anidulafungina con una tasa de respuesta satisfactoria del 93,3%, mientras que en los pacientes tratados con fluconazol esta tasa era del 50%. Se realizaron varios análisis que no demostraron que hubiera diferencias entre hospitales, pero debe señalarse que disminuían las diferencias entre fármacos si se eliminaba del análisis el centro mencionado.

Por ello, este estudio concluye que la anidulafungina se muestra no inferior que el fluconazol en el tratamiento de la candidiasis, principalmente candidemia en paciente no neutropénico. El perfil de seguridad es similar al de fluconazol, pero presenta ventajas como que afecta menos al perfil hepático⁵⁴. Su acción fungicida y su eficacia en biofilms en CI son otras posibles ventajas de la anidulafungina.

Un posible uso de anidulafungina y de otras candidinas es en terapia combinada contra infecciones fúngicas graves, como la aspergilosis invasora^{28,30,64-67}. Este aspecto se trata en profundidad en el capítulo octavo de la presente monografía.

Recientemente, se ha presentado la nueva guía de tratamiento de infecciones fúngicas por parte de la IDSA⁶⁷. En ella, las candidinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) son las indicadas como primera opción en la candidemia y CI de presentación grave en enfermos críticos no inmunodeprimidos, pero también para neutropénicos en casos de tratamiento empírico y dirigido. En los no neutropénicos indican el TAE con equinocandinas por delante de fluconazol si son pacientes graves o han recibido un azol previamente. Para candidemia por *C. glabrata* una equinocandina es el tratamiento preferible, mientras que si se trata de *C. parapsilosis* se puede mantener la misma si el paciente está estable y tiene una buena evolución. En dichas recomendaciones, voriconazol no está considerado como de primera línea contra candidemias en críticos no neutropénicos o en casos de CI. El uso de anfotericina B y su formulación liposomal se reserva para casos con intolerancia o falta de disponibilidad de los fármacos indicados.

Conclusiones

Las candidemias y las CI siguen incrementándose en pacientes críticos. Hay también un aumento de las espe-

cies distintas de *C. albicans* en UCI y no existen técnicas de diagnóstico rápido de utilidad clínica.

Actualmente, se está promoviendo la utilización de *scores* para indicar con precocidad TAA a los enfermos con mayores posibilidades de sufrir una infección fúngica, lo que podría asociarse a una reducción de la mortalidad.

Los nuevos fármacos antifúngicos pueden contribuir a tratar mejor a estos enfermos. La anidulafungina es una molécula que tiene características farmacocinéticas y dinámicas, de eficacia clínica y de eliminación microbiológica que a priori parecen ventajosas, comparadas con otras clases de antifúngicos para pacientes críticos. Entre estas ventajas destacan que no es necesario ajustar las dosis según edad, peso y sexo o por la función hepática y la renal, y el riesgo bajo de interacción medicamentosa con fármacos utilizados normalmente en pacientes con riesgo de infección fúngica.

No hay duda de que la anidulafungina es una alternativa terapéutica válida en las candidemias y CI en enfermos críticos por sus características y por su seguridad, y las últimas guías publicadas así lo manifiestan.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado tener los siguientes conflictos de intereses:

M. Borges Sá ha participado como moderador/ponente en symposiums nacionales de Pfizer, Gilead, Cephalon y MSD.

J. Garnacho no tiene ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cuenca Estrella M, Martín Mazuelo E, Álvarez Lerma F, Ortiz Leyba C, León Gil C. Infecciones por *Candida* spp. en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2005;3:S12-20.
- Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Candidosis sistémicas o profundas. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2399-401.
- Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: Skin or gut? *Clin Infect Dis*. 2001;33:1959-67.
- Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon M, Arthington-Skaggs B, Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1519-27.
- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in *Candida* bloodstream infections: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43: 1829-35.
- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in swiss tertiary care hospitals. Secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis*. 2004;38:311-20.
- Nolla Salas J, Rodríguez A, Olaechea Astigarraga P, et al. Epidemiología de la infección fúngica en el paciente crítico no granulocitopénico. *Med Intensiva*. 2005;3:S4-11.
- Sofair AN, Marshall Lyon GM, Huie-White S, Reiss E, Harrison L, Sanza LT, et al. Epidemiology of community-onset candidemia in Connecticut and Maryland. *Clin Infect Dis*. 2006;43: 32-9.
- Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill-nonimmunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:685-702.
- Charles PE, Doise JM, Quenot JP, et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med*. 2003;29:2162-9.
- Peman J, Canton E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:23-30.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133-63.
- Odds FC, Hanson MF, Davidson AD, Jacobsen MD, Wright P, Whyte JA, et al. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland. *J Med Microbiol*. 2007;56:1066-75.
- Garnacho J, León C, Almirante B, Álvarez F, Cuenca M, García JA, et al. Recomendaciones terapéuticas en el paciente crítico no neutropénico. Conferencia de consenso. Conclusiones. *Med Intensiva*. 2005;3:S43-52.
- Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34:857-63.
- Jordà-Marcos R, Álvarez-Lerma F, Jurado M, et al. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses*. 2007;50:302-10.
- Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:319-24.
- Nucci M, Colombo Al. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58:77-82.
- Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1681-5.
- Winberger M, Leibovici L, Perez S, Samra E, Ostfeld I, Levi I, et al. Characteristics of candidaemia with *Candida albicans* compared with non-*albicans* *Candida* species and predictors of mortality. *J Hosp Infect*. 2005;61:146-54.
- Davis SL, Vazquez JA, Mckinnan PS. Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candida albicans* versus non-*albicans* candidemia in nonneutropenic patients. *Ann Pharmacother*. 2007;41:568-73.
- Muñoz P, Sanchez Somolinos M, Alcalá L, Rodríguez-Creixems M, Peláez T, Bouza E. *Candida krusei* fungaemia: antifungal susceptibility and clinical presentation of an uncommon entity during 15 years in a single general hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:188-93.
- Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, Jackson WL, Morrel M, Fraser VS, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-*albicans* candidemia. *Crit Care Med*. 2007;35:1077-83.
- Rigby S, Procop GW, Haase G, Wilson D, Hall G, Kurtzman, et al. Fluorescence in situ hybridization with peptide nucleic acid probes for rapid identification of *Candida albicans* directly from blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2182-6.
- Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004;39:199-205.
- Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1,3)-b-d-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005;41: 654-9.
- Ruiz-Santana S, Castro C, Saavedra P, et al. The Cava Project: (1,3)- β -D-glucan and *Candida* score in discriminating between colonization and invasive candidiasis non-neutropenic critically ill patients. 47th ICAAC. 2007; Chicago, M-1167, p. 442.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:161-89.
- Muñoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;15:83-90.
- León C, Rello J, Ruiz-Santana S, León D y Marín M. Planteamiento terapéutico antifúngico empírico en pacientes críticos. *Med Intensiva Supl*. 2007;5:21-9.
- Borges M, Morales R. Peritonitis grave y uso de antifúngicos: profilaxis, terapia empírica y anticipada. ¿Qué debemos hacer? *Med Intensiva Supl*. 2006;4:29-37.
- Borges M. ¿Cuál es el antibiótico óptimo en pacientes con shock? Tipo, forma de administración, dosis y penetración. En: Rodríguez A, Rello J, editores. *Shock*. 1.ª ed. Tarragona: Silva; 2006.
- Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jiménez-Jiménez FS, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31: 2742-51.
- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MJ. Delaying empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3640-5.
- Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:772-85.

36. Solomkin J, Mazuski J, Baron E, Sawyer R, Nathens A, DiPiro J, Buchman T, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2003;37:997-1005.
37. Tellado JM, Sitges-Sierra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intra-abdominales. *Rev Esp Quimioterap*. 2005;18:179-86.
38. Zaragoza R, Mariscal F. Tratamiento de la candidiasis en enfermos críticos no neutropénicos: papel de la anfotericina lipídica. *Med Intensiva*. 2007;5:38-48.
39. Gleason TG, May AK, Caparelli D, Farr BM, Sawyer RG, Solomkin JS, et al. Emerging evidence of selection of fluconazole-tolerant fungi in surgical intensive care units. *Arch Surg*. 1997;132:1197-202.
40. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994;220:751-8.
41. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003;31:752-7.
42. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system («Candida score») for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med*. 2006;34:730-7.
43. Ruiz-Santana S, León C, Saavedra P, Galvan B, Utande A, Blasco M, et al; Cava Study Group. Validation study of the Candida score for discriminating between colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. [resumen M-1167]. En: 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007. Chicago; 2007.
44. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey*. *Clin Infect Dis*. 2001;33:177-86.
45. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 2004;32:2443-9.
46. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med*. 2002;113:480-5.
47. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005;366:1435-42.
48. Zaragoza Crespo R, Luque Gómez P. Voriconazol en UCI: ¿Cuáles son sus indicaciones, ventajas, precauciones y contraindicaciones reales? *Med Intensiva*. 2006;4:S11-8.
49. Pemán J, Salavert M, Cantón E, Jarque I, Roma E, Zaragoza R, et al. Voriconazole in the management of nosocomial invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manage*. 2006;2:1-30.
50. Alvarez-Lerma F, Nicolas-Arfelis JM, Rodriguez-Borregan JC, Díaz-Regañón J, Sa-Borges M, García-López F, et al. Clinical use and tolerability of voriconazole in the treatment of fungal infections in critically ill patients. *J Chemother*. 2005;17:417-27.
51. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JO, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.
52. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, López Colombo A, Thompson-Moya L, Smetama J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-9.
53. Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-27.
54. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356:2472-82.
55. Boucher H, Groll A, Chiou C, Walsh T. Newer systemic antifungal agents. *Drugs*. 2004;64:1997-2020.
56. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis*. 2006;43:215-22.
57. Vazquez JA. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Therapy*. 2006;3:39-54.
58. Murdoch D, Plosker G. Anidulafungin. *Drugs*. 2004;64:2249-58.
59. Vehreschild J, Kümmerle T, Karthaus M, Cornely O. Anidulafungin —state of affairs from a clinical perspective. *Mycosis*. 2007;50:38-43.
60. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin D, Steinbach W, Smith P. *Drugs of today*. 2006;42:533-44.
61. Torre P, Reboli A. Anidulafungin: a new echinocandin for candidal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5:45-52.
62. Acuña C. Anidulafungina. Actualización microbiológica y clínica. *Drugs of today*. 2008;2:3-25.
63. Borges M, Pemán J. Tratamiento antifúngico combinado en pacientes críticos: perspectivas futuras. *Med. Intensiva Supl*. 2007;5:30-7.
64. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006;81:320-6.
65. Marr K. Combination antifungal therapy: where are we now, and where are we going? *Oncology (Williston Park)*. 2004;18 Suppl 7:24-9.
66. Zaragoza R, Pemán J. Diagnostic and therapeutic approach to fungal infections in critical care settings: different options but the same strategy *J Invasive Fungal Infect*. 2007;1:50-8.
67. Pappas PG. Treatment of candidiasis. Update on fungal treatment guidelines. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. 45th Annual Meeting. October, 2007.