



Special article

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



Rafael Zaragoza*, Ricard Ferrer, Emilio Maseda, Pedro Llinares, Alejandro Rodriguez, the EPICO Project Group[◇]

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 May 2014

Accepted 2 June 2014

Available online 21 June 2014

Keywords:

Invasive candidiasis

DELPHI technique

Non-neutropenic critically ill patients

Educational project

Recommendations

ABSTRACT

Background: Although there has been an improved management of invasive candidiasis in the last decade, still controversial issues remain, especially in different therapeutic critical care scenarios.

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

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

Measurements and main results: In the first phase, 15 recommendations were preselected (peritoneal candidiasis (3), immunocompromised patients (6), special situations (3), and organ failures (3)). After the second round the following 13 were validated: *Peritoneal candidiasis* (3): Source control and early adequate antifungal treatment is mandatory; empirical antifungal treatment is recommended in secondary nosocomial peritonitis with *Candida* spp. colonization risk factors and in tertiary peritonitis. *Immunocompromised patients* (5): consider hepatotoxicity and interactions before starting antifungal treatment with azoles in transplanted patients; treat candidemia in neutropenic adult patients with antifungal drugs at least 14 days after the first blood culture negative and until normalization of neutrophils is achieved. Caspofungin, if needed, is the echinocandin with most scientific evidence to treat candidemia in neutropenic adult patients; caspofungin is also the first choice drug to treat febrile candidemia; in neutropenic patients with candidemia remove catheter. *Special situations* (2): in moderate hepatocellular failure, patients with invasive candidiasis use echinocandins (preferably low doses of anidulafungin and caspofungin) and try to avoid azoles; in case of possible interactions review all the drugs involved and preferably use anidulafungin. *Organ failures* (3): echinocandins are the safest antifungal drugs; reconsider the use of azoles in patients under renal replacement therapy; all of the echinocandins to treat patients under continuous renal replacement therapy are accepted and do not require dosage adjustment.

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

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Corresponding author.

E-mail address: zaragozar@ono.com (R. Zaragoza).

[◇] All members are listed in Appendix 1.

Proyecto ÉPICO 2.0. Desarrollo de recomendaciones terapéuticas y educativas mediante la metodología DELPHI para pacientes críticos adultos no neutropénicos con candidiasis invasiva en situaciones especiales

R E S U M E N

Palabras clave:

Candidiasis invasiva
Metodología DELPHI
Pacientes críticos no neutropénicos
Proyecto educativo
Recomendaciones

Antecedentes: Aunque en la última década se ha observado una mejora en el manejo de la candidiasis invasiva, aún es un tema de debate, especialmente aplicado a cuidados intensivos.

Objetivos: Identificar conocimientos clínicos y elaborar recomendaciones con un elevado grado de consenso para orientar la elección de un tratamiento antimicótico adecuado en pacientes adultos críticos no neutropénicos con candidiasis invasiva en condiciones especiales y diversas situaciones.

Métodos: Se realizó el segundo cuestionario prospectivo español con consenso alcanzado mediante la técnica DELPHI. En una primera fase, el cuestionario se envió por correo electrónico a 23 expertos multidisciplinarios nacionales, especialistas en infecciones micóticas invasivas y miembros de cinco sociedades científicas nacionales. Entre los expertos había médicos de cuidados intensivos, anestelistas, microbiólogos, farmacólogos y especialistas en enfermedades infecciosas que respondieron de forma anónima a 30 preguntas preparadas por el grupo de coordinación tras revisar de forma detallada la bibliografía pertinente de los últimos cinco años. Los objetivos educativos contemplaron cuatro categorías: candidiasis peritoneal, pacientes inmunodeprimidos, situaciones especiales e insuficiencia orgánica. El grado de acuerdo alcanzado entre los expertos en cada una de las categorías debía superar el 75% para ser seleccionada. En una segunda fase, tras extraer las recomendaciones de los elementos seleccionados, se celebró una reunión presencial con más de 60 especialistas a quienes se les solicitó la validación de las recomendaciones preseleccionadas.

Mediciones y resultados principales: En la primera fase se realizó una pre selección de 15 recomendaciones (candidiasis peritoneal [3], pacientes inmunodeprimidos [6], situaciones especiales [3], insuficiencia orgánica [3]). Tras la segunda fase, se validaron 13 recomendaciones: *candidiasis peritoneal* (3): debido al mal pronóstico de la peritonitis candidiásica, se recomienda un adecuado control del foco infeccioso y un tratamiento antimicótico precoz y apropiado. Se recomienda iniciar un tratamiento antimicótico empírico en pacientes con peritonitis secundaria nosocomial y con factores de riesgo de colonización por *Candida* spp., y en aquellos pacientes con peritonitis terciaria. En la peritonitis candidiásica se recomienda utilizar una equinocandina en los pacientes inestables y en aquellos que han recibido previamente azoles o en los que se aísla *Candida* resistente a fluconazol. *Pacientes inmunodeprimidos* (5): en el tratamiento de la candidiasis invasiva con azoles en un paciente con trasplante de órgano sólido se deben tener en cuenta las interacciones y la hepatotoxicidad. En el paciente neutropénico, la duración del tratamiento de la candidemia debe ser de 14 días desde el primer cultivo negativo y hasta la normalización de las cifras de neutrófilos. En un paciente neutropénico con candidemia, caspofungina es la equinocandina que cuenta con más respaldo científico. Caspofungina es también la equinocandina de elección en la neutropenia febril con sospecha de candidemia. En un paciente neutropénico inestable con candidemia y catéter venoso central de fácil recambio es aconsejable la retirada del mismo. *Situaciones especiales* (2): para el tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child B) se recomienda utilizar equinocandinas (preferentemente anidulafungina o caspofungina en dosis bajas) y se debe evitar el uso de azoles. Aunque las equinocandinas presentan pocas interacciones farmacológicas, se recomienda revisar la medicación concomitante y en el caso de posible interacción, utilizar preferentemente anidulafungina. *Insuficiencia orgánica* (3): en cuanto a seguridad se refiere, las equinocandinas son la familia de antimicóticos de primera elección. Todas las equinocandinas son iguales para el tratamiento de pacientes sometidos a técnicas continuas de depuración extrarrenal y no precisan ajuste de dosis. El uso de azoles requiere importantes ajustes de dosis en el paciente sometido a técnicas continuas o intermitentes de depuración extrarrenal.

Conclusiones: El manejo de la candidiasis invasiva en pacientes ingresados en la UCI requiere de una serie de conocimientos y pautas que se detallan en nuestras recomendaciones. Estas recomendaciones ayudan a mejorar el tratamiento en distintas situaciones clínicas, lo que puede conducir a mejores desenlaces clínicos mediante el uso de la metodología DELPHI.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The main objective of this research study is to analyze the present situation of the management of critically ill patients in our country's hospitals and, in this second edition, to develop a set of therapeutic recommendations in special situations in critically ill adult patients and the different scenarios using the DELPHI technique. For this purpose, since 2012 a panel of specialists from five scientific societies has been formed – the Spanish Association of Mycology (AEM) as promoter, the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC); the Spanish Society of Anesthesiology, Reanimation and Pain Therapeutics (SEDAR); the Spanish Society of Critical, Intensive and Coronary Medicine Units

(SEMICYUC); and the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ) – with extensive experience in the treatment of critically ill patients, who were requested to complete a questionnaire elaborated by the 5 coordinators responsible for the research, after having made a thorough review of the literature, as carried out in the first edition of this project.⁴⁹

In a second phase and after the coordinating group had elaborated the recommendations, a second round in a meeting with 60 national specialists who treat critically ill adult patients with invasive candidiasis voted and validated the preselected recommendations.

Methods

The 23 panel of specialists with a wide geographical distribution in our country, pertaining to the five scientific societies collaborating in the research. The criteria of inclusion were based on their experience in the research of candidemia and on the prognostic and clinical management of critically ill adult patients with confirmed invasive candidiasis.

The DELPHI technique was used to perform the study with the objective of optimizing the consultation process of the 23 panel members. In particular, the DELPHI technique enables group opinions, and not merely individual opinions from the experts in the different areas of information provided by the coordinators. A consensus greater than 75% (18–23) of the experts consulted in each of the questions formulated, either the “Top 4” (7 or more points) or the “Bottom 4” (4 or less points) of the questions in metric scale, or the “Top 2” (“Fully agreed” or “Broadly agreed”, or “Always” or “Almost always”) or the “Bottom 2” (“Slightly agreed” or “Fully disagreed”, or “Almost never” or “Never”) in the categorical questions.

In the cases in which the majority of the answers to a given question were shared by 13–17 participants (>50% and ≤75% of the panel members), a medium level of consensus was established, meanwhile a low consensus was established when only 12 or less panel members shared the same answer.

The total 30 questions elaborated by the coordinators (Annex 1) were distributed in 4 different sections or specialties: peritoneal candidiasis section, 9 questions (written by E.M. and A.R.); treatment in immunocompromised and transplanted patients section, 7 questions (written by P.L. and R.Z.); antifungal treatment in special situations section, 7 questions (written by R.F. and P.L.); and antifungal treatment in presence of organ failure, 7 questions (written by R.Z. and R.F.).

The methodology of the study contemplated the development of two phases. In the first and with the aim of learning the levels of consensus of the questions formulated, between June 7 and 14, 2013, the 23 participating specialists (Annex 1) anonymously responded the questionnaire made up of metric scale (majority) and categorical questions. The coordinators, responsible for the systematic research in literature to elaborate the questions, did not answer the questionnaire.

The questions that did not achieve a sufficient level of consensus – a majority response must share at least 19 of the 24 participating experts to reach a level of consensus greater than 75% normally required in the DELPHI studies – were proposed for inclusion in the second phase of the study, developed between June 17 and 21, 2013 on internet with the anonymous participation of 19 of the 24 specialists included in the initial sample.

In accordance with the above mentioned, recommendations for validation in the meeting held on September 25, 2013 were elaborated.

Results

First phase. DELPHI experts

‘Peritoneal candidiasis’ section

1.-Indicate your level of agreement with the following statement: In critically ill surgical patients, *Candida peritonitis* is a poor prognostic factor.

Rationale: The mortality rate associated with *Candida peritonitis* is very high, ranging from 20 to 70%.^{19,23,42}

The vast majority of the experts consulted (95.6%) considered *Candida peritonitis* a poor prognostic factor in surgical patients. Specifically, and based on a scale of 1–5 points, where 5 represents the highest level of consensus, 22 of the 23 specialists granted

4 or 5 points to this statement. The level of consensus achieved was high (Top 2 > 75%).

2-Indicate your level of agreement with the following statements: (1) the control of the infectious focus is a determining factor in the progression of *Candida peritonitis*, despite the antifungal therapy used; (2) early and appropriate antifungal therapy is the most important factor in the mortality rates associated with *Candida peritonitis*; (3) the control of the infectious focus and early and appropriate antifungal therapy are determining factors in the mortality rates associated with *Candida peritonitis*.

Rationale: There is some debate regarding the meaning of positive peritoneal fluid cultures for *Candida*^{14,30} and whether antifungal therapy reduces mortality rates. Nevertheless, different studies on patients with invasive candidiasis have revealed that early and appropriate antifungal therapy in patients with adequate control of the focus reduces mortality.^{19,23,25,45}

(1) 65.2% of the panel experts coincide that the control of the infectious focus is a determining factor in the progression of *Candida peritonitis*, despite the treatment used. Specifically, 8 of the 23 specialists stated that they “fully agreed” with the statement, while 7 experts indicated that they “broadly agreed”. However, a medium level of consensus was achieved (Top 4 > 50% and ≤75%).

(2) Again, only 65.2% of the specialists consulted stated that early and appropriate antifungal therapy is the most important factor in the mortality rates associated with *Candida peritonitis*. Specifically, and using a scale of 1–5 points, where 5 represents the highest level of agreement, 15 of the 23 specialists granted 4 or 5 points to the statement. A medium level of consensus was achieved (Top 4 > 50% and ≤75%).

(3) Full consensus is reached when the control of the infectious focus and early and appropriate antifungal therapy are considered determining factors in the mortality associated with *Candida peritonitis*. Using a scale of 1–5 points, the 23 panel members granted 4 or 5 points to this statement.

3.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with secondary peritonitis of the lower gastrointestinal tract acquired in the community.

Rationale: There is insufficient evidence in the literature that endorses the routine use of an empirical antifungal therapy, even in high-risk patients and those with secondary peritonitis acquired in the community.^{7,19,30,38,43,45}

Only 6 of the total 23 panel specialists consulted (26%) considered important the initiation of an empirical antifungal therapy in patients that present secondary peritonitis of the lower gastrointestinal tract acquired in the community. Specifically, and using a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 9 experts granted 4 or less points to the statement, while 6 specialists granted 4–6 points. An average of 4.2 points (DT: 2.56) was established, achieving a low consensus (Top 4 ≤ 50%).

4.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with secondary nosocomial peritonitis with risk factors of isolation of *Candida spp.* (colonization).

Rationale: Evidence suggests that patients with nosocomial *Candida peritonitis* have greater mortality than patients with community-acquired *Candida peritonitis*.^{19,30,43,45}

The vast majority (91.2%) of the panel members considered important the initiation of an empirical therapy in patients with secondary nosocomial peritonitis and risk factors of *Candida spp.* colonization. Specifically, and using a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 21 specialists granted 7 or more points to this statement, achieving an average of 8.91 points (DT: 1.50). A high level of consensus was reached (Top 4 > 75%).

5.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with tertiary peritonitis.

Rationale: The initiation of an empirical therapy in patients with secondary nosocomial peritonitis and tertiary peritonitis should be considered, since *Candida* spp. isolation worsens the prognosis.^{7,12,19,33,38,40,45}

All of the panel members considered that the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with tertiary peritonitis is important. Specifically, and using a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 12 specialists granted 10 points to the statement, 5 experts granted 9 points and 6 gave 8 points, establishing an average of 9.26 points (DT: 0.86). Again the level of consensus was high (Top 4 > 75%).

6.-Indicate how important you consider the initiation of an empirical antifungal therapy in patients with secondary peritonitis of the upper gastrointestinal tract acquired in the community.

Rationale: No evidence exists in the literature that clearly supports the use of an empirical antifungal therapy in this situation.¹⁰

The majority of the panel members (60.9%) coincided in highlighting the importance of initiating an empirical antifungal therapy in patients with secondary peritonitis of the upper gastrointestinal tract acquired in the community. Specifically, and using a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 14 specialists granted 7 or more points to the statement, establishing an average of 6.13 points (DT: 272). A high level of consensus was achieved (Top 4 > 50% and ≤ 75%).

7.-To what extent do you consider echinocandins the first-line antifungal therapy for critically ill patients with *Candida* peritonitis?

Coordinators' answers: when *Candida* resistant to fluconazole is isolated in the peritoneal fluid, when the patient is unstable, when the patient has previously received azole therapy, in all of the cases.

Rationale: There is evidence in the literature that demonstrates that echinocandins can reduce mortality when compared with other antifungal agents (27% vs. 36%).^{4,28} The European clinical practice guidelines on the antifungal treatment of adult non-neutropenic patients with invasive candidiasis highly recommend (IA) candins as the initial empirical treatment.¹⁰

The total number of experts considered that the first-line antifungal therapy in critically ill patients with *Candida* peritonitis should be echinocandins when *Candida* spp. isolates fluconazole-resistant are identified in the peritoneal fluid, the patient is unstable or the patient has previously received azole therapy. A high level of consensus was achieved (Top 2 > 75%). In other cases, only 56.5% of the specialists confirmed they "always" or "almost always" use an echinocandin as first-line treatment, for which a medium level of consensus was reached (Top 4 > 50% and ≤ 75%).

8.-Indicate which echinocandins you use in critically ill patients with *Candida* peritonitis.

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: There are no studies in the literature that demonstrate a superior response to the different candins in the treatment of patients with *Candida* peritonitis.^{36,44,45}

An elevated level of consensus was achieved (Top 4 > 75%) when using anidulafungin, caspofungin or micafungin in the management of critically ill patients with *Candida* peritonitis. Specifically, and based on a scale from 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 86.9% of the panel members granted 7 or more points to caspofungin (median: 8.52 points) and micafungin (median: 8.09 points) and anidulafungin (median: 8.13 points) was shared by 78.2% of the specialists.

9.-Frequency of each of the actions, when empirical antifungal therapy has been initiated due to suspected nosocomial *Candida* peritonitis and without subsequent microbiological confirmation of the cultures taken in the operating room.

Coordinators' answers: I do not trust the cultures and if the patient has improved their clinical condition, continue with the

initial antifungal treatment during 2 weeks, despite the negative cultures, maintain the initial antifungal treatment during 7–10 days, suspend the antifungal treatment after the third day of clinical stability, and suspend the antifungal treatment in any case.

Rationale: No evidence exists in the literature that clearly supports the use of empirical antifungal treatment under these circumstances.¹⁰

The majority of the experts consulted (65.2%) admitted that they "never" or "almost never" continued with initial antifungal treatment during 2 weeks in patients with suspected nosocomial *Candida* peritonitis that show clinical improvement, despite the lack of microbiological confirmation. Likewise, only 47.8% of the specialists confirmed they continue with the initial empirical treatment in all or in the majority of the patients under these circumstances, meanwhile only 34.8% considered the treatment should be suspended "always" or "almost always" after the third day of clinical stability. Finally, 5 panel members (21.7%) assured that the treatment should "almost always" be suspended in any of the cases; an option that 8 of the 23 specialists admitted they "never" or "almost never" adopted. Consequently, all answers received a low level of consensus (Top 2 and Bottom 2 ≤ 50%). Due to the aforementioned and since there was no significant difference in the Coordinator's answers; this question included in the second phase of the study.

'Treatment in immunocompromised and transplanted patients' section

1.-Indicate your level of agreement with the following statement: The use of azole agents is a problem in the treatment of invasive candidiasis in critically ill non-neutropenic patients with a solid organ transplant due to the risk of hepatotoxicity and interaction with anticalcineurin agents.

Rationale: All guides indicate the limitations of the use of amphotericin B deoxycholate in transplant recipients with candidiasis due to the nephrotoxicity, and with azole therapy due to the possible drug interaction with the anticalcineurins, since the metabolism of both depend on cytochrome P450, for which monitoring of the plasma levels in both the immunosuppressive and azole agents is important.^{1,17,18}

The majority of the specialists consulted (78.3%) agreed that due to the risk of hepatotoxicity and drug interaction with anticalcineurins, the use of azole agents can be problematic in the treatment of invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients with a solid organ transplant. Specifically, and based on a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 18 experts granted 7 or more points to this statement. An average of 7.70 points (DT: 1.84) was established. A high level of consensus was reached (Top 4 > 75%).

2.-Indicate your level of agreement with the following statement: The treatment of invasive candidiasis should be different from that of other types of patients.

Rationale: The characteristics of the transplant recipients could have an impact on the selection of the antifungal treatment, especially due to the use of concomitant immunosuppressive therapy.^{2,16}

Only 14 of the 23 panel members (65.2%) considered that a transplant is a very special situation when administering treatment for invasive candidiasis. Specifically, and based on a scale of 0 to 10, where 10 represents the greatest level of importance, 15 specialists granted 7 or more points to the statement, whereas a median of 6.91 points was established (DT: 2.52). This question was selected for the second phase of the study, in which the experts who had evaluated the statement with 7 or more points, dropped to 52.6%. Consequently, the level of consensus for both phases was medium (Top 4 > 50% and ≤ 75%).

3.-In transplanted patients with invasive candidiasis and on echinocandin treatment, please indicate to what extent you prefer/use each of them.

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: Unlike caspofungin and micafungin, anidulafungin is not metabolized by cytochrome P450, for which there are no interactions with calcineurins and other drugs used in transplanted patients.^{2,16}

Regarding the selection of anidulafungin or caspofungin in the treatment of transplanted patients with invasive candidiasis, a high level of consensus was achieved by the panel members (Top 4 > 75%) Specifically, and based on a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 78.3% of the panel members granted 7 or more points both to the use of caspofungin (median: 7.39 points) and anidulafungin (median: 7.35 points). On the contrary, only 43.4% granted 7 or more points to the treatment with micafungin (median: 5.70), reaching a low consensus (Top 4 ≤ 50%).

4.-Indicate your level of agreement with the following statement: The duration of the treatment of candidemia in neutropenic patients should be 14 days after the last negative culture and until normalization of the neutrophil count.

Rationale: All of the consensus guidelines agree that the treatment of candidemia in neutropenic patients is the same as that for non-neutropenic patients, and until the neutrophil counts are normalized.^{1,36,46}

All other panel experts considered that the duration of the treatment of candidemia in neutropenic patients should be 14 days after the last negative culture and until the confirmation of normalized neutrophil count. Specifically and based on a score of 1–5 points, where 5 represents the greatest level of importance, 13 experts granted 5 points to the statement and 10 specialists awarded 4 points. An elevated level of consensus was achieved (Top 2 > 75%).

5.-In the case of neutropenic patients with candidemia, please indicate to what extent you consider adequate the administration of the following treatments with respect to their safety and experience.

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: Among the different echinocandins, caspofungin and micafungin have been included in most studies of neutropenic patients (approximately 10%), meanwhile studies with anidulafungin include less patients (<3%). The IDSA Clinical Guidelines³⁶ and those of the SEIMC¹ recommend the use of caspofungin as first-line echinocandin.

When evaluating the experience and safety of the administration of caspofungin in the treatment of neutropenic patients with candidemia achieved total consensus among the specialists (100%). In this case, and based on a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, the 23 panel members awarded 7 or more points to the use of caspofungin (median: 9.39 points). However, a medium level of consensus was obtained (Top 4 > 50% and ≤ 75%) for micafungin (median: 6.87 points) and anidulafungin (median: 6.22 points), the specialists consulted granted 7 or more points to this option, 65.2% and 52.1%, respectively.

6.-Please indicate under what circumstances you consider positive the administration of each of the following treatments:

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: Liposomal amphotericin B or caspofungin constitute the same level of evidence (A-1), the first choice empirical treatment in neutropenic patients with suspected invasive candidiasis.^{1,36,46} Caspofungin demonstrated a similar efficacy to that of liposomal amphotericin, although with better tolerance.⁴⁷ No studies exist with anidulafungin or micafungin as empirical treatment of neutropenic patients.

Once again, the panel experts reached full consensus regarding the selection of caspofungin as empirical treatment for patients with febrile neutropenia and suspected candidemia. Based on a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 56.6% of the specialists awarded 7 or more points to the administration of micafungin (median: 6.09 points), for which a medium level of consensus was achieved (Top 4 > 50% and ≤ 75%). Finally, only 47.4% of the experts granted 7 or more points to the treatment with anidulafungin (median: 4.83 points), achieving a low level of consensus (Top 4 ≤ 50%). 7.-Should the central venous catheter be removed in neutropenic patients with candidemia?

Rationale: The management of intravascular catheters in neutropenic patients with candidemia is more difficult than in non-neutropenic patients, as its removal seems clearer. In these patients, it can be difficult to distinguish between candidemia associated with the digestive tract and that associated with the vascular catheter. Data regarding catheter removal are less convincing and, on occasions, the venous access can cause problems. In any case, the majority of the authors recommend its removal, especially if the candidemia is persistent and the new venous access is not especially difficult.^{1,29,46}

The majority of the experts consulted (82.6%) confirmed that the removal of the central venous catheter (CVC) should be contemplated in all or almost all occasions in neutropenic patients with candidemia. Specifically, and based on a scale of 1 to 5 points, where 5 represents the greatest level of importance, 19 specialists awarded 4 or 5 points to the removal of the CVC under these circumstances. Once again, an elevated level of consensus was reached (Top 2 > 75%).

'Antifungal treatment in special situations' section

1.-Indicate your level of agreement with the following statement: It is important to adjust the doses of echinocandins in accordance with the patient's body weight.

Rationale: Echinocandins are concentration-dependent antifungal agents. The dose depends on the patient's weight, a very relevant issue in the obese population with morbid obesity.^{20,52}

The majority of the specialists (78.2%) coincided in pointing out the importance of adjusting the dose of the echinocandin in accordance with the patient's weight in the treatment of patients with invasive candidiasis. Specifically, and based on a scale of 1–5 points, where 5 represents the greatest level of importance, 18 specialists granted 4 or 5 points to this statement. A high level of consensus was achieved (Top 2 > 75%).

2.-When considering the administration of doses in morbidly obese patients, to what extent do you consider efficient and safe the use of the following echinocandins?

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: Echinocandins are concentration-dependent antifungal agents. The dose can depend on the patient's weight, a very relevant issue in the morbidly obese population.^{20,52}

The vast majority of the panel members (91.2%) considered that the administration of higher doses of caspofungin is effective and safe in the management of patients with morbid obesity and candidiasis. In the cases of micafungin and anidulafungin, 69.5% and 65.1%, respectively, of the panel members supported the statement. Specifically, and using a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, the following median points were obtained: 8.09 points for caspofungin (DT: 1.56), 7.04 points for micafungin (DT: 1.66) and 6.57 points for anidulafungin (DT: 2.81). An elevated level of consensus was thereafter achieved for caspofungin (Top 4 > 75%), and a medium level of consensus was achieved for micafungin and anidulafungin (Top 4 > 50 and ≤ 75%).

3.-When considering the administration of higher doses of antifungal agents, please indicate how important you consider each of the following factors:

Coordinators' answers: type of antifungal agent, need for increasing efficacy, toxicity risks, increased costs, patient's weight.

Rationale: Echinocandins are concentration-dependent antifungal agents. The dose can depend on the patient's weight, a very relevant issue in the morbidly obese population.^{20,52} Although dose escalation has demonstrated beneficial under certain circumstances, the safety and increased costs associated to this strategy should also be considered.^{6,35}

The total number of panel experts (100%) coincide in pointing out that the weight is an important factor when considering the administration of higher doses of antifungal agents. Regarding the type of antifungal therapy, 96.6% of the specialists shared this opinion; 95.5% agreed when there is a need for increased efficacy; and 86.9% in the case of risk of toxicity. Specifically, and based on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, the average score corresponding to the patient's weight was established at 8.57 points (DT: 0.95); 8.91 points corresponding to the type of antifungal therapy (DT: 1.12); 8.3 points for the need to increase the efficacy (DT: 1.56); and 8.61 points associated with the risk of toxicity (DT: 1.37). Consequently, the level of consensus obtained for each of the different options was elevated (Top 4 > 75%).

On the contrary, only 52.1% of the specialists granted 7 or more points to the importance of increased costs in this situation, establishing a median score of 6.61 points (DT: 2.02) and achieving a medium level of consensus (Top 4 > 50 and \leq 75%).

4.-Indicate your level of agreement with the following statements regarding the treatment of invasive candidiasis in patients with hepatic affection (Child B).

Coordinators' answers: we can use micafungin, we can use anidulafungin, we can use caspofungin, we should avoid the use of amphotericin B, and we should avoid the use of azoles.

Rationale: The liver metabolizes echinocandins and therefore alters plasma concentrations, although in a different manner in the case of hepatic dysfunction.²⁴ In moderate hepatic dysfunction (Child B), the levels of caspofungin are generally increased, while those of micafungin are reduced, and those of anidulafungin are not altered.¹³ There is a risk of hepatotoxicity with azole therapy that could also require dosage adjustment in the case of moderate liver failure.

Full consensus of the specialists regarding the administration of anidulafungin in the treatment of invasive candidiasis in patients with liver affection (Child B) was reached. In this situation, 82.6% of the specialists also agreed on the use of caspofungin and 78.2% agreed to avoid the use of azole therapy. Therefore, a high level of consensus of the three options abovementioned was achieved (Top 2 > 75%). In the case of micafungin in this patient population, 60.9% of the panel members reached a medium level of consensus, (Top 2 > 50 and \leq 75%); and only 30.4% of the panel members "agreed" or "strongly agreed" with avoiding the use of amphotericin B (low level of consensus; Top 2 \leq 50%).

5.-Interactions between echinocandins. Please indicate the level of interactions between echinocandins.

Coordinators' answers: Low level of interactions for anidulafungin, caspofungin and micafungin.

Rationale: Critically ill patients are typically polymedicated. Echinocandins generally present few pharmacological interactions, since they are not appreciable substrates of CYP and P-glycoprotein systems, for which the interactions are not relevant in clinical practice.^{24,41}

The majority of the experts consulted (82.6%) stated that anidulafungin has a low level of drug–drug interactions. Specifically, and

based on a scale of 0–10 points, where 10 represents the highest score, 19 of the 23 specialists gave 4 or less points to anidulafungin's interaction profile, resulting in an average score of 2.61 points. A high level of consensus was achieved (Bottom 4 > 75%).

When evaluating the interactions profiles of caspofungin and micafungin, no consensus was reached. Specifically, 56.5% of the specialists indicated that caspofungin and micafungin present a high level of drug–drug interactions. The average score was 6.22 points with a medium level of consensus (Top 4 > 50 and \leq 75%). On the other hand, only 47.7% of the panel members indicated that micafungin has a low level of drug–drug interactions, reaching an average score of 4.78 points and a low level of consensus (Bottom 4 \leq 50%).

6.-Echinocandin interactions. Please indicate how important these interactions are in clinical practice.

Coordinators' answers: Low importance of interactions/High importance of interactions for anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: Critically ill patients are typically polymedicated. Echinocandins generally present few pharmacological interactions since they are not appreciable substrates of the CYP and P-glycoprotein systems, therefore the interactions are not relevant in clinical practice.^{24,41}

The majority of the specialists (82.6%) granted low importance to the interactions associated with anidulafungin. Specifically, and using a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 19 of the 23 specialists awarded 4 or less points to the importance of anidulafungin's interactions, establishing an average of 2.96 points (DT: 2.48). High level of consensus (Bottom 4 > 75%).

Once again, no consensus on the importance of the role of the interactions was reached when administering caspofungin or micafungin. Therefore, while 43.4% of the experts indicated that the interactions with the administration of caspofungin are important (low level of consensus; Top 4 \leq 50%), 60.9% considered the interactions with micafungin not very significant (medium level of consensus; Bottom 4 > 50 and \leq 75%).

7.-In the cases of patients with invasive candidiasis on echinocandin treatment receiving other medications, evaluate the level of importance of the following factors:

- (1) Review the concomitant medication to evaluate echinocandin dosage adjustment.
- (2) Review the concomitant medication to evaluate dosage adjustment.
- (3) Use drugs with few interactions.
- (4) Measure plasma drug concentrations.

Rationale: Critically ill patients are typically polymedicated. Echinocandins generally present few pharmacological interactions, since they are not appreciable substrates of the CYP and P-glycoprotein systems, for which the interactions are not relevant in clinical practice.^{24,41} In the case of possible interactions, the alternatives are to use echinocandins with fewer interactions,⁴¹ adjust the dose of the drugs implicated, and closely monitor the concentrations.

(1) 82.7% of the experts indicated that the review of the concomitant medication is a factor to take into account when modifying the doses of the echinocandin in a patient with invasive candidiasis. Specifically, and based on a scale of 0–10, where 10 represents the greatest level of importance, 19 specialists gave 7 or more points to the statement, establishing an average of 7.61 points (DR: 2.50). A high level of consensus was achieved (Top 4 > 75%).

(2) 78.3% of the specialists indicated that the review of the concomitant medication is important in those cases that require a

modification. An average of 7.22 points was established (DT: 2.26). A high level of consensus was reached (Top 4 > 75%).

(3) The use of drug with few interactions is an important factor for 78.1% of the panel members in the management of patients with invasive candidiasis on echinocandin treatment receiving other medications. An average of 7.22 points was obtained (DT: 2.46). A high level of consensus was achieved (Top 4 > 75%).

(4) 65.2% of the specialists considered the measurement of the drug plasma concentrations in patients with invasive candidiasis on echinocandin treatment and receiving other medications important. The average score, based on a scale of 0 to 10 points, was 7.09 points (DT: 2.84), and a medium level of consensus was achieved (Top > 50 and ≤ 75%).

'Antifungal treatment in presence of organic failure' section

1.-Please evaluate the safety profile of the following antifungal agents.

Coordinators' answer: azoles, liposomal amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: In clinical studies published on invasive candidiasis, all of the echinocandins proved to be safer than those compared to,³⁹ especially in terms of nephrotoxicity with amphotericin,^{26,31} whereas no difference was reported when compared against each other.^{37,51}

The total number of specialists considered the treatment with anidulafungin and caspofungin safe. Specifically, and based on a scale of 0–10, where 10 represents the greatest level, the average score obtained for anidulafungin and caspofungin was 8.70 points (DT: 0.88) and 8.17 points (DT: 0.94), respectively. In addition, the vast majority (91.3%) of the panel members considered the administration of micafungin safe, establishing an average of 7.87 points (DT: 1.18). Ultimately, a high level of consensus was achieved with the three echinocandins (Top 4 > 75%).

On the contrary, a low level of consensus was reached when evaluating the safety profile of treatments with azoles or liposomal amphotericin B. Specifically, only 39.1% of the experts granted 7 or more points to the safety profile of azoles (average score: 6.26; DT: 1.21). In the case of liposomal amphotericin B, 47.8% of the panel members granted 7 or more points (average score: 6.09; DT: 1.88).

2.-Importance of dosage adjustment in patients on ECMO therapy and invasive candidiasis and on treatment with the following antifungal agents.

Coordinators' answers: Low importance dosage adjustment/High importance dosage adjustment of azoles, liposomal amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: No evidence exists in the literature that clarifies this situation.

The majority of the panel experts (82.5%) considered important to carry out dosage adjustment of the azole therapy in the management of patients with invasive candidiasis on ECMO therapy. Specifically, and based on a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 19 of the 23 specialists granted 7 or more points to dosage adjustment in this situation, achieving an average of 8.61 points (DT: 1.14) and obtaining a high level of consensus (Top 4 > 75%).

On the other hand, and due to the absence of consensus for the rest of the treatment options provided by the coordinators, the question was selected for the second phase of the DELPHI study, in which only a significant increase of the percentages was observed, whereas the specialists awarded low importance to the need for dosage adjustment in this situation in treatments with anidulafungin (47.8–74%), caspofungin (39.1–68%) and, very specially, micafungin (39.1–79%).

3.-In patients with renal failure, without the need for renal replacement therapy, how often should dosage adjustment of the echinocandin be considered?

Rationale: Due to the low renal excretion of anidulafungin, caspofungin, and micafungin, no dosage adjustment is required in patients with renal dysfunction.^{9,15,22,32}

The vast majority of the specialists (91.3%) stated they did not adjust the doses of echinocandins in patients with renal failure that do not require renal replacement therapy. Specifically, 7 of the 23 experts consulted confirmed they "never" adjusted the doses, while 14 only contemplated adjusting the doses on rare occasions. A high level of consensus was achieved (Bottom 2 > 75%).

4.-Importance of dosage adjustment in patients on conventional dialysis and on treatment with the following drugs:

Coordinators' answers: Low importance of dosage adjustment/high importance of dosage adjustment for azoles, liposomal amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: Due to the low renal excretion of anidulafungin, caspofungin and micafungin, no dosage adjustment is required in patients with renal dysfunction.^{9,15,22,32} The high degree of plasma protein binding of the echinocandins, as well as their high molecular weight, make the elimination by dialysis and other continuous techniques hardly perceivable, as evidenced in different clinical studies.^{3,13} Fluconazole is cleared by renal excretion, for which no dosage adjustment is needed when creatinine clearance falls below 60 ml/min to half of the dosage.¹¹ Fluconazole is dialyzable, for which the post-dialysis dosage must be adjusted.¹¹ In the case of CVVH, important increases of the dose is necessary⁵ due to the SC values greater than 0.7.^{5,8} However, voriconazole does not require dosage adjustment⁵⁰ although its use is not recommended when creatinine clearance is below 30 ml/min, the intravenous formulation due to the accumulation and possible toxicity of the cyclodextrins.⁵⁰ Nevertheless, its use in patients with renal failure has been described.³⁴

The vast majority of the experts consulted (91.2%) considered important the dosage adjustment of azoles in the treatment of patients on conventional dialysis. Specifically, and based on a scale of 0–10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 21 of the 23 specialists granted 7 or more points to the dosage adjustment in this situation, establishing an average of 8.61 points (DT: 1.14). A high level of consensus was achieved (Top 4 > 75%).

Likewise, the level of consensus was high (Bottom 4 > 75%) for the dosage adjustment of echinocandins in the management of patients on conventional dialysis. Specifically, in the case of caspofungin, the need for dosage adjustment was considered low by 82.6% of the experts (average score: 2.83; DT: 1.87); by 78.2% for anidulafungin (average score: 2.91; DT: 2.13); and for micafungin, 78.2% (average score: 2.87; DT: 2.01).

On the other hand, only 52.1% considered important the need to adjust the dosage of liposomal amphotericin B in this situation, for which a medium level of consensus was obtained (Top 4 > 50 and ≤ 75%).

5.-Indicate how important you consider dosage adjustment in patients who require continuous renal replacement therapy and who are receiving treatment with the following drugs:

Coordinators' answers: Low importance of dosage adjustment/high importance of dosage adjustment for azoles, liposomal amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: Due to the low renal excretion of anidulafungin, caspofungin and micafungin, no dosage adjustment is required in patients with renal dysfunction.^{9,15,22,32} Due to the high level of binding of the echinocandins to plasma proteins, as well as their high molecular weight, elimination by dialysis and continuous techniques is hardly perceived, as demonstrated in different clinical studies.^{3,13} Fluconazole is cleared by renal excretion, for which the dose must be adjusted when creatinine clearance drops

below 60 ml/min to half of the dose.¹¹ Fluconazole is dialyzable, for which post-dialysis doses must be administered.¹¹ In the case of CVVH, important dose increases are necessary⁵ due to the SC values greater than 0.7.^{5,8} However, voriconazole does not require dosage adjustment⁵⁰ although it should not be used when creatinine clearance falls below 30 ml/min, and its intravenous formulation due to the accumulation and possible toxicity of cyclodextrin excipients.⁵⁰ Nevertheless, its use on patients with renal failure have been described in the literature.³⁴

Once again, the vast majority of the experts consulted (91.3%) considered dosage adjustment important with azoles in the management of patients that require continuous renal replacement therapy. Specifically, and on a scale of 0 to 10 points, where 10 represents the greatest level of importance, 21 of the 23 specialists granted 7 or more points to dosage adjustment in this situation, establishing an average of 8.83 points (DT: 1.30). High level of consensus (Top 4 > 75%).

The level of consensus was again high (Bottom 4 > 75%) when evaluating the need to adjust the dose of the echinocandins in the management of patients in this situation. Specifically, in the case of micafungin, the need for dosage adjustment was considered low by 91.3% of the panel members (average score: 2.48; DT: 1.62); by 86.9% for caspofungin (average score: 2.61; DT: 1.50); and by 86.2% in the case of anidulafungin (average score: 2.70; DT: 1.74).

Finally, the percentage of specialists that evaluated the importance of dosage adjustment of liposomal amphotericin B in this situation was only 52.1%, for which the level of consensus achieved was again medium (Top 4 > 50 and ≤ 75%).

6.-Indicate your level of agreement with this statement: All echinocandins are the same for the treatment of patients that require continuous renal replacement therapy.

Rationale: Neither micafungin²¹ nor anidulafungin²⁷ nor caspofungin⁴⁸ seem to require dosage adjustment with the use of continuous renal replacement therapy. Adsorption of echinocandins to hemofilter membranes has been demonstrated (up to 20% in the case of anidulafungin) although they do not affect the minimum plasma levels required.

The majority of the experts consulted (73.9%) considered that no differences existed to determine the selection of a specific echinocandin in the treatment of a patient that requires continuous renal replacement therapy. Specifically 4 of the 23 specialists "Strongly agreed" with the statement, whereas "13 indicated they broadly agreed". However, and since the level of agreement was lower than 75%, a medium level of consensus was achieved (Top 2 > 50% and ≤ 75%).

7.-Based on your experience; please indicate which echinocandins you use in patients who require continuous renal replacement therapy.

Coordinators' answers: anidulafungin, caspofungin, micafungin.

Rationale: The three echinocandins have been studied on patients receiving renal replacement therapy.^{21,27,48}

The election of micafungin for the treatment of patients who require continuous renal replacement therapy was contemplated by 73.8% of the experts consulted. In the cases of caspofungin and anidulafungin, 69.5% and 60.7%, respectively, were contemplated by the experts consulted. Specifically, and based on a scale of 0-10 points, where 10 represents the highest score, the following are the average scores for each echinocandin: 7.22 points for micafungin (DT: 2.81); 6.57 points for anidulafungin (DT: 2.76); and 6.43 points for caspofungin (DT: 3.12).

Due to the absence of a high level of consensus (Top 4 ≤ 75%), this question was selected for the second phase of the DELPHI study. No significant variation was observed. Finally, after two phases of the study, a medium level of consensus was achieved (Top 4 > 50% and ≤ 75%).

Recommendations after the first phase

Once the results of the DELPHI technique applied to the management of critically ill patients with confirmed invasive candidiasis are known, the following 15 recommendations were elaborated (see Table 1), based on all of the questions that achieved a high/medium level of consensus and, thereafter, validated in the meeting held with the hospital experts.

Second phase. Meeting held with hospital experts

Using the same methodology, 60 hospital experts held a meeting in which they voted the recommendations described in Table 1. Only the statements that received a level of consensus greater than 75% were selected. The final recommendations are shown in Table 2.

Proyecto ÉPICO 2.0. Desarrollo de recomendaciones terapéuticas y educativas mediante la metodología DELPHI para pacientes críticos adultos no neutropénicos con candidiasis invasiva en situaciones especiales

El presente estudio de investigación tiene por objetivo principal analizar la situación actual del manejo del paciente crítico en los hospitales de nuestro país y obtener en esta su segunda edición una serie de recomendaciones terapéuticas en situaciones especiales en el paciente crítico y sus diversos escenarios mediante metodología DELPHI. Para ello, en primer término, desde el año 2012 se ha conformado un panel de especialistas de cinco sociedades científicas - Asociación española de Micología (AEM) como promotora, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR); Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC); y Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)- con amplia experiencia en el tratamiento del paciente crítico-, a los que se ha solicitado la cumplimentación de un cuestionario elaborado por los cinco coordinadores responsables de la investigación tras realizar una exhaustiva revisión de la literatura al igual que se hizo en la primera edición de este proyecto⁴⁹.

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

Metodología

El panel de expertos ha sido constituido por 23 especialistas con una amplia distribución geográfica en nuestro país y pertenecientes a las cinco sociedades científicas colaboradoras en la investigación. La razón para su inclusión en el panel obedece a su experiencia tanto en la investigación de la candidemia como en el pronóstico y manejo clínico del paciente crítico con confirmación de candidiasis invasiva.

Para llevar a cabo el estudio se ha empleado la metodología DELPHI con objeto de optimizar el proceso de consulta a los

Table 1
Recommendations of the first phase.

<p><i>Peritoneal candidiasis section</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.-<i>Candida</i> peritonitis is a poor prognostic factor and the early and appropriate use of antifungal treatment, together with the efficient control of the infectious focus, is recommended. 2.-The initiation of an empirical antifungal treatment is recommended in patients with secondary nosocomial peritonitis and with risk factors of <i>Candida</i> spp. isolation (colonization) or in patients with tertiary peritonitis. 3.-The use of an echinocandin is recommended in patients with unstable <i>Candida</i> peritonitis or in those who have previously received azole therapy or in those who have reported <i>Candida</i> spp. isolates in the abdominal fluid, resistant to fluconazole. <p><i>Immunocompromised and transplanted patients section</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.-Consider the interactions and hepatotoxicity in the treatment of invasive candidiasis with azole therapy in solid organ transplant recipients. 2.-In neutropenic patients, the treatment for candidemia should be 14 days since the last negative culture and until normalization of the neutrophil counts. 3.-In neutropenic patients with candidemia, caspofungin is the first choice echinocandin. 4.-Caspofungin is the first-line therapy for febrile neutropenia with suspected candidemia. 5.-In transplanted patients with invasive candidiasis, anidulafungin and caspofungin are the echinocandins recommended. 6.-Remove the catheter in unstable neutropenic patients with candidemia and an easily removable central venous catheter. <p><i>Antifungal treatment in special situations section</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.-With the aim of maximizing the efficacy in patients with invasive candidiasis, the doses of echinocandins should be increased (preferably caspofungin) in accordance with the patients' body weight. 2.-Although echinocandins present few pharmacological interactions, concomitant medication should be reviewed and in view of possible interactions, preferably use anidulafungin. 3.-In morbidly obese patients with invasive candidiasis, increase the dose of the echinocandin. <p><i>Antifungal treatment in presence of organic failures section</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.-As far as the safety is concerned; echinocandins are the family of first-line antifungal therapy. 2.-All of the echinocandins are the same for the treatment of patients that require continuous renal replacement therapy and do not require dosage adjustment. 3.-Azole therapy requires important dosage adjustments in patients that require continuous or intermittent renal replacement therapy.

Table 2
EPICO 2.0 final recommendations.

<p><i>Peritoneal candidiasis section</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.-Due to the poor prognosis of <i>Candida</i> peritonitis, adequate control of the infectious focus, together with early and appropriate antifungal treatment are recommended. 2.-The initiation of an empirical antifungal treatment in patients with secondary nosocomial peritonitis and with risk factors of <i>Candida</i> spp. colonization or in patients with tertiary peritonitis is recommended. 3.-Use echinocandins in unstable patients with <i>Candida</i> peritonitis and who have previously received azole therapy or in those identified with <i>Candida</i> spp. isolates resistant to fluconazole. <p><i>Immunocompromised and transplanted patients section</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.-Consider the interactions and hepatotoxicity in the treatment of invasive candidiasis with azole therapy in solid organ transplanted patients. 2.-The duration of the treatment in neutropenic patients with candidemia should be 14 days after the first negative culture and until the neutrophil counts are normalized. 3.-Caspofungin is the echinocandin with most scientific support for patients with candidemia. 4.-Caspofungin is the first-line echinocandin therapy in febrile neutropenia and suspected candidemia. 5.-Remove of catheter in unstable neutropenic patients with candidemia and an easily removable central venous catheter. <p><i>Antifungal treatment in special situations section</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.-In the treatment of invasive candidiasis in patients suffering from moderate liver dysfunction (Child B), the use of echinocandins (preferably anidulafungin or caspofungin with dosage adjustment) are recommended, and the use of azole therapy should be avoided. 2.-Although echinocandins present few pharmacological interactions, it is recommendable to review the concomitant medication and, in view of possible interactions, preferably use anidulafungin. <p><i>Antifungal treatment in presence of organic failures section</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.-As far as safety is concerned; echinocandins are the family of first-line antifungal therapy. 2.-Fluconazole requires dosage adjustment, for which reconsider its use in patients requiring continuous or intermittent renal replacement therapy. 3.-All echinocandins are accepted and considered similar in the treatment of patients that require renal replacement therapy, either continuous or intermittent, and do not require dosage adjustment.
--

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

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

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

La metodología del estudio contempló el desarrollo de dos fases. En la primera, y con objeto de conocer los niveles de consenso para las diferentes preguntas planteadas, los 23 especialistas participantes (Anexo 1) respondieron entre los días 7 de junio y 14 de junio de 2013, de forma anónima y a través internet a un cuestionario totalmente estructurado en base a preguntas en escala métrica (mayoría) y categórica. Los coordinadores, responsables de la búsqueda sistemática de literatura

para la elaboración de las preguntas, no respondieron el cuestionario.

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

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

Resultados

Primera fase. Expertos DELPHI

Sección Candidiasis peritoneal

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

Rationale: La mortalidad de la peritonitis candidiásica es muy elevada, estableciéndose en torno al 20-70%^{19,23,42}.

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

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

Rationale: Existe cierto debate en cuanto al significado de los cultivos peritoneales positivos para *Candida*^{14,30} y sobre si el tratamiento antifúngico disminuye la mortalidad. No obstante, diferentes estudios en pacientes con candidiasis invasiva han demostrado que el tratamiento antifúngico precoz y apropiado en pacientes con un control de foco adecuado disminuye la mortalidad^{19,23,25,45}.

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

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

3) El nivel de consenso es total a la hora de considerar el control del foco infeccioso y el tratamiento antifúngico precoz y

apropiado como los factores determinantes en la mortalidad asociada a la peritonitis candidiásica. Empleando la escala de 1 a 5 puntos, los 23 miembros del panel concedieron 4 o 5 puntos a la afirmación.

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

Rationale: La literatura carece de evidencia suficiente que avale el uso rutinario de tratamiento antifúngico empírico, incluso en pacientes de alto riesgo y en pacientes con peritonitis secundaria adquirida en la comunidad^{7,19,30,38,43,45}.

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

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

Rationale: Hay evidencia que sugiere que los pacientes con peritonitis candidiásica nosocomial tienen una mayor mortalidad que los pacientes con peritonitis candidiásica adquirida en la comunidad^{19,30,43,45}.

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

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

Rationale: Debería considerarse iniciar tratamiento empírico en pacientes con peritonitis secundaria nosocomial y peritonitis terciaria, puesto que el pronóstico empeora con el aislamiento de *Candida* spp^{7,12,19,33,38,40,45}.

La totalidad de los miembros del panel considera que el inicio de tratamiento antifúngico empírico en un paciente con peritonitis terciaria resulta importante. Concretamente, y empleando una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel de importancia máximo, 12 especialistas concedieron 10 puntos a la afirmación, 5 expertos le otorgaron 9 puntos y 6 la valoraron con 8 puntos, por lo que la media se estableció en 9,26 puntos (DT: 0,86). El nivel de consenso fue, nuevamente, elevado (Top 4 > 75%).

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

Rationale: No existe evidencia en la literatura que apoye claramente el uso de tratamiento antifúngico empírico en esta situación¹⁰.

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

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

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

Rationale: La literatura recoge evidencias que muestran que las equinocandinas pueden disminuir la mortalidad en comparación con otros tratamientos antifúngicos (27% vs. 36%)^{4,28}. La guía clínica europea de tratamiento antifúngico en pacientes adultos no-neutropénicos con candidiasis invasiva considera con la máxima recomendación (IA) a las candidinas en el tratamiento empírico inicial¹⁰.

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

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

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

Rationale: Los estudios no han demostrado una superioridad entre las diferentes candidinas en el tratamiento de los pacientes con peritonitis candidiásica^{36,44,45}.

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

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

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

Rationale: No existe evidencia en la literatura que apoye claramente el uso de tratamiento antifúngico empírico en esta situación¹⁰.

La mayoría (65,2%) de los expertos consultados reconoce no mantener 'nunca' o 'casi nunca' el tratamiento antifúngico inicial durante 2 semanas en los pacientes con sospecha de peritonitis candidiásica nosocomial en los que, con independencia, aun no habiendo confirmación microbiológica, se observa una mejoría clínica. De la misma manera, solo un 47,8% de los especialistas afirma mantener el tratamiento empírico inicial en todos o en la mayoría de sus pacientes en esta situación, mientras que únicamente un 34,8% considera que el tratamiento debe suspenderse 'siempre' o 'casi siempre' a partir del tercer día de estabilidad

clínica. Finalmente, 5 miembros del panel (21,7%) aseguraron que el tratamiento debe suspenderse 'casi siempre' en cualquier caso, opción que reconocen no adoptar 'nunca' o 'casi nunca' 8 de los 23 especialistas. En consecuencia, el nivel de consenso fue bajo para todas las respuestas (Top 2 y Bottom 2 ≤ 50%), razón por la que la pregunta fue seleccionada para la segunda fase del estudio, en la que no se observó una variación significativa en la valoración de las opciones de respuesta aportadas por los coordinadores.

Sección Tratamiento en el paciente inmunodeprimido y trasplantado

1.- Valore su grado de acuerdo con la siguiente afirmación: El uso de azoles es un problema para el tratamiento de la candidiasis invasora en un paciente crítico no neutropénico con trasplante de órgano sólido por el riesgo de hepatotoxicidad e interacción con fármacos anticalcineurínicos.

Rationale: En todas las guías se recogen las limitaciones que tienen en pacientes trasplantados con candidiasis el uso de anfotericina B desoxicolato, por su nefrotoxicidad y con los azoles por las posibles interacciones con los fármacos anticalcineurínicos, ya que el metabolismo de ambos depende del citocromo P450, por lo que es importante la monitorización de los niveles plasmáticos tanto de los inmunosupresores como de los azoles^{1,17,18}.

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

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

Rationale: Las características de los pacientes trasplantados podrían influir, en especial por los fármacos inmunosupresores concomitantes, en la elección del tratamiento antifúngico^{2,16}.

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

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

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

Rationale: Anidulafungina, a diferencia de caspofungina y micafungina, no sufre metabolización a nivel del citocromo P450, por lo que carece de interacciones medicamentosas con los calcineurínicos y otros fármacos utilizados en los pacientes trasplantados^{2,16}.

El nivel de consenso de los miembros del panel es alto (Top 4 > 75%) con respecto a la elección de anidulafungina o caspofungina en el tratamiento de los pacientes trasplantados con candidiasis invasora. Concretamente, y empleando una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel de importancia máximo, el 78,3%

de los miembros del panel concedió 7 o más puntos tanto al uso de caspofungina (media: 7,39 puntos) como de anidulafungina (media: 7,35 puntos). Por el contrario, solo el 43,3% se valoró con 7 o más puntos la opción de tratamiento con micafungina (media 5,70) en esta situación, alcanzándose un grado de consenso bajo (Top 4 \leq 50%).

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

Rationale: La totalidad de las guías de consenso se muestran de acuerdo en que el tratamiento de la candidemia en el paciente neutropénico sea igual al del no neutropénico, pero esperando a la normalización de las cifras de neutrófilos^{1,36,46}.

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

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

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

Rationale: Entre las distintas equinocandinas, caspofungina y micafungina son aquellas en cuyos estudios se ha incluido un mayor número de pacientes neutropénicos (aproximadamente un 10%), mientras que los trabajos con anidulafungina incluyen un número más reducido de pacientes (<3%). Las Guías de Práctica Clínica de la IDSA³⁶ y de la SEIMC¹ recomiendan el uso de caspofungina como equinocandina de elección.

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

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

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

Rationale: Anfotericina liposómica o caspofungina constituyen, con el mismo grado de evidencia (A-1), el tratamiento empírico de elección en el paciente neutropénico con sospecha de candidiasis invasora^{1,36,46}. Caspofungina ha demostrado una eficacia similar a la de anfotericina liposómica, pero con una mejor tolerancia⁴⁷. La literatura carece de estudios con anidulafungina o micafungina en el tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos.

De nuevo, el grado de consenso de los expertos del panel es completo en la elección de caspofungina para el tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia febril con sospecha de candidemia. Por su parte, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el nivel máximo de importancia, un 56,6% de los especialistas valoró con 7 o más puntos la administración de micafungina (media: 6,09 puntos), por lo que el grado de consenso fue

medio (Top 4 > 50% y \leq 75%). Finalmente, la opción de tratamiento con anidulafungina (media: 4,83 puntos) recibió 7 o más puntos por únicamente el 47,4% de los expertos, alcanzándose un nivel de consenso bajo (Top 4 \leq 50%).

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

Rationale: El manejo de catéteres intravasculares en pacientes neutropénicos con candidemia es menos sencillo que en el paciente no neutropénico, donde la decisión de retirada parece más clara. En estos pacientes, la distinción de candidemia asociada con el tubo digestivo y la asociada con catéter vascular puede resultar difícil. Los datos de la retirada del catéter son menos convincentes y, en ocasiones, el acceso venoso plantea dificultades. Sea como fuere, la mayoría de autores recomiendan su retirada, especialmente si la candidemia es persistente y el nuevo acceso venoso no es dificultoso^{1,29,46}.

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

Sección Tratamiento antifúngico en situaciones especiales

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

Rationale: Las equinocandinas son antifúngicos concentración-dependientes. La dosificación puede depender del peso del paciente, aspecto especialmente relevante en la población con obesidad mórbida^{20,52}.

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

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

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

Rationale: Las equinocandinas son antifúngicos concentración-dependientes. La dosificación puede depender del peso del paciente, aspecto especialmente relevante en la población con obesidad mórbida^{20,52}.

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

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

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

Rationale: Las equinocandinas son antifúngicos concentración-dependientes. La dosificación puede depender del peso del paciente, aspecto especialmente relevante en la población con obesidad mórbida^{20,52}. Si bien el escalado de dosis ha demostrado beneficios en algunas circunstancias, deben también considerarse la seguridad y los mayores costes asociados a esta estrategia^{6,35}.

La totalidad de los expertos del panel (100%) coincide en señalar el peso como factor importante a la hora de considerar la administración de dosis más altas de antifúngicos. Una valoración, asimismo, compartida por el 96,6% de los especialistas en referencia al tipo de antifúngico; por el 95,5% en el caso de necesidad de aumento de la eficacia; y por el 86,9% en caso de riesgo de toxicidad. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el valor de importancia máximo, la puntuación media alcanzada por el peso del paciente se estableció en 8,57 puntos (DT: 0,95); en 8,91 puntos la del tipo de antifúngico (DT: 1,12); en 8,83 puntos la referida a la necesidad de aumento de la eficacia (DT: 1,56); y en 8,61 puntos la asociada con el riesgo de toxicidad (DT: 1,37). En consecuencia, el nivel de consenso para todas y cada una de las distintas opciones de respuesta fue elevado (Top 4 > 75%).

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

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

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

Rationale: Las equinocandinas son fármacos de metabolismo hepático, por lo que sus concentraciones plasmáticas se ven alteradas, si bien de una forma diferente, en caso de disfunción hepática²⁴. En la disfunción hepática moderada (Child B), los niveles de caspofungina se ven por lo general incrementados, mientras que los de micafungina se ven disminuidos y los de anidulafungina no se ven alterados¹³. Los azoles tienen riesgo de hepatotoxicidad y pueden también requerir ajuste de dosis en la insuficiencia hepática moderada.

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

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

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

Rationale: Los pacientes críticos habitualmente se encuentran polimedcados. Las equinocandinas presentan, por lo general, pocas

interacciones farmacológicas dado que no son un sustrato apreciable de los sistemas CYP y glicoproteína-P, razón por la que las interacciones resultan poco relevantes en la práctica clínica^{24,41}.

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

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

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

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

Rationale: Los pacientes críticos habitualmente se encuentran polimedcados. Las equinocandinas presentan, por lo general, pocas interacciones farmacológicas dado que no son un sustrato apreciable de los sistemas CYP y glicoproteína-P, razón por la que las interacciones resultan poco relevantes en la práctica clínica^{24,41}.

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

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

7.- *En caso de pacientes con candidiasis invasiva en tratamiento con equinocandinas que recibe otras medicaciones, valore el grado de importancia de los siguientes factores:*

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

Rationale: Los pacientes críticos habitualmente se encuentran polimedcados. Las equinocandinas presentan, por lo general, pocas interacciones farmacológicas dado que no son un sustrato apreciable de los sistemas CYP y glicoproteína-P, razón por la que las interacciones resultan poco relevantes en la práctica clínica^{24,41}. En caso de posible interacción, las alternativas son utilizar la equinocandina con menos interacciones⁴¹, ajustar las dosis de los fármacos implicados y monitorizar estrechamente sus niveles.

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

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

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

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

Sección Tratamiento antifúngico en presencia de fracaso orgánico

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

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

Rationale: En los ensayos clínicos publicados en candidiasis invasiva todas las equinocandinas se han mostrado más seguras que sus comparadores³⁹, en especial en términos de nefrotoxicidad con las anfotericinas^{26,31}, no existiendo diferencia entre ellas cuando han sido comparadas entre sí^{37,51}.

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

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

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

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

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

La mayoría de expertos del panel (82,5%) considera importante llevar a cabo el ajuste de la dosis de los azoles en el manejo de los pacientes con candidiasis invasiva sometidos a tratamiento con

ECMO. Concretamente, y en una escala de 0 a 10 puntos en la que el 10 representa el grado de importancia máximo, 19 de los 23 especialistas valoraron con 7 o más puntos el ajuste de dosis en esta situación, estableciéndose la media en 8,61 puntos (DT: 1,14) y alcanzándose un alto nivel de consenso (Top 4 > 75%).

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

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

Rationale: La baja excreción renal de anidulafungina, caspofungina y micafungina conlleva la no necesidad de su ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal^{9,15,22,32}.

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

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

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

Rationale: La baja excreción renal de anidulafungina, caspofungina y micafungina conlleva la no necesidad de su ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal^{9,15,22,32}. La alta unión de las equinocandinas a proteínas plasmáticas, así como su elevado peso molecular, hacen que su eliminación tanto con diálisis como con técnicas continuas sea despreciable, tal y como han demostrado distintos ensayos clínicos^{3,13}. La eliminación del fluconazol es renal, por lo que se debe ajustar la dosis cuando el aclaramiento cae por debajo de 60 ml/min a la mitad de la dosis¹¹. Fluconazol es dializable, por lo que se necesita administrar dosis postdiálisis¹¹. En el caso de HFVVC se necesitan importantes incrementos de dosis⁵ debido a SC mayores de 0,7^{5,8}. El voriconazol sin embargo, no precisa ajuste de dosis⁵⁰ si bien no debe usarse, con aclaramientos de creatinina por debajo de 30 ml/min, su formulación intravenosa por la acumulación y posible toxicidad de su excipiente ciclodextrina⁵⁰. Aun así, se ha descrito su uso en pacientes con insuficiencia renal³⁴.

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

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

por el 78,2% en el de micafungina (puntuación media: 2,87; DT: 2,01).

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

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

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

Rationale: La baja excreción renal de anidulafungina, caspofungina y micafungina conlleva la no necesidad de su ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal^{9,15,22,32}. La alta unión de las equinocandinas a proteínas plasmáticas, así como su elevado peso molecular, hacen que su eliminación tanto con diálisis como con técnicas continuas sea despreciable, tal y como han demostrado distintos ensayos clínicos^{3,13}. La eliminación del fluconazol es renal, por lo que se debe ajustar la dosis cuando el aclaramiento cae por debajo de 60 ml/min a la mitad de la dosis¹¹. Fluconazol es dializable, por lo que se necesita administrar dosis postdiálisis¹¹. En el caso de HFVVC se necesitan importantes incrementos de dosis⁵ debido a SC mayores de 0,7^{5,8}. El voriconazol sin embargo, no precisa ajuste de dosis⁵⁰ si bien no debe usarse, con aclaramientos de creatinina por debajo de 30 ml/min, su formulación intravenosa por la acumulación y posible toxicidad de su excipiente ciclodextrina⁵⁰. Aun así, se ha descrito su uso en pacientes con insuficiencia renal³⁴.

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

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

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

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

Rationale: Ni micafungina²¹ ni anidulafungina²⁷ ni caspofungina⁴⁸ parecen requerir un ajuste de la dosis con el uso de técnicas continuas de depuración extrarrenal. Se ha demostrado adsorción de las equinocandinas a las membranas de hemofiltración (hasta el 20% en el caso de anidulafungina) si bien no afecta los niveles plasmáticos mínimos requeridos.

La mayoría de los expertos consultados (73,9%) considera que no existen diferencias que determinen la elección de una equinocandina específica a la hora de tratar a un paciente que requiere técnicas continuas de depuración extrarrenal. Concretamente, 4 de los 23

especialistas se mostraron 'muy de acuerdo' con la afirmación, con la que 13 se manifestaron 'bastante de acuerdo'. Sin embargo, y dado que el grado de acuerdo fue inferior al 75%, el grado de consenso fue medio (Top 2 > 50% y ≤ 75%).

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

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

Rationale: Las tres equinocandinas han sido estudiadas en pacientes bajo técnicas continuas de depuración extrarrenal^{21,27,48}.

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

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

Recomendaciones tras la primera fase

Una vez conocidos los resultados alcanzados con la metodología DELPHI aplicada al manejo del paciente crítico con confirmación diagnóstica de candidiasis invasiva, se extraen como conclusión las 15 recomendaciones expuestas en la [Tabla 1](#), basadas en aquellas cuestiones que obtuvieron un alto/medio grado de consenso para, posteriormente, ser validadas en la reunión presencial con los expertos hospitalarios.

Segunda fase. Reunión presencial con los expertos hospitalarios

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

Conflict of interests/Conflicto de intereses

This consensus has been sponsored by MSD Laboratories, Spain. Este consenso ha sido esponsorizado por laboratorios MSD, España.

Acknowledgements/Agradecimientos

Carmen Romero and Ainhoa Torres (Entheos Editorial Group) for their excellent work and dedication to this project.

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

Appendix 1. /Anexo 1

COORDINATORS/COORDINADORES

Rafael Zaragoza Crespo

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

Ricard Ferrer Roca

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Mútua de Terrassa.

Pedro Llinares Mondéjar

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Emilio Maseda Garrido

Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario La Paz. Madrid

Alejandro H. Rodríguez Oviedo

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona

NATIONAL DELPHI EXPERTS/EXPERTOS DELPHI**Gerardo Aguilar Aguilar**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valencia

Benito Almirante Guajedo

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

Francisco Álvarez Lerma

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar. Barcelona

César Aragón González

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Carlos Haya. Málaga

María Izaskun Azcárate Egaña

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Donosti. Guipúzcoa

Marcio Borges Sa

Unidad de Sepsis, Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Mercedes Bouzada

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

Juan Carlos del Pozo Laderas

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Carmen Fariñas Álvarez

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

Jesús Fortún Abete

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

Beatriz Galván Guijo

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz. Madrid

José Garnacho Montero

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

José Ignacio Gómez Herreras

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Rafael González de Castro

Servicio de Anestesia, Hospital Universitario de León.

Cristóbal León Gil

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Valme. Sevilla

Rafael León López

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Patricia Muñoz García

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

Javier Pemán García

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

María Luisa Pérez del Molino Bernal

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

Guillermo Quindós Andrés

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

Jesús Rico Feijoo

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

Miguel Salavert Lletí

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

Juan Carlos Valía Vera

Servicio Anestesia y Reanimación, Hospital General Universitario de Valencia

HOSPITAL EXPERTS/ MÉDICOS ASISTENCIALES**Gerardo Aguilar Aguilar**

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valencia

Miguel Ángel Alcalá Llorente

Servicio de Cuidados Intensivos, Fundación Jiménez Díaz. Madrid

César Aldecoa Álvarez-Santullano

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

Rosa Ana Álvarez Fernández

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Central de Asturias

Francisco Álvarez Lerma

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario del Mar. Barcelona

José Luis Antón Pascual

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario San Juan. Alicante

César Aragón González

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

María Aranda Pérez

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

Ángel Arenzana Seisdedos

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

Rocío Armero Ibáñez

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

Fernando Armestar Rodríguez

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

Miguel Ángel Arribas Santamaría

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

José Ignacio Ayestarán Rota

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

María Izaskun Azcárate Egaña

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Donosti. Guipúzcoa

María Ángeles Ballesteros Sanz

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

Josep Ballús Noguera

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

Unai Bengoetxea Uriarte

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

Eva Benveniste Pérez

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

Armando Blanco Vicente

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Central de Asturias

José Blanquer Olivas

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario de Valencia

Felipe Bobillo de Lamo

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Clínico de Valladolid

Ángel Caballero Sáez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital San Pedro de Logroño

Andrés Carrillo Alcaraz

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

José Castaño Pérez

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

Pedro Castro Rebollo

Área de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic de Barcelona

Mercedes Catalán González

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

Manuel Cervera Montes

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

Milagros Cid Manzano

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

Belén Civantos Martín

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Paz. Madrid

Marta Chicot Llano

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Victoria de la Torre Prados

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

María del Valle Ortíz

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Burgos

David Domínguez García

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

Patricia Duque González

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

Javier Fernández Gómez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Clínic de Barcelona

Juan Ramón Fernández Villanueva

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela

Luis Gajate Martín

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

Ascensión García Campos

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

Rosa María García Fanjul

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital de Cabueñes. Asturias

Rafael García Hernández

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

Fernando García López

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario de Albacete

José Garnacho Montero

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

Carolina Giménez-Esparza Vich

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

Ricardo Gimeno Costa

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

Francisco Javier González de Molina Ortíz

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

Marta Gurpegui Puente

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

María José Gutiérrez Fernández

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital San Agustín Avilés. Asturias

Roberto Jiménez Sánchez

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

Rafael León López

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Joaquín Lobo Palanco

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario de Navarra

Luis Alberto López Olaondo

Servicio de Anestesia y Reanimación, Clínica Universitaria de Navarra

Esther López Ramos

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

Ana Loza Vázquez

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Valme. Sevilla

Pilar Luque Gómez

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

Juan Francisco Machado Casas

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

Rocío Manzano Sánchez

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

Fernando Maroto Montserrat

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

Juan Carlos Martínez Cejudo

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Elena de Huelva

Amalia Martínez de la Gándara

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Leonor. Madrid

Ignacio Moreno Puigdollers

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

Pedro Olaechea Astigarraga

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Galdakao-Usansolo. Vizcaya

Juan Carlos Pardo Talavera

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

Jorge Pereira Tamayo

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Meixoeiro. Pontevedra

Ana Pérez Carbonell

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

María José Pérez-Pedrero Sánchez-Belmonte

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

David Pestaña Lagunas

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

Pedro Picatto Hernández

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Central de Asturias

Roberto Reig Valero

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Castellón

Manuel Rodríguez Carvajal

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Andrés Ruiz Valverde

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

Luis Sáenz Casco

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital de la Defensa. Madrid

Silverio Salvador Antoni

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital General Universitario de Alicante

Catalina Sánchez Ramírez

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

Susana Sancho Chinesta

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

María Cruz Soriano Cuesta

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

Juan Carlos Sotillo Díaz

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

José Manuel Soto Blanco

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Luis Suárez Gonzalo

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

Teresa Tabuyo Bello

Servicio de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Eduardo Tamayo Gómez

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Clínico Valladolid

Luis Mariano Tamayo Lomas

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Río Ortega. Valladolid

Gonzalo Tamayo Medel

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Cruces. Vizcaya

Vicente Torres Pedrós

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

Juan Carlos Valía Vera

Servicio de Cuidados Críticos, Hospital General Universitario de Valencia

Jordi Valles Daunis

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

Montserrat Vallverdú Vidal

Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Marina Varela Durán

Servicio de Anestesia y Reanimación, Complejo Hospitalario de Pontevedra

Paula Vera Artazcoz

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

Elena Vilas Otero

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

Aladino Yáñez González

Servicio de Anestesia y Reanimación, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

References/Bibliografía

1. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:345-61.
2. Aguado JM, Varo E, Usetti P, Pozo JC, Moreno A, Catalán M, et al., the TOSCANA study Group. Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients. *Liver Transplant.* 2012;18:680-5.
3. Aguilar G, Carbonell JA, Ferrando C, Badenes R, Belda FJ. Echinocandins in a critically ill patient during continuous venovenous renal replacement. *Rev Iberoam Micol.* 2012;29:85-9.
4. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1110-22.
5. Bergner R, Hoffmann M, Riedel KD, Mikus G, Henrich DM, Haefeli WE, et al. Fluconazole dosing in continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF): need for a high daily dose of 800 mg. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1019-23.
6. Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, et al., for the Caspofungin High-Dose Study Group. A multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1676-84.
7. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs.* 2012;72:e17-32.
8. Bouman CS, Van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med.* 2006;32:2013-9.
9. Cancidas (caspofungin) package insert. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc.; 2009.
10. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID[®] guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl. 7: 19-37.
11. Cousin L, Berre ML, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2227-31.
12. De Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PH. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection.* 2009;37:522-7.
13. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:461-70.
14. 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.
15. Eraxis (anidulafungin) package insert. New York: Pfizer, Inc.; 2007.
16. Fortún J, Martín-Dávila P. Cuenca-Estrella. Infección fúngica. In: Aguado JM, Fortún J, Gavalda J, Pahissa A, De la Torre J, editors. Infecciones en pacientes trasplantados. 3^a ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 297-321.
17. Fortún J, Ruiz I, Martín-Dávila P, Cuenca-Estrella M. Fungal Infection in solid organ recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30 Suppl. 2:49-56.
18. Gavalda J, Meije Y, Len O, Pahissa A. Infección fúngica invasora en el trasplantado de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:645-53.
19. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Alvarez-Lerma F, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22:151-72.
20. Gumbo T, Hiemenz J, Ma L, Keirns JJ, Buell DN, Drusano GL. Population pharmacokinetics of micafungin in adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60:329-31.

21. Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuti A, et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi*. 2007;127:897–901.
22. Holt SL, Drew RH. Echinocandins: addressing outstanding questions surrounding treatment of invasive fungal infections. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68:1207–20.
23. Holzheimer RG, Dralle H. Paradigm change in 30 years peritonitis treatment: a review on source control. *Eur J Med Res*. 2001;6:161–8.
24. Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. *Eur J Med Res*. 2011;16:159–66.
25. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1739–46.
26. Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519–27.
27. Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jager W, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:880–4.
28. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Sollet JP, AmarCand Study Group. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med*. 2009;37:1612–8.
29. Mensa J, De la Camara R, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:507–21.
30. 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.
31. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020–9.
32. Mycamine (micafungin) package insert. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2008.
33. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg*. 1998;22:158–63.
34. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, Ostrander D, Warren L, Nguyen MH, et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2012;54:913–21.
35. Ota Y, Tatsuno K, Okugawa S, Yanagimoto S, Kitazawa T, Fukushima A, et al. Relationship between the initial dose of micafungin and its efficacy in patients with candidemia. *J Infect Chemother*. 2007;13:208–12.
36. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503–35.
37. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:883–93.
38. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:628–38.
39. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356:2472–82.
40. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg*. 1986;29:247–50.
41. Saner F, Gensicke J, Rath P, Fruhauf N, Gu Y, Paul A, et al. Safety profile of concomitant use of caspofungin and cyclosporine or tacrolimus in liver transplant patients. *Infection*. 2006;34:328–32.
42. Schneider CP, Seyboth C, Vilsmaier M, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, et al. Prognostic factors in critically ill patients suffering from secondary peritonitis: a retrospective, observational, survival time analysis. *World J Surg*. 2009;33:34–43.
43. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, Demartines N, Bille J, et al. Caspofungin for prevention of intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:903–8.
44. Solomkin JS. Evaluating evidence and grading recommendations: the SIS/IDSA guidelines for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010;11:269–74.
45. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133–64.
46. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl. 7:53–67.
47. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351:1391–402.
48. Weiler S, Seger C, Pfisterer H, Stienecke E, Stippler F, Welte R, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4053–7.
49. Zaragoza R, Llinares P, Maseda E, Ferrer R, Rodríguez A, the Épico Project Group. 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.
50. Zaragoza R, Luque P. Voriconazol en UCI: ¿Cuáles son sus indicaciones, ventajas, precauciones y contraindicaciones reales? *Med Intensiva*. 2006;4:S11–8.
51. Zaragoza R, Pemán J. Antifungal treatment options in the critically ill patient. *Rev Iberoam Micol*. 2012;29:108–13.
52. Zomp A, Bookstaver PB, Ahmed Y, Turner JE, King C. Micafungin therapy in a critically ill, morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2678–80.