

Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹¹ John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁶ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹² Luis Ostrosky-Zeichner,⁸ Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁰ y Jack D. Sobel³

¹University of Alabama en Birmingham, Birmingham; ²University of Michigan y Ann Arbor Veterans Administration Health Care System, Ann Arbor, y ³Wayne State University, Detroit, Michigan; ⁴University of Wisconsin, Madison; ⁵Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ⁶Harbor—University of California en Los Angeles Medical Center, Torrance; ⁷Medical College of Georgia, Augusta; ⁸University of Texas en Houston, Houston; ⁹Cooper Hospital, Camden, New Jersey; ¹⁰National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; ¹¹Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suiza; ¹²Nijmegen University Centre for Infectious Diseases, Nijmegen, Países Bajos; y ¹³Astra Zeneca Pharmaceuticals, Manchester, Reino Unido

The IDSA wishes to express its gratitude to Drs. Luis Ostrosky-Ziechner and Victor Herrera for their careful review of this translation.

Las guías para el manejo de pacientes con candidiasis invasiva y candidiasis mucosa fueron elaboradas por un panel de expertos de la Infectious Diseases Society of America (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos). Estas guías actualizadas sustituyen las guías anteriores, publicadas en la edición del 15 de enero de 2004 de *Clinical Infectious Diseases*, y están diseñadas para ser usadas por profesionales de atención médica que atiendan pacientes que padezcan o que corran riesgo de contraer estas infecciones. Desde 2004 se han puesto a disposición varios agentes antifúngicos nuevos, y se han publicado varios estudios nuevos relacionados con el tratamiento de la candidemia, de otras formas de candidiasis invasiva y de enfermedad de la mucosa, incluidas las candidiasis orofaríngea y esofágica. También existen estudios recientes sobre la prevención de la candidiasis invasiva en recién nacidos y adultos en alto riesgo y en el tratamiento empírico de supuesta candidiasis invasiva en adultos. Esta información nueva se incorpora a este documento revisado.

RESUMEN EJECUTIVO

Se han dado varios cambios importantes en el manejo de la candidiasis desde la última publicación de estas guías, en enero de 2004. La mayoría de estos cambios está relacionada con el uso adecuado de las equino-

candinas y los azoles de amplio espectro en el manejo de la candidemia, otras formas de candidiasis invasiva y candidiasis de la mucosa. Para algunas de las formas menos comunes de candidiasis invasiva (p. ej., candidiasis diseminada crónica, osteomielitis y enfermedades del SNC), hay pocos datos de tratamientos nuevos desde 2004, con experiencia exclusivamente anecdótica, informes de casos o pequeñas series que ofrecen cierta evidencia para respaldar nuevos enfoques terapéuticos. Cada sección de las Guías comienza con una pregunta clínica específica, seguida de recomendaciones numeradas y un resumen de la evidencia más relevante que respalda las recomendaciones. Los cambios y/o adiciones más relevantes de las recomendaciones existentes se describen a continuación, en el Resumen ejecutivo. Los demás temas se comentan más detalladamente en el cuerpo principal de las Guías.

Recibido el 21 de noviembre de 2008; aceptado el 24 de noviembre de 2008; publicado en formato electrónico el 29 de enero de 2009.

Estas guías fueron desarrolladas y publicadas en nombre de la Infectious Diseases Society of America (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos).

Reimpresiones o correspondencia: Dr. Peter G. Pappas, Depto. de Medicina, Div. de Enfermedades Infecciosas, University of Alabama en Birmingham, 1900 University Blvd, TH 229, Birmingham, Alabama 35294-0006 (pappas@uab.edu).

Clinical Infectious Diseases 2009;48:T1–T35

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2009/4805-000X\$15.00

DOI: 10.1086/598961

Candidemia en pacientes no neutropénicos

- Se recomienda el fluconazol (dosis de carga de 800 mg [12 mg/kg], luego 400 mg [6 mg/kg] diarios) o una equinocandina (casposfungina: dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg diarios; micafungina: 100 mg diarios; anidulafungina: se recomienda una dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg diarios) como terapia inicial para la mayoría de los pacientes adultos (A-I). El panel de expertos favorece una equinocandina en el caso de pacientes con enfermedad moderadamente grave a grave, o en el caso de pacientes con exposición reciente a azoles (A-III). El fluconazol se recomienda para pacientes con enfermedad menos crítica y que no hayan estado recientemente expuestos a azoles (A-III). Se recomienda el mismo enfoque terapéutico en niños, prestando atención a las diferencias en los regímenes de dosis.
- Se recomienda una transición de una equinocandina al fluconazol en pacientes con cepas aisladas que probablemente sean susceptibles al fluconazol (p. ej., *Candida albicans*) y que estén clínicamente estables (A-II).
- Para infecciones ocasionadas por *Candida glabrata*, es preferible usar una equinocandina (B-III). No se recomienda la transición a terapia de fluconazol o voriconazol si no se tiene una confirmación de susceptibilidad de la cepa aislada (B-III). En pacientes que hayan recibido fluconazol o voriconazol inicialmente, que hayan mostrado una mejoría clínica y cuyos resultados de cultivos de seguimiento sean negativos, es razonable continuar usando un azol hasta terminar la terapia (B-III).
- Para infecciones ocasionadas por *Candida parapsilosis*, se recomienda el tratamiento con fluconazol (B-III). En pacientes que hayan recibido una equinocandina inicialmente, que hayan mostrado una mejoría clínica y cuyos resultados de cultivos de seguimiento sean negativos, es razonable continuar usando una equinocandina (B-III).
- La anfotericina B deoxicolato (AmB-d) administrada a una dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg diarios, o una formulación de lípidos de AmB (LFAmB) administrada a una dosis de 3 a 5 mg/kg diarios son alternativas si existe una intolerancia o disponibilidad limitada de otros antifúngicos (A-I). Se recomienda una transición de la AmB-d o LFAmB al fluconazol en pacientes con cepas aisladas que probablemente sean susceptibles al fluconazol (p. ej., *C. albicans*) y que estén clínicamente estables (A-I).
- El voriconazol administrado a una dosis de 400 mg (6 mg/kg), dos veces por día, para 2 dosis, y luego 200 mg (3 mg/kg) dos veces por día de allí en adelante, es eficaz en el tratamiento de la candidemia (A-I), pero ofrece pocas ventajas respecto al fluconazol y se recomienda a modo de terapia oral en descenso en casos específicos de candidiasis provocada por *Candida krusei* o *C. glabrata* susceptible al voriconazol (B-III).

- La duración recomendada de la terapia para la candidemia sin complicaciones metastásicas evidentes es de 2 semanas después de la eliminación documentada de *Candida* del torrente sanguíneo y la resolución de síntomas atribuibles a la candidemia (A-III).
- Se recomienda enérgicamente la remoción del catéter intravenoso en pacientes no neutropénicos con candidemia (A-II).

Candidemia en pacientes neutropénicos

- Se recomienda una dosis de equinocandina (casposfungina: dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg diarios; micafungina: 100 mg diarios [A-II]; anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg diarios [A-III]) o LFAmB (3 a 5 mg/kg diarios [A-II]) para la mayoría de los pacientes.
- En el caso de pacientes con enfermedad menos crítica y que no hayan estado recientemente expuestos a azoles, el fluconazol (dosis de carga de 800 mg [12 mg/kg] y luego 400 mg [6 mg/kg] diarios) es una alternativa razonable (B-III). Se puede usar voriconazol en situaciones en las que se desee cobertura adicional contra hongos filamentosos (B-III).
- Para infecciones ocasionadas por *C. glabrata*, es preferible usar una equinocandina (B-III). La LFAmB es una alternativa eficaz pero menos atractiva (B-III). En pacientes que ya hayan recibido voriconazol o fluconazol, que hayan mostrado una mejoría clínica y cuyos resultados de cultivos de seguimiento sean negativos, es razonable continuar usando el azol hasta terminar la terapia (B-III).
- En el caso de infecciones provocadas por *C. parapsilosis*, se prefieren fluconazol o LFAmB como terapia inicial (B-III). Si el paciente estuviera recibiendo una equinocandina, está clínicamente estable y los resultados de sus cultivos de seguimiento son negativos, es razonable continuar con la equinocandina hasta terminar la terapia. Para infecciones ocasionadas por *C. krusei*, se recomienda usar una equinocandina, LFAmB o voriconazol (B-III).
- La duración recomendada de la terapia para la candidemia sin fungemia persistente ni complicaciones metastásicas es de 2 semanas luego de la eliminación documentada de *Candida* del torrente sanguíneo, la resolución de síntomas atribuibles a la candidemia y la resolución de la neutropenia (A-III).
- Debe tenerse en cuenta la remoción del catéter intravenoso (B-III).

Tratamiento empírico para candidiasis invasiva sospechada en pacientes no neutropénicos

- La terapia empírica para candidiasis sospechada en pacientes no neutropénicos es similar a la de la candidiasis comprobada. Se recomienda el fluconazol (dosis de carga de 800 mg [12 mg/kg], y luego 400 mg [6 mg/kg] diarios), casposfungina (dosis de carga de 70 mg, y luego 50 mg diarios), anidulafungina (dosis de carga de 200 mg, y luego 100 mg diarios)

o micafungina (100 mg diarios) como terapia inicial (B-III). Se prefiere una equinocandina en el caso de pacientes que hayan estado recientemente expuestos a un azol, cuya enfermedad sea moderadamente grave o grave o que corran alto riesgo de infección a causa de *C. glabrata* o *C. krusei* (B-III).

- La AmB-d (0,5 a 1,0 mg/kg diarios) o LFAmB (3 a 5 mg/kg diarios) son alternativas si hubiera intolerancia a otros antifúngicos o disponibilidad limitada de otros antifúngicos (B-III).
- La terapia empírica antifúngica debe ser tenida en cuenta en enfermos críticos con factores de riesgo de candidiasis invasiva y ninguna otra causa conocida de fiebre, y debe basarse en la evaluación clínica de factores de riesgo, marcadores serológicos de candidiasis invasiva y/o datos de cultivos de sitios no estériles (B-III).

Tratamiento empírico para candidiasis invasiva sospechada en pacientes neutropénicos

- Se recomiendan LFAmB (3 a 5 mg/kg diarios), caspofungina (dosis de carga de 70 mg, y luego 50 mg diarios) (A-I), o voriconazol (6 mg/kg administrados por vía intravenosa, dos veces al día, para 2 dosis, y luego 3 mg/kg dos veces al día) (B-I).
- El fluconazol (dosis de carga de 800 mg [12 mg/kg], y luego 400 mg [6 mg/kg] diarios) y el itraconazol (200 mg [3 mg/kg] dos veces por día) son agentes alternativos (B-I).
- La AmB-d es una alternativa efectiva, pero hay un riesgo mayor de toxicidad con esta formulación que con la LFAmB (A-I).
- Los azoles no deben usarse para terapia empírica en pacientes que hayan recibido un azol para profilaxis (B-II).

Tratamiento para candidiasis neonatal

- Se recomienda la AmB-d (1 mg/kg diario) para recién nacidos con candidiasis diseminada (A-II). Si se descartara que estuvieran afectadas las vías urinarias, se puede usar LFAmB (3 a 5 mg/kg diarios) (B-II). El fluconazol (12 mg/kg diarios) es una alternativa razonable (B-II). La duración recomendada de la terapia es de 3 semanas (B-II).
- Se recomienda hacer una punción lumbar y un examen de retina con pupila dilatada, preferentemente realizado por un oftalmólogo, a recién nacidos con fluidos corporales estériles y/o cultivos de orina positivos para especies de *Candida* (B-III). Deberán realizarse pruebas de imagenología de las vías genitourinarias, el hígado y el bazo si los resultados de los cultivos de fluidos corporales estériles continuaran siendo positivos (B-III).
- Las equinocandinas deben usarse con precaución, y suelen limitarse a situaciones en las que la resistencia o la toxicidad excluyen el uso de fluconazol o AmB-d (B-III).
- Se recomienda enérgicamente la remoción del catéter intravascular (A-II).

- En unidades neonatales con altos índices de candidiasis invasiva, puede que se tenga en cuenta la profilaxis con fluconazol en recién nacidos con peso inferior a 1000 g al nacer (A-I). También debe prestarse atención a la resistencia a fármacos antifúngicos, a la toxicidad relacionada con el fármaco y a los resultados de neurodesarrollo (A-III).

Profilaxis antifúngica para receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI), pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia y receptores de trasplantes de células madre con riesgo de contraer candidiasis

- Para receptores de trasplantes de órganos sólidos, se recomienda fluconazol (200 a 400 mg [3 a 6 mg/kg] diarios) o AmB liposómica (L-AmB) (1 a 2 mg/kg diarios durante 7 a 14 días) como profilaxis antifúngica posoperatoria en caso de receptores de trasplante de hígado (A-I), páncreas (B-II) e intestino delgado (B-III) con alto riesgo de contraer candidiasis.
- Para pacientes hospitalizados en la UCI, se recomienda fluconazol (400 mg [6 mg/kg] diarios) en el caso de pacientes de alto riesgo, en unidades de adultos que tengan una alta incidencia de candidiasis invasiva (B-I).
- Para pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, se recomienda fluconazol (400 mg [6 mg/kg] diarios) (A-I), posaconazol (200 mg 3 veces por día) (A-I) o caspofungina (50 mg diarios) (B-II) durante la quimioterapia de inducción, mientras dure la neutropenia. El itraconazol oral (200 mg dos veces por día) es una alternativa eficaz (A-I), pero ofrece pocas ventajas respecto a otros agentes y no se tolera tan bien.
- Para receptores de trasplantes de células madre con neutropenia, se recomiendan fluconazol (400 mg [6 mg/kg] diarios), posaconazol (200 mg 3 veces por día) o micafungina (50 mg diarios) durante el período de riesgo de neutropenia (A-I).

INTRODUCCIÓN

Las especies de *Candida* son la causa más común de infecciones fúngicas invasivas en seres humanos, provocando infecciones que van desde trastornos mucocutáneos que no hacen peligrar la vida hasta enfermedades invasivas que pueden afectar a cualquier órgano. La candidiasis invasiva es, mayormente, una enfermedad de progreso médico, que refleja los enormes adelantos de la tecnología de atención médica ocurridos en las últimas décadas [1]–5. Los factores de riesgo implicados con más frecuencia incluyen el uso de agentes antibacteriales de amplio espectro, el uso de catéteres venosos centrales, la recepción de alimentación parenteral, la recepción de terapia de sustitución renal por parte de pacientes en UCI, neutropenia, el uso de dispositivos ortopédicos implantables y la recepción de agentes inmunosupresores (incluidos glucocorticosteroides, agentes quimioterapéuticos e inmunomoduladores) [2–7]. La

candidemia es la cuarta causa más común de infecciones nosocomiales en el torrente sanguíneo en los Estados Unidos y en gran parte del mundo desarrollado [5, 8–10]. La candidiasis invasiva tiene un impacto relevante sobre los resultados de los pacientes, y se ha calculado que la mortalidad atribuible a la candidiasis invasiva representa un porcentaje tan alto como un 47% [11], aunque muchas autoridades calculan que la mortalidad atribuible es de 15% a 25% para adultos y de 10% a 15% para recién nacidos y niños [12, 13]. El costo adicional calculado de cada episodio de candidiasis invasiva en adultos hospitalizados es de alrededor de USD 40.000 [1], 13.

El panel de expertos se ocupó de las siguientes preguntas clínicas:

- I. ¿Cuál es el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos?
- II. ¿Cuál es el tratamiento de la candidemia en pacientes neutropénicos?
- III. ¿Cuál es el tratamiento empírico para supuesta candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos?
- IV. ¿Cuál es el tratamiento empírico para supuesta candidiasis invasiva en pacientes neutropénicos?
- V. ¿Cuál es el tratamiento para infecciones de las vías urinarias provocadas por especies de *Candida*?
- VI. ¿Cuál es el tratamiento para la candidiasis vulvovaginal?
- VII. ¿Cuál es el tratamiento para la candidiasis diseminada crónica?
- VIII. ¿Cuál es el tratamiento para las infecciones osteoarticulares provocadas por especies de *Candida*?
- IX. ¿Cuál es el tratamiento para la candidiasis del SNC en adultos?
- X. ¿Cuál es el tratamiento para la endoftalmitis por *Candida*?
- XI. ¿Cuál es el tratamiento para infecciones del sistema cardiovascular provocadas por especies de *Candida*?
- XII. ¿Cuál es el tratamiento para la candidiasis neonatal?
- XIII. ¿Cuál es la importancia de las especies de *Candida* aisladas a partir de secreciones respiratorias?
- XIV. ¿Cuál es el tratamiento para la candidiasis mucocutánea no genital?
- XV. ¿Debe utilizarse profilaxis antifúngica en receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes en UCI, pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia y receptores de trasplantes de células madre en riesgo de contraer candidiasis?

GUÍAS DE PRÁCTICA

Las guías de práctica son afirmaciones desarrolladas sistemáticamente para ayudar a los profesionales médicos y a los pacientes a tomar decisiones sobre la atención médica adecuada en circunstancias clínicas específicas [14]. Entre los atributos de buenas guías se incluyen la validez, la confiabilidad, la capacidad de reproducción, la posibilidad de aplicación clínica,

la flexibilidad clínica, la claridad, el proceso multidisciplinario, la revisión de evidencia y la documentación [14].

METODOLOGÍA ACTUALIZADA

Integración del Panel

El Comité de Estándares y Guías de Práctica (SPGC, por sus siglas en inglés) de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) reunió a expertos en el manejo de pacientes con candidiasis. Las especialidades de los miembros del panel de expertos se enumeran al final del texto.

Revisión y Análisis de Bibliografía

Para la actualización de 2009, el panel de expertos completó la revisión y el análisis de datos publicados desde 2004. Se realizaron búsquedas computarizadas de bibliografía en inglés utilizando PubMed.

Generalidades del Proceso

Para evaluar la evidencia referida al manejo de la candidiasis, el panel de expertos siguió un proceso utilizado en el desarrollo de otras guías de la IDSA. El proceso incluyó una ponderación sistemática de la calidad de la evidencia y del grado de recomendación (tabla 1) [15].

Desarrollo Consensual Basado en Evidencias

El panel de expertos se reunió en persona en una ocasión, y 11 veces por teleconferencia, para discutir los temas a cubrir, para realizar tareas por escrito y para deliberar acerca de las recomendaciones. Todos los miembros del panel de expertos participaron en la preparación y revisión del borrador de las guías. Se obtuvieron revisiones de colegas ajenos al panel. Previo a su difusión, las guías fueron revisadas y aprobadas por el SPGC de la IDSA y por la Junta directiva de la IDSA. En la tabla 2 se incluye un resumen de las recomendaciones.

Guías y Conflictos de Interés

Todos los miembros del panel de expertos cumplieron con la norma de la IDSA sobre conflictos de interés, que requiere la divulgación de todo interés, ya sea económico o de otro tipo, que pudiera interpretarse como un conflicto real, potencial o aparente. Los miembros del panel de expertos recibieron la declaración de divulgación de conflicto de intereses de la IDSA, y se les solicitó que identificaran vínculos con empresas que desarrollan productos que pudieran resultar afectados por la promulgación de las guías. Se solicitó información sobre empleo, consultoría, posesión de acciones, honorarios, financiación de investigación, testimonio de expertos e integración de comités asesores de las empresas. El panel de expertos tomó decisiones basándose en cada uno de los casos respecto a si debería limitarse el rol de una persona como resultado de un

Tabla 1. Sistema de calificación de la Infectious Diseases Society of America (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos) y del US Public Health Service (Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos) para calificar recomendaciones en guías clínicas.

Categoría, calificación	Definición
Fuerza de la recomendación	
A	Buena evidencia para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
B	Evidencia moderada para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
C	Poca evidencia para sostener una recomendación
Calidad de la evidencia	
I	Evidencia de 1 o más ensayos controlados debidamente aleatorizados
II	Evidencia de 1 o más ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, de estudios analíticos con cohorte o controlados por caso (preferentemente de más de 1 centro), de series múltiples reiteradas o de resultados dramáticos de experimentos no controlados
III	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

NOTA. Adaptado de Canadian Task Force on the Periodic Health Examination [15].

conflicto. Los conflictos de interés potenciales se enumeran en la sección de Agradecimientos.

Fechas de Revisiones

Con intervalos de un año, el presidente del panel de expertos, el asesor de enlace del SPGC y el presidente del SPGC determinarán la necesidad de revisión de las guías, sobre la base de un examen de la bibliografía actual. Si fuera necesario, se volverá a convocar a todo el panel de expertos para discutir los cambios potenciales. Cuando sea adecuado, el panel de expertos recomendará un repaso de las guías al SPGC y a la Junta de la IDSA para su revisión y aprobación.

REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Consideraciones Farmacológicas de la Terapia para la Candidiasis

Los agentes antifúngicos sistémicos que han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la candidiasis comprenden 4 categorías principales: los polienos (AmB-d, L-AmB, complejo lipídico de AmB [ABLCL] y dispersión coloidal de AmB [ABCD]), los triazoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), las equinocandinas (casposfungina, anidulafungina y micafungina) y la flucitosina. Los médicos deben familiarizarse con las estrategias a fin de optimizar la eficacia a través de la comprensión de las propiedades farmacocinéticas relevantes.

Anfotericina B (AmB)

La mayoría de la experiencia con AmB es con la preparación de deoxicolato (AmB-d). Se han desarrollado y aprobado tres LFAmB para uso en seres humanos: ABLCL, ABCD y L-AmB. Estos agentes poseen el mismo espectro de actividad que la AmB-d. Las 3 LFAmB tienen distintas propiedades farmacol-

ógicas e índices de eventos adversos relacionados con el tratamiento, y no deben intercambiarse sin una consideración detenida. En este documento, una referencia a la AmB, sin una dosis específica u otra forma de discusión, debe tomarse como referencia al uso general de cualquiera de las preparaciones de AmB. Para la mayoría de las formas de candidiasis invasiva, la dosis intravenosa típica de AmB-d es de 0,5 a 0,7 mg/kg diarios, pero deben considerarse dosis tan altas como de 1 mg/kg diarios en casos de infecciones invasivas de *Candida* provocadas por especies menos susceptibles, como *C. glabrata* y *C. krusei*. La dosis típica de LFAmB es de 3 a 5 mg/kg diarios cuando se usa en casos de candidiasis invasiva [16, 17]. La nefrotoxicidad es el efecto adverso grave más común asociado con la terapia con AmB-d, resultando en insuficiencia renal aguda en hasta el 50% de los receptores [18]. Las LFAmB son bastante más costosas que las AmB-d, pero causan mucha menos nefrotoxicidad [19–21]. Estos agentes conservan las toxicidades relacionadas con la infusión que se asocian con la AmB-d. Entre estos agentes, un estudio comparativo sugiere que la L-AmB es la que ofrecería mayor protección renal [21]. El impacto de la farmacocinética y de las diferencias de toxicidad de la LFAmB no se han examinado formalmente en ensayos clínicos. No tenemos conocimiento de ninguna forma de candidiasis para la que la LFAmB sea mejor que la AmB-d, ni conocemos ninguna situación en la que estos agentes pudieran estar contraindicados, excepto en la candidiasis de las vías urinarias, en la cual la protección de los riñones ofrecida por las propiedades farmacológicas de estas formulaciones tienen el potencial teórico de disminuir la entrega de AmB [22]. Los estudios en modelos de animales sugieren una ventaja farmacocinética y terapéutica de L-AmB en el SNC [23]. Los datos que demuestran que la nefrotoxicidad inducida por AmB-d está asociada con un aumento de 6,6 veces en la mortalidad han llevado a muchos

Tabla 2. Resumen de recomendaciones para el tratamiento de la candidiasis.

Condición o grupo de tratamiento	Terapia		
	Primaria	Alternativa	Comentarios
Candidemia en adultos no neutropénicos	Fluconazol, dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) y luego 400 mg (6 mg/kg) diarios o una equinocandina ^a (A-I). Para recomendaciones específicas según la especie, véase el texto.	LFAmB 3 a 5 mg/kg diarios, o AmB-d 0,5 a 1 mg/kg diarios, o voriconazol 400 mg (6 mg/kg) bid por 2 dosis y luego 200 mg (3 mg/kg) bid (A-I)	Elija una equinocandina para enfermedad moderadamente grave a grave y para pacientes con exposición reciente a azoles. La transición al fluconazol luego de una equinocandina inicial es adecuada en muchos casos. Retire todos los catéteres intravasculares, si fuera posible. Trate durante 14 días luego del primer resultado negativo del cultivo en sangre y de la resolución de signos y síntomas asociados con candidemia. Se recomienda un examen oftalmológico para todos los pacientes.
Pacientes neutropénicos	Una equinocandina ^a o LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios (A-II). Para recomendaciones específicas según la especie, véase el texto.	Fluconazol, dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) y luego 400 mg (6 mg/kg) diarios, o voriconazol, 400 mg (6 mg/kg) bid por 2 dosis y luego 200 mg (3 mg/kg) bid (B-III)	Una equinocandina o LFAmB es lo preferible para la mayoría de los pacientes. Se recomienda el fluconazol para pacientes sin exposición reciente a azoles y que no sean enfermos críticos. El voriconazol se recomienda cuando se desea cobertura adicional contra hongos filamentosos. Si bien es motivo de controversia, se aconseja la remoción del catéter intravascular.
Candidiasis sospechada tratada con terapia antifúngica empírica			
Pacientes no neutropénicos	Tratar tal como se indicó para casos de candidemia. Son preferibles una equinocandina o fluconazol (B-III).	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, o AmB-d, 0,5 a 1 mg/kg diarios (B-III)	Para pacientes con enfermedad moderadamente grave a grave y/o recientemente expuestos a azoles, se prefiere una equinocandina. La selección de los pacientes adecuados debe basarse en factores de riesgo clínico, pruebas serológicas y datos de cultivos. La duración de la terapia es incierta, pero debe suspenderse si los cultivos y/o las pruebas de serodiagnóstico arrojasen resultados negativos.
Pacientes neutropénicos	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, caspofungina, dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg diarios (A-I), o voriconazol, 400 mg (6 mg/kg) bid por 2 dosis y luego 200 mg (3 mg/kg) bid (B-I).	Fluconazol, dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) y luego 400 mg (6 mg/kg) diarios, o itroconazol, 200 mg (3 mg/kg) bid (B-I)	En la mayoría de los pacientes neutropénicos, es adecuado iniciar la terapia antifúngica empírica luego de 4 días de fiebre persistente pese a los antibióticos. Las pruebas serodiagnósticas y una tomografía computarizada podrían resultar útiles. No use un azol en pacientes con profilaxis previa con azoles.
Infección de las vías urinarias			
Cistitis asintomática	No suele indicarse terapia, salvo que los pacientes corran un alto riesgo (p. ej. recién nacidos y adultos neutropénicos) o que vayan a someterse a procedimientos urológicos (A-III)	...	Se recomienda eliminar los factores de predisposición. En pacientes de alto riesgo, tratar como en casos de candidiasis diseminada. Para pacientes que vayan a someterse a procedimientos urológicos, fluconazol, 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios o AmB-d, 0,3 a 0,6 mg/kg diarios, durante varios días antes y después del procedimiento.
Cistitis sintomática	Fluconazol, 200 mg (3 mg/kg) diarios durante 2 semanas (A-III)	AmB-d, 0,3 a 0,6 mg/kg de 1 a 7 días, o flucitosina, 25 mg/kg qid de 7 a 10 días (B-III)	La terapia alternativa, tal como se menciona, se recomienda para pacientes con organismos resistentes al fluconazol. La irrigación de la vejiga con AmB-d se recomienda sólo para pacientes con organismos resistentes al fluconazol (p.ej. <i>Candida krusei</i> y <i>Candida glabrata</i>).
Pielonefritis	Fluconazol, 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios durante 2 semanas (B-III)	AmB-d, 0,5 a 0,7 mg/kg diarios, con o sin 5-FC, 25 mg/kg qid, o 5-FC solo, durante 2 semanas (B-III)	En casos de pacientes con pielonefritis y candidiasis diseminada sospechada, tratar como un caso de candidemia.

Table 2. (Continuación)

Condición o grupo de tratamiento	Terapia		
	Primaria	Alternativa	Comentarios
Bolas fúngicas urinarias	Se recomienda enérgicamente la extirpación quirúrgica (B-III); fluconazol, 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios, o AmB-d, 0,5 a 0,7 mg/kg diarios, con o sin 5-FC, 25 mg/kg qid (B-III)	...	La irrigación local con AmB-d podría ser un accesorio útil para la terapia antifúngica sistémica.
Candidiasis vulvovaginal	Agentes tópicos o fluconazol, en dosis única de 150 mg, para vaginitis sin complicaciones (A-I)	...	La candidiasis vulvovaginal recurrente se maneja con 150 mg de fluconazol semanales, durante 6 meses, luego del control inicial del episodio recurrente. Para candidiasis vulvovaginal complicada, véase la sección VI.
Candidiasis diseminada crónica	Fluconazol, 400 mg (6 mg/kg) diarios, para pacientes estables (A-III); LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, o AmB-d, 0,5 a 0,7 mg/kg diarios, para pacientes gravemente enfermos (A-III); una vez que el paciente esté estable, cambiar a fluconazol (B-III)	Una equinocandina ^a durante varias semanas, seguida de fluconazol (B-III)	En pacientes estables, se favorece la transición de LFAmB o AmB-d a fluconazol luego de varias semanas. La terapia durará hasta que se hayan curado las lesiones (esto suele tardar meses) y deberá continuarse durante períodos de inmunosupresión (p. ej. quimioterapia y trasplantes).
Infección osteoarticular por <i>Candida</i>			
Osteomielitis	Fluconazol, 400 mg (6 mg/kg) diarios de 6 a 12 meses, o LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios durante varias semanas, y luego fluconazol durante 6 a 12 meses (B-III)	Una equinocandina ^a o AmB-d, 0,5 a 1 mg/kg diarios, durante varias semanas, y luego fluconazol durante 6 a 12 meses (B-III)	La duración de la terapia suele ser prolongada (de 6 a 12 meses). Con frecuencia se requiere un desbridamiento quirúrgico.
Artritis séptica	Fluconazol, 400 mg (6 mg/kg) diarios durante al menos 6 semanas, o LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios durante varias semanas, y luego fluconazol hasta el final del tratamiento (B-III)	Una equinocandina ^a o AmB-d, 0,5 a 1 mg/kg diarios, durante varias semanas, y luego fluconazol hasta el final del tratamiento (B-III)	La duración de la terapia suele ser de al menos 6 semanas, pero hay pocos datos disponibles. Se recomienda el desbridamiento quirúrgico en todos los casos. Para articulaciones ortopédicas infectadas, se recomienda la remoción en la mayoría de los casos
Candidiasis del SNC	LFAmB, 3 a 5 mg/kg con o sin 5-FC 25 mg/kg qid durante varias semanas, seguida de fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios (B-III)	Fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios para pacientes que no toleren la LFAmB	Tratar hasta que hayan desaparecido todos los signos y síntomas, anomalías del líquido cefalorraquídeo y anomalías radiológicas. Se recomienda la remoción de los dispositivos intraventriculares.
Endoftalmitis por <i>Candida</i>	AmB-d, 0,7 a 1 mg/kg con 5-FC, 25 mg/kg qid (A-III), o fluconazol, 6 a 12 mg/kg diarios (B-III); intervención quirúrgica para pacientes con endoftalmitis grave o vitritis (B-III)	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, voriconazol, 6 mg/kg c/12 h por 2 dosis, y luego 3 a 4 mg/kg c/12 h, o una equinocandina ^a (B-III)	Se recomienda la terapia alternativa para pacientes con intolerancia o en quienes haya fracasado la terapia con AmB y 5-FC La duración de la terapia es de al menos 4 a 6 semanas, según se determine mediante exámenes reiterados para verificar la cura. Deberá realizarse una aspiración vítrea de diagnóstico si se desconociera la etiología.
Infección por <i>Candida</i> del sistema cardiovascular			
Endocarditis	LFAmB, 3 a 5 mg/kg con o sin 5-FC 25 mg/kg qid; o AmB-d, 0,6 a 1 mg/kg diarios con o sin 5-FC, 25 mg/kg qid; o una equinocandina ^b (B-III)	Terapia en descenso a fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios para organismos susceptibles en pacientes estables con resultados negativos de cultivos de sangre (B-III)	Se recomienda enérgicamente el reemplazo de válvulas. Para quienes no puedan someterse a la remoción quirúrgica de válvulas, se recomienda la inhibición crónica con fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios. Se recomienda terapia inhibidora de por vida para la endocarditis de válvulas prostéticas si no pudiera sustituirse la válvula.
Pericarditis o miocarditis	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, o fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios, o una equinocandina ^b (B-III)	Luego de una terapia estable y en descenso a fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios (B-III)	La terapia suele prolongarse por varios meses, pero hay pocos datos disponibles. Se recomienda una ventana pericárdica o una pericardiectomía.

Table 2. (Continuación)

Condición o grupo de tratamiento	Terapia		
	Primaria	Alternativa	Comentarios
Tromboflebitis purulenta	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, o fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios, o una equinocandina ^b (B-III)	Luego de una terapia estable y en descenso a fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios (B-III)	De ser posible, se recomienda una incisión quirúrgica y drenaje o resección de la vena. Tratar durante al menos 2 semanas una vez desaparecida la candidemia.
Marcapasos, ICD o VAD infectado	LFAmB, 3 a 5 mg/kg con o sin 5-FC, 25 mg/kg qid; o AmB-d, 0,6 a 1 mg/kg diarios con o sin 5-FC, 25 mg/kg qid; o una equinocandina ^b (B-III)	Terapia en descenso a fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios para organismos susceptibles en pacientes estables con resultados negativos de cultivos de sangre (B-III)	Se recomienda enérgicamente la remoción de marcapasos e ICD. Tratar de 4 a 6 semanas luego de la remoción del dispositivo. En el caso de un VAD que no pueda removerse, se recomienda una terapia inhibidora crónica con fluconazol.
Candidiasis neonatal	AmB-d, 1 mg/kg diario (A-II), o fluconazol, 12 mg/kg diarios (B-II) durante 3 semanas	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios (B-III)	Se debería realizar una punción lumbar y un examen de retina con pupila dilatada a todos los recién nacidos con candidiasis invasiva sospechada. Se recomienda enérgicamente la remoción del catéter intravascular. La duración de la terapia es de al menos 3 semanas. Sólo se usará LFAmB si no estuvieran afectados los riñones. Las equinocandinas deben usarse con cuidado cuando no puedan usarse otros agentes.
<i>Candida</i> aislada a partir de secreciones respiratorias	No se recomienda la terapia (A-III)	...	La infección de las vías respiratorias bajas por <i>Candida</i> es poco frecuente, y a fin de confirmar su diagnóstico es preciso tener evidencia histopatológica.
Candidiasis mucocutánea no genital			
Orofaringea	Comprimidos de clotrimazol, 10 mg 5 veces al día, suspensión o pastillas de nistatina qid (B-II), o fluconazol, 100 a 200 mg diarios (A-I)	Solución de itraconazol, 200 mg diarios o posaconazol, 400 mg qd (A-II), o voriconazol, 200 mg bid; o suspensión oral de AmB (B-II), equinocandina ^a IV o AmB-d, 0,3 mg/kg diarios (B-II)	Se recomienda el fluconazol para casos de enfermedad moderada a grave, y para la enfermedad leve, terapia tópica con clotrimazol o nistatina. Tratar la enfermedad sin complicaciones de 7 a 14 días. Para casos de enfermedad resistente al tratamiento, se recomienda itraconazol, voriconazol, posaconazol o suspensión de AmB.
Esofágica	Fluconazol, 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios (A-I); una equinocandina ^a o AmB-d, 0,3 a 0,7 mg/kg diarios (B-II)	Solución oral de itraconazol, 200 mg diarios; o posaconazol, 400 mg bid; o voriconazol, 200 mg bid (A-III)	Es preferible usar fluconazol oral. Para pacientes con intolerancia a un agente oral, es adecuado usar por vía intravenosa fluconazol, una equinocandina o AmB-d. Tratar de 14 a 21 días. Para pacientes con enfermedad resistente al tratamiento, se recomienda la terapia alternativa tal como se menciona o AmB-d o una equinocandina.

NOTA. AmB, anfotericina B; AmB-d, anfotericina B deoxicolato; bid, dos veces por día; ICD, desfibrilador cardíaco implantable; IV, intravenoso; LFAmB, formulación de lípidos de anfotericina B; qid, 4 veces al día; VAD, dispositivo de asistencia ventricular; 5-FC, flucitosina.

^a La dosificación de equinocandina en adultos es la siguiente: anidulafungina, dosis de carga de 200 mg y luego 100 mg/día; caspofungina, dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg/día; y micafungina, 100 mg/día.

^b Para pacientes con endocarditis y otras infecciones cardiovasculares, quizá sean adecuadas dosis diarias más altas de una equinocandina (p. ej. caspofungina, 50 a 150 mg/día, micafungina, 100 a 150 mg/día o anidulafungina, 100 a 200 mg/día).

médicos clínicos a usar LFAmB como terapia inicial en personas con alto riesgo de nefrotoxicidad [24].

Triazoles

El fluconazol, el itraconazol, el voriconazol y el posaconazol demuestran actividad similar contra la mayoría de las especies de *Candida* [25, 26]. Cada uno de los azoles tiene menos actividad contra *C. glabrata* y *C. krusei*. Todos los antifúngicos azoles inhiben las enzimas del citocromo P450 hasta cierto

grado. Por lo tanto, los médicos clínicos deben considerar detenidamente la influencia sobre el régimen de medicamentos de un paciente al agregar o suspender un azol. En ensayos clínicos grandes, el fluconazol demostró una eficacia comparable a la de la AmB-d para el tratamiento de la candidemia [27, 28], y también se considera terapia estándar para la candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal [29, 30]. El fluconazol se absorbe rápidamente, y su biodisponibilidad oral resulta en concentraciones equivalentes a alrededor del 90% de las logra-

das mediante administración intravenosa. La absorción no se ve afectada por el consumo de alimentos, el pH gástrico ni el estado de la enfermedad. Entre los triazoles, el fluconazol tiene la mayor penetración en el líquido cefalorraquídeo (CSF) y el cuerpo vítreo, alcanzando concentraciones de al menos 50% de aquellas en suero [31]; por este motivo, se usa en el tratamiento de infecciones por *Candida* del SNC e intraoculares. El fluconazol alcanza concentraciones en orina que son de 10 a 20 veces mayores que las concentraciones en suero. En pacientes con candidiasis invasiva, el fluconazol debe administrarse con una dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg), seguida de una dosis diaria de 400 mg (6 mg/kg); se necesita una dosis menor en pacientes con eliminación de creatinina de menos de 50 ml/min.

El itraconazol suele reservarse para pacientes con candidiasis de mucosas, en especial en aquellos en quienes fracasó el tratamiento con fluconazol [32]. Hay pocos estudios que examinan el uso de itraconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva. La absorción gastrointestinal difiere en el caso de las formulaciones en cápsula y en solución oral. Los antagonistas del receptor de histamina y los inhibidores de la bomba de protones dan como resultado una disminución de la absorción de la formulación en cápsulas, mientras que las bebidas ácidas, tales como los refrescos carbonatados y el jugo de arándanos, mejoran la absorción [33]. La administración de la formulación en cápsulas con las comidas aumenta la absorción, pero la solución oral se absorbe mejor con el estómago vacío [34]. Las formulaciones orales se dosifican, en adultos, a 200 mg 3 veces por día durante 3 días, y, de ahí en adelante, 200 mg una o dos veces por día.

El voriconazol es eficaz tanto para la candidiasis de mucosas como para la invasiva. Su uso clínico ha sido, principalmente, en terapias orales en descenso para pacientes con infección por *C. krusei* y *C. glabrata* resistente al fluconazol y susceptible al voriconazol. La penetración en el líquido cefalorraquídeo y el cuerpo vítreo es excelente [35, 36]. El voriconazol está disponible tanto en preparación oral como parenteral. La biodisponibilidad oral del voriconazol es superior al 90% y no se ve afectada por el pH gástrico, pero disminuye cuando el fármaco se administra con alimentos [37].

En adultos, el régimen de dosificación oral recomendado incluye una dosis de carga de 400 mg dos veces por día, seguido de 200 mg dos veces por día. El voriconazol intravenoso se vuelve más complejo, formando una molécula de ciclodextrina; luego de 2 dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 h, se recomienda una dosis de mantenimiento de 3 a 4 mg/kg cada 12 h. Debido al potencial de acumulación que tiene la ciclodextrina entre pacientes con disfunción renal importante, no se recomienda el voriconazol intravenoso para pacientes con una eliminación de creatinina de menos de 50 ml/min [38]. El voriconazol oral no requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal, pero

es el único triazol que requiere una reducción de dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Los polimorfismos comunes en el gen que codifica la enzima metabólica primaria del voriconazol resultan en una amplia variabilidad de niveles en suero [39, 40]. Las interacciones entre drogas son comunes con voriconazol, y deben ser tenidas en cuenta al iniciar y suspender el tratamiento con este compuesto.

El posaconazol no está indicado como terapia primaria para la candidiasis. Demuestra actividad in vitro contra especies de *Candida* similar a la del voriconazol, pero los estudios clínicos no son adecuados para hacer una recomendación basada en la evidencia para el tratamiento de la candidiasis, excepto la candidiasis orofaríngea. El posaconazol está disponible actualmente sólo como suspensión oral, con alta biodisponibilidad oral, en especial al administrarse con alimentos grasos [41], pero la absorción se satura a niveles de dosificación relativamente modestos. Por lo tanto, pese a una vida media de eliminación prolongada (más de 24 h), el fármaco debe administrarse varias veces al día (p. ej. 200 mg 4 veces al día o 400 mg dos veces al día). En forma similar a las cápsulas de itraconazol, la absorción de posaconazol es óptima en un entorno gástrico ácido.

Equinocandinas

La caspofungina, la anidulafungina y la micafungina sólo están disponibles como preparaciones parenterales [42–44]. Las CMI de las equinocandinas son bajas en un amplio espectro de especies de *Candida*, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei*. *C. parapsilosis* demuestra menos susceptibilidad in vitro a las equinocandinas que la mayoría de las demás especies de *Candida*, lo cual hace que nos preocupemos de que la *C. parapsilosis* responda menos a las equinocandinas. Sin embargo, en varios ensayos clínicos, esto no ha sido demostrado [45, 46]. Cada uno de estos agentes ha sido estudiado para el tratamiento de la candidiasis esofágica [47–50] y la candidiasis invasiva [51–54] en ensayos clínicos no comparativos y comparativos, y cada uno de ellos ha demostrado ser efectivo en estas situaciones clínicas. Todas las equinocandinas tienen pocos efectos adversos. Las propiedades farmacológicas en adultos también son muy similares, y cada una se administra una vez por día, en forma intravenosa [42–44]; la principal vía de eliminación es la degradación no enzimática. Ninguna equinocandina requiere un ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal o diálisis. Tanto la caspofungina como la micafungina pasan por una mínima metabolización hepática, pero ninguno de los fármacos es un sustrato importante para el citocromo P450. La caspofungina es la única equinocandina para la cual se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática moderada a grave.

Sobre la base de datos existentes, los regímenes de dosificación intravenosa para candidiasis invasiva con los 3 compuestos son los siguientes: caspofungina, dosis de carga de 70

Tabla 3. Patrones generales de susceptibilidad de las especies de *Candida*.

Especie	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Flucitosina	Anfotericina B	Candinas
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S a R ^a
<i>Candida glabrata</i>	S-DD a R	S-DD a R	S-DD a R	S-DD a R	S	S a I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD a R	S	S	I a R	S a I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S a R	S

NOTA. I, intermediamente susceptible; R, resistente; S, susceptible; S-DD: susceptible dependiente de la dosis.

^a La resistencia a las equinocandinas en las cepas aisladas de *C. parapsilosis* es poco frecuente.

y 50 mg diarios de ahí en adelante, anidulafungina, dosis de carga de 200 mg y 100 mg diarios de ahí en adelante, y micafungina, 100 mg diarios.

Flucitosina

La flucitosina demuestra una amplia actividad antifúngica contra la mayoría de las especies de *Candida*, con la excepción de *C. krusei*. El compuesto sólo está disponible como formulación oral. El fármaco tiene una vida media corta (2,4 a 4,8 h) y suele administrarse a una dosis de 25 mg/kg 4 veces al día en pacientes con función renal normal.

La flucitosina demuestra una excelente absorción luego de la administración oral (80%–90%), y la mayor parte del fármaco (más del 90%) se elimina inmodificado en la orina [55]. Por lo tanto, es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal [56].

Rara vez, la flucitosina se administra como un agente único, pero suele administrarse en combinación con AmB en pacientes con enfermedades invasivas, tales como endocarditis o meningitis por *Candida*. Ocasionalmente, se usa para el tratamiento de la candidiasis de las vías urinarias, debido a los organismos susceptibles.

Dosificación pediátrica

La farmacocinética de los agentes antifúngicos varía entre pacientes adultos y pediátricos, pero los datos sobre la dosificación de agentes antifúngicos en pacientes pediátricos son limitados. Las propiedades farmacológicas de los agentes antifúngicos en niños y bebés se han revisado detalladamente [57, 58]. La cinética de la AmB-d es similar en recién nacidos y en adultos [59]. Hay pocos datos que describan el uso de LFAMB en recién nacidos y en niños. Un estudio de ABLC de fase I/II (2 a 5 mg/kg por día) en el tratamiento de candidiasis hepatoesplénica en niños descubrió que el área bajo la curva y la concentración máxima del fármaco eran similares a las de los adultos [17]. Existen datos anecdóticos que informan sobre el uso exitoso de L-AmB en recién nacidos [60].

La eliminación de flucitosina es directamente proporcional a la tasa de filtración glomerular, y los neonatos con muy bajo

peso al nacer podrían acumular altas concentraciones en plasma debido a una mala función renal a causa de su inmadurez [61]. Por consiguiente, no se fomenta el uso de flucitosina sin un control atento de los niveles del fármaco en suero en este grupo de pacientes.

La farmacocinética del fluconazol varía mucho con la edad [62–64]. El fluconazol se elimina rápidamente en niños (vida media en plasma, 14 h aproximadamente). Para alcanzar una exposición comparable al fármaco, la dosis diaria de fluconazol debe duplicarse, de 6 a 12 mg/kg diarios, en niños de todas las edades y en recién nacidos [62]. En comparación con el volumen de distribución (0,7 l/kg) y la vida media (30 h) observados en adultos, los recién nacidos podrían tener un volumen más alto de distribución y una vida media más larga [63, 64]; se ha informado recientemente que el volumen de distribución en bebés pequeños y recién nacidos es de 1 l/kg y que la vida media es de 30 a 50 h [65]. Estos datos indican que la dosificación, una vez al día, de 12 mg/kg en recién nacidos prematuros y a término, proporcionará una exposición similar a la de los adultos que reciben 400 mg diarios. Si el nivel de creatinina del neonato es superior a 1,2 mg/dl durante más de 3 dosis consecutivas, el intervalo de dosificación para 12 mg/kg podría aumentarse a una vez cada 48 h, hasta que el nivel de creatinina en suero sea inferior a 1,2 mg/dl.

Cuando se administra a bebés y niños, la solución oral de itraconazol (5 mg/kg por día) ofrece concentraciones en plasma potencialmente terapéuticas [66]. Los niveles en niños de 6 meses a 2 años de edad son sustancialmente inferiores a los obtenidos en pacientes adultos; por consiguiente, los niños suelen necesitar una dosificación de dos veces por día. Un estudio reciente de la solución de itraconazol en niños infectados con VIH documentó su eficacia para tratar la candidiasis orofaríngea en pacientes pediátricos [67].

La cinética del voriconazol varía significativamente entre niños y adultos [68], demostrando una eliminación lineal en niños luego de dosis de 3 mg/kg y 4 mg/kg cada 12 h. Por lo tanto, los niños de hasta 12 años, aproximadamente, necesitan dosis más altas de voriconazol que los adultos para alcanzar concentraciones similares en suero. Una dosis de 7 mg/kg cada

12 h es lo que se recomienda actualmente para lograr exposiciones en plasma comparables a las de un adulto que recibe 4 mg/kg administrados cada 12 h.

Cada vez hay más experiencia con equinocandinas en niños y recién nacidos [45, 69–72]. Un estudio reciente de caspofungina en pacientes pediátricos demostró la importancia de la dosificación basada en el área de superficie corporal en vez del peso. Con el uso del enfoque basado en el peso para la dosificación pediátrica, 1 mg/kg dio como resultado concentraciones de caspofungina en plasma por debajo del valor óptimo, mientras que 50 mg/m² arrojaron concentraciones en plasma similares a las de los adultos que recibían una dosis de caspofungina estándar de 50 mg. La micafungina se ha estudiado en niños y en recién nacidos; los niños deben ser tratados con 2 a 4 mg/kg diarios, pero los recién nacidos posiblemente necesiten tanto como 10 a 12 mg/kg diarios para lograr concentraciones terapéuticas [73]. La anidulafungina se ha estudiado en niños entre 2 y 17 años de edad, y se debe dosificar a 1,5 mg/kg/día [72]. Los datos para cada una de las equinocandinas sugieren seguridad y eficacia dentro de la población pediátrica.

Consideraciones durante el embarazo

La AmB sistémica es el tratamiento de elección para la candidiasis invasiva en mujeres embarazadas [74]. La mayoría de los azoles, incluyendo el fluconazol, el itraconazol y el posaconazol, deben evitarse, en general, en mujeres embarazadas, debido a la posibilidad de defectos congénitos asociados con su uso (categoría C). Hay menos datos respecto a las equinocandinas, pero estas deben usarse con cuidado durante el embarazo (categoría C). La flucitosina y el voriconazol están contraindicados durante el embarazo debido a las anomalías fetales observadas en animales (categoría D) [74].

Monitoreo terapéutico de fármacos

El monitoreo terapéutico de fármacos para el itraconazol y el voriconazol puede resultar útil para pacientes que reciban tratamientos prolongados (p. ej. de 4 o más semanas de duración) para candidiasis profundamente arraigada o resistente al tratamiento. Las concentraciones en sangre varían mucho en pacientes que reciben itraconazol. Las concentraciones en suero son aproximadamente un 30% más altas cuando se usa la solución que cuando se usa la cápsula, pero existe una amplia variabilidad entre sujetos. Las concentraciones de itraconazol en suero deben determinarse sólo luego de haber alcanzado un estado constante, lo cual lleva alrededor de 2 semanas. Deben obtenerse los niveles en suero para asegurar una absorción adecuada, para controlar cambios en la dosificación del itraconazol o la adición de medicamentos interactuantes, y para evaluar el cumplimiento. Debido a su vida media larga, las concentraciones de itraconazol en suero varían poco en un

período de 24 h, y se puede extraer sangre en cualquier momento en relación a la administración del fármaco. Cuando se miden por cromatografía líquida de alta presión, se reportan tanto el itraconazol como su metabolito bioactivo hidroxil-itraconazol, y se debe tener en cuenta la suma de ellos al evaluar los niveles del fármaco.

Debido a la farmacocinética no lineal en adultos y a las diferencias genéticas en el metabolismo, existe una variabilidad en las concentraciones de voriconazol en suero tanto en el paciente mismo como entre pacientes. Se debe tener en cuenta el monitoreo terapéutico de fármacos en pacientes que reciben voriconazol, porque se ha observado toxicidad del fármaco en concentraciones en suero más altas, y una respuesta clínica reducida en concentraciones más bajas [39, 75].

Prueba de susceptibilidad antifúngica

Los esfuerzos intensivos para desarrollar métodos de prueba de susceptibilidad estandarizados, reproducibles y de relevancia clínica para hongos han resultado en el desarrollo de la metodología M27-A3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio) para la prueba de susceptibilidad de levaduras [76]. Los puntos de quiebre interpretativos motivados por los datos, determinados con el uso de este método, están disponibles para pruebas de susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol, al itraconazol, al voriconazol, a la flucitosina y a las equinocandinas [25, 76]. Si bien la susceptibilidad de *Candida* a los agentes antifúngicos actualmente disponibles suele ser predecible si se conoce la especie de la cepa aislada que causa la infección, las cepas aisladas individuales no necesariamente siguen este patrón general (tabla 3) [25, 76]. Por este motivo, cada vez se está usando más la prueba de susceptibilidad para guiar el manejo de la candidiasis, especialmente en situaciones en las que falla la respuesta a la terapia antifúngica inicial. La opinión de los expertos sugiere que los laboratorios realicen pruebas de susceptibilidad antifúngica de rutina contra el fluconazol en cepas aisladas de *C. glabrata* a partir de sangre y sitios estériles, y para otras especies de *Candida* que no hayan respondido a la terapia antifúngica o donde existan sospechas firmes de resistencia a los azoles. Actualmente, la resistencia antifúngica en *C. albicans* es poco frecuente, y las pruebas de rutina de susceptibilidad antifúngica contra esta especie no suelen recomendarse.

Técnicas de diagnóstico no basadas en cultivos

Hay varias técnicas de diagnóstico nuevas que ofrecen la promesa del diagnóstico precoz de candidiasis invasiva. Varios de estos ensayos se aprobaron como anexos al diagnóstico de candidiasis invasiva, pero su rol en la práctica clínica no está bien definido. Hay otros varios ensayos en desarrollo, pero aún no están aprobados (véase a continuación).

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA CANDIDIASIS

I. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE LA CANDIDEMIA EN PACIENTES NO NEUTROPÉNICOS?

Recomendaciones

1. Se recomienda el fluconazol (dosis de carga de 800 mg [12 mg/kg], luego 400 mg [6 mg/kg] diarios) o una equinocandina (caspofungina: dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg diarios; micafungina: 100 mg diarios; anidulafungina: dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg diarios) como terapia inicial para la mayoría de los pacientes adultos (A-I). El panel de expertos favorece una equinocandina en el caso de pacientes con enfermedad moderadamente grave a grave, o en el caso de pacientes con exposición reciente a azoles (A-III). El fluconazol se recomienda para pacientes con enfermedad menos crítica y que no hayan estado recientemente expuestos a azoles (A-III). Se recomienda el mismo enfoque terapéutico en el caso de los niños, prestando atención a las diferencias en los regímenes de dosis (B-III).

2. Se recomienda una transición de una equinocandina al fluconazol en pacientes con cepas aisladas que probablemente sean susceptibles al fluconazol (p. ej., *C. albicans*) y en pacientes que estén clínicamente estables (A-II).

3. Para infecciones ocasionadas por *C. glabrata*, es preferible usar una equinocandina (B-III). No se recomienda la transición a fluconazol o voriconazol si no se tiene una confirmación de susceptibilidad de la cepa aislada (B-III). En pacientes que recibieron fluconazol o voriconazol inicialmente, que hayan mostrado una mejoría clínica y cuyos resultados de cultivos de seguimiento sean negativos, es razonable continuar con un azol hasta terminar la terapia (B-III).

4. Para infecciones ocasionadas por *C. parapsilosis*, se recomienda el fluconazol (B-III). En pacientes que hayan recibido una equinocandina inicialmente, que hayan mostrado una mejoría clínica y cuyos resultados de cultivos de seguimiento sean negativos, es razonable continuar usando una equinocandina (B-III).

5. La AmB-d (0,5 a 1,0 mg/kg diarios) o LFAMB (3 a 5 mg/kg diarios) son alternativas si hubiera intolerancia o disponibilidad limitada de otros antifúngicos (A-I). Se recomienda una transición de la AmB-d o LFAMB a la terapia con fluconazol en pacientes con cepas aisladas que probablemente sean susceptibles al fluconazol (p. ej., *C. albicans*) y en pacientes que estén clínicamente estables (A-I).

6. El voriconazol (400 mg [6 mg/kg] dos veces por día, para 2 dosis, y luego 200 mg [3 mg/kg] dos veces por día) es eficaz en el tratamiento de la candidemia (A-I), pero ofrece pocas ventajas respecto al fluconazol y se recomienda a modo de

terapia oral en descenso en casos selectos de candidiasis provocada por *C. krusei* o *C. glabrata* susceptible al voriconazol (B-III).

7. La duración recomendada de la terapia para la candidemia sin complicaciones metastásicas evidentes es de 2 semanas luego de la eliminación documentada de especies de *Candida* del torrente sanguíneo y la resolución de síntomas atribuibles a la candidemia (A-III).

8. Se recomienda enérgicamente la remoción del catéter intravenoso en pacientes no neutropénicos con candidemia (A-II).

Resumen de evidencia

La selección de cualquier agente en particular para el tratamiento de la candidemia debería, en forma óptima, tomar en cuenta todo antecedente de exposición reciente a azoles, antecedentes de intolerancia a un agente antifúngico, la especie de *Candida* dominante y los datos de susceptibilidad actuales en una unidad o ubicación clínica determinada, la gravedad de la enfermedad, las comorbilidades relevantes y la evidencia de afección del SNC, las válvulas cardíacas y/o los órganos viscerales. El inicio precoz de una terapia antifúngica efectiva es fundamental para el tratamiento exitoso de la candidemia, tal como lo demuestran los datos recientes que sugieren índices de mortalidad más altos entre pacientes con candidemia cuya terapia se retrasó [77, 78].

El fluconazol sigue siendo la terapia estándar para pacientes identificados con candidemia, basándose en los abundantes datos obtenidos de ensayos clínicos bien diseñados [27, 28, 53, 79]. Hay poco lugar para el itraconazol en este entorno, dados el espectro antifúngico similar, la facilidad de administración, la farmacocinética superior y la mejor tolerancia del fluconazol. El fluconazol debe ser considerado terapia de primera línea para pacientes que tengan enfermedad leve a moderada (es decir, que estén estables desde el punto de vista hemodinámico), sin exposición previa a azoles y que no pertenezcan a un grupo en alto riesgo de contraer *C. glabrata* (infección, p. ej., en pacientes adultos mayores, pacientes oncológicos y pacientes diabéticos). Los pacientes con candidemia y sospechas de afecciones endocárdicas o del SNC concomitantes probablemente no deban recibir fluconazol como terapia inicial; en cambio, deben recibir un agente que sea fungicida, como por ej. AmB (para candidiasis endocárdica o del SNC) o una equinocandina (para candidiasis endocárdica). Sobre la base de datos de ensayos clínicos recientes [28, 51, 52, 54, 79], la terapia en descenso a fluconazol es razonable para pacientes con mejoría clínica luego de la terapia inicial con una equinocandina o con AmB y que estén infectados con un organismo probablemente susceptible al fluconazol (p. ej. *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *Candida tropicalis*).

Las equinocandinas demuestran una actividad fungicida importante contra todas las especies de *Candida*, y cada una ha

demostrado tener éxito en aproximadamente el 75% de los pacientes en ensayos clínicos de asignación aleatoria. Debido a su eficacia, su perfil de seguridad favorable y muy pocas interacciones con fármacos, se favorece a las equinocandinas como terapia inicial para pacientes con antecedentes recientes de exposición a un azol, enfermedad moderadamente grave a grave (es decir, inestables desde el punto de vista hemodinámico), alergia o intolerancia a azoles o AmB, o con alto riesgo de infectarse con *C. krusei* o *C. glabrata*. Una ronda breve de terapia con equinocandina intravenosa (de 3 a 5 días), seguida de una transición a fluconazol o voriconazol orales (para infección por *C. krusei*) es un enfoque razonable del tratamiento de la candidemia en el paciente estable, pero existen pocos datos clínicos que respalden esta estrategia de manejo. El panel de expertos favorece al fluconazol sobre las 3 equinocandinas disponibles para el tratamiento de la candidemia debida a *C. parapsilosis*, basándose en la disminución de la actividad in vitro de las equinocandinas contra *C. parapsilosis* [45, 46] y los informes de resistencia a las equinocandinas entre cepas selectas [80]. La mayoría de los expertos están de acuerdo en que las equinocandinas son lo suficientemente similares como para ser consideradas intercambiables.

Los datos de un estudio de asignación aleatoria reciente sugieren que una equinocandina podría ser superior al fluconazol como terapia primaria para la candidemia [53]. Si bien muchos expertos están de acuerdo en que una equinocandina es preferible como terapia inicial para pacientes con enfermedad moderadamente grave a grave debida a una candidiasis invasiva, pocos están de acuerdo en favorecer a una equinocandina en todos los episodios, y es razonable tener en cuenta los antecedentes de exposición reciente a azoles, la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de resistencia al fluconazol al elegir una terapia antifúngica inicial.

El voriconazol ha demostrado ser tan efectivo como la terapia de inducción con AmB de 4 a 7 días, seguida de fluconazol, para la candidemia y la candidiasis invasiva [79]. El voriconazol posee actividad contra la mayoría de las especies de *Candida*, incluida *C. krusei* [26, 81], pero la necesidad de administración más frecuente, la farmacocinética menos predecible, la mayor interacción con otros fármacos y la mala tolerancia al fármaco, en comparación con otros antifúngicos sistémicos, lo convierten en una opción menos atractiva para la terapia inicial. El voriconazol no ofrece actividad predecible contra *C. glabrata* resistente al fluconazol [26, 81]. No obstante, cubre un importante segmento de pacientes con cepas aisladas resistentes al fluconazol de *C. krusei*, *C. guilliermondii* o *C. glabrata* con susceptibilidad documentada al voriconazol y que están listos para la transición de una equinocandina o AmB a una terapia oral.

El posaconazol tiene excelente actividad in vitro contra la mayoría de las especies de *Candida*, pero hay pocos datos clí-

nicos que respalden su uso entre pacientes con candidemia. Basándose en los datos disponibles y la falta de una formulación intravenosa, es difícil visualizar un rol importante para el posaconazol en el tratamiento de la candidemia, excepto en pacientes determinados en quienes se justifique una transición a un azol de amplio espectro.

Se recomienda la AmB-d como terapia inicial cuando la terapia alternativa no está disponible o accesible, cuando existan antecedentes de intolerancia a las equinocandinas o a los azoles, cuando la infección sea resistente a otras terapias, cuando el organismo sea resistente a otros agentes, o cuando existan sospechas de infección debido a levaduras que no sean *Candida*, tales como *Cryptococcus neoformans*. La L-AmB en dosis de 3 mg/kg diarios ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de la candidemia, basándose en un ensayo clínico prospectivo reciente [52]. De manera similar, la ABLC administrada a 3 mg/kg/día se ha usado con éxito para el tratamiento de la candidemia (E. J. Anaissie, datos no publicados). Las infecciones por *Candida lusitanae* son poco comunes; para este organismo, el panel de expertos favorece el uso de fluconazol o una equinocandina en vez de AmB debido a la observación de la resistencia de polienos in vitro.

Para todos los pacientes con candidemia, se recomienda energicamente la realización de un examen oftalmoscópico con dilatación de pupila en algún momento de la primera semana posterior al inicio de la terapia, y cultivos de sangre de rutina, para documentar la desaparición de *Candida* del torrente sanguíneo (véase Medidas de calidad). Si no hubiera complicaciones metastásicas, la duración de la terapia antifúngica es de 14 días luego de la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la infección y la desaparición de las especies de *Candida* del torrente sanguíneo. Esta recomendación se basa en los resultados de varios ensayos prospectivos, de asignación aleatoria, en los que esta regla se aplicó exitosamente, y está asociada en general con menos complicaciones y recaídas [27, 28, 51–54, 79]. La duración recomendada de la terapia está relacionada con toda terapia antifúngica sistémica, e incluye terapia secuencial con AmB o una equinocandina seguida de un azol.

Si fuera posible, es preciso retirar los catéteres venosos centrales cuando hubiera candidemia documentada [82–84]. Los estudios que respaldan esto son más sólidos entre pacientes no neutropénicos, y muestran que la remoción del catéter está asociada a una duración más breve de la candidemia [82, 83] y la reducción de la mortalidad en adultos [82, 84] y recién nacidos [85]. Ensayos recientemente completados en adultos sugieren mejores resultados y menor duración de la candidemia entre pacientes a quienes se les retiró o cambió el catéter venoso central [28, 54]. Entre pacientes neutropénicos, el rol del tracto gastrointestinal como fuente de candidiasis diseminada es evidente a partir de estudios de autopsia, pero en un paciente individual es difícil determinar las contribuciones relativas del

tracto gastrointestinal comparado con un catéter como fuentes primarias de candidemia [82, 86]. Se hace una excepción para el caso de la candidemia ocasionada por *C. parapsilosis*, con mucha frecuencia asociada a los catéteres [87]. No hay estudios aleatorizados sobre este tema, pero el panel de expertos recomienda enérgicamente la remoción del catéter cuando sea viable. El rol de las soluciones selladoras antifúngicas no está bien definido.

II. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE LA CANDIDEMIA EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS?

Recomendaciones

9. Para la mayoría de los pacientes se recomienda una equinocandina (casposfungina, dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg diarios; micafungina, 100 mg diarios [A-II]; anidulafungina, dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg diarios [A-III]) o LFAmB (3 a 5 mg/kg diarios [A-II]).

10. En el caso de pacientes con enfermedad menos crítica y que no hayan estado recientemente expuestos a azoles, el fluconazol (dosis de carga de 800 mg [12 mg/kg] y luego 400 mg [6 mg/kg] diarios) es una alternativa razonable (B-III). Se puede usar voriconazol (400 mg [6 mg/kg] dos veces por día para 2 dosis, y luego 200 mg [3 mg/kg] dos veces por día) en situaciones en las que se desea cobertura adicional contra hongos filamentosos (B-III).

11. Para infecciones causadas por *C. glabrata*, es preferible usar una equinocandina (B-III); la LFAmB es una alternativa efectiva pero menos atractiva, tanto por su costo como por su potencial de toxicidad (B-III). En pacientes que ya hayan recibido voriconazol o fluconazol, que hayan mostrado una mejoría clínica y cuyos resultados de cultivos de seguimiento sean negativos, es razonable continuar usando el azol hasta terminar la terapia (B-III).

12. En el caso de infecciones provocadas por *C. parapsilosis*, se prefiere fluconazol o LFAmB como terapia inicial (B-III). Si el paciente estuviera recibiendo una equinocandina, está clínicamente estable y los resultados de sus cultivos de seguimiento son negativos, es razonable continuar usando la equinocandina hasta terminar la terapia. Para infecciones ocasionadas por *C. krusei*, se recomienda usar una equinocandina, LFAmB o voriconazol (B-III).

13. La duración recomendada de la terapia para la candidemia sin fungemia persistente ni complicaciones metastásicas es de 2 semanas luego de la eliminación documentada de *Candida* del torrente sanguíneo y la resolución de síntomas atribuibles a la candidemia y la resolución de la neutropenia (A-III).

14. Debe tenerse en cuenta la remoción del catéter intravenoso (B-III).

Resumen de evidencia

La candidemia en pacientes neutropénicos es una infección mortal que se asocia con la candidiasis diseminada aguda, un síndrome similar a la sepsis, falla multiorgánica y la muerte. La candidemia asociada con *C. tropicalis* es en particular virulenta en huéspedes neutropénicos. La candidiasis diseminada crónica puede aparecer como complicación de la candidemia en pacientes neutropénicos, pese a la terapia antifúngica.

No hay ensayos controlados aleatorizados con poder adecuado sobre el tratamiento de la candidemia en pacientes neutropénicos. Los datos, en gran parte, derivan de estudios de brazo único o de pequeños subconjuntos de estudios controlados aleatorizados que han incluido mayoritariamente pacientes no neutropénicos. Históricamente, la candidemia en el paciente neutropénico se ha tratado con una formulación de AmB. La disponibilidad de voriconazol y de las equinocandinas ha conducido al mayor uso de estos agentes en este escenario clínico, pero sin proporcionar datos clínicos convincentes. El uso extensivo de fluconazol para profilaxis de prevención de candidiasis invasiva en pacientes neutropénicos y la falta de datos prospectivos relevantes han conducido a un rol terapéutico más limitado de este agente entre estos pacientes.

La cantidad de pacientes neutropénicos incluidos en estudios recientes de tratamiento de candidemia es pequeña, pero los índices de respuesta son alentadores. En estas pruebas, el 50% de los receptores de casposfungina en comparación con el 40% de los receptores de AmB-d [51], el 68% de los receptores de micafungina en comparación con el 61% de los receptores de L-AmB [52] y el 69% de los receptores de micafungina en comparación con el 64% de los receptores de casposfungina [54] con neutropenia al inicio de la terapia fueron tratados exitosamente. Los datos del reciente ensayo aleatorizado controlado de anidulafungina comparada con fluconazol incluyó a muy pocos pacientes neutropénicos con candidemia como para generar datos significativos respecto a la eficacia [53]. En 2 estudios retrospectivos se reportaron resultados exitosos en el tratamiento primario de pacientes neutropénicos en el 64% de quienes recibieron AmB-d, el 64% de quienes recibieron fluconazol y el 68% de quienes recibieron casposfungina [88, 89].

Un factor sumamente importante que influye en el resultado de la candidemia en pacientes neutropénicos es la recuperación de neutrófilos durante la terapia. En una cohorte retrospectiva grande de 476 pacientes oncológicos con candidemia, la neutropenia persistente estuvo asociada a una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento [87].

Se puede deducir un mayor entendimiento a partir de los datos de estudios de la terapia antifúngica empírica en la que participaban pacientes con neutropenia con cuadros de fiebre que tenían candidemia al inicio. En estos estudios, se eliminó la candidemia al inicio en el 73% de los tratados con AmB-d

en comparación con el 82% de los tratados con L-AmB [90], y en el 67% de los tratados con caspofungina en comparación con el 50% de los tratados con L-AmB [91]. Los datos de un ensayo aleatorizado grande sugieren, además, que el voriconazol es una opción razonable para pacientes febriles con neutropenia y supuesta candidiasis invasiva para quienes se desea cobertura adicional contra hongos filamentosos [92].

Basándose en estos datos limitados, los índices de éxito de la terapia antifúngica para candidemia en pacientes con neutropenia no parecen ser sustancialmente diferentes a los reportados en los ensayos aleatorizados grandes de pacientes no neutropénicos. Es más, estos datos no sugieren resultados menos favorables asociados con el fluconazol y el voriconazol, pero muchos médicos prefieren LFAmB o una equinocandina, que pueden ser más fungicidas, como agentes de primera línea. En forma similar al enfoque en pacientes no neutropénicos, la duración recomendada de la terapia para la candidemia en pacientes neutropénicos es de 14 días luego de la resolución de signos y síntomas atribuibles y la desaparición de las especies de *Candida* del torrente sanguíneo, siempre y cuando haya habido una recuperación de la neutropenia. Esta recomendación se basa en los datos limitados de ensayos prospectivos, de asignación aleatoria, y se ha asociado con pocas complicaciones y recaídas [51, 52, 54].

El manejo de catéteres intravasculares en pacientes neutropénicos con candidemia es menos sencillo que en su contraparte no neutropénica. En estos pacientes, la distinción entre la candidemia asociada con el tubo digestivo y la asociada con un catéter vascular puede ser difícil [86], los datos para la remoción del catéter son menos convincentes y las consecuencias de la remoción del catéter suelen ocasionar problemas importantes de acceso intravenoso. Sin embargo, el panel de expertos sugiere tener en cuenta la remoción del catéter venoso (incluida la remoción de catéteres en túnel) en pacientes neutropénicos con candidemia persistente y en quienes sea posible desde el punto de vista logístico.

III. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO EMPÍRICO PARA CANDIDIASIS INVASIVA SOSPECHADA EN PACIENTES NO NEUTROPÉNICOS?

Recomendaciones

15. La terapia empírica para candidiasis sospechada en pacientes no neutropénicos es similar a la de la candidiasis comprobada. Se recomienda el fluconazol (dosis de carga de 800 mg [12 mg/kg], y luego 400 mg [6 mg/kg] diarios), caspofungina (dosis de carga de 70 mg, y luego 50 mg diarios), anidulafungina (dosis de carga de 200 mg, y luego 100 mg diarios) o micafungina (100 mg diarios) como terapia inicial (B-III). Se prefiere una equinocandina en el caso de pacientes recientemente expuestos a un azol, pacientes cuya enfermedad es mod-

eradamente grave o grave o pacientes que corran alto riesgo de infección a causa de *C. glabrata* o *C. krusei* (B-III).

16. La AmB-d (0,5 a 1,0 mg/kg diarios) o LFAmB (3 a 5 mg/kg diarios) son alternativas si hubiera intolerancia a otros antifúngicos o disponibilidad limitada de otros antifúngicos (B-III).

17. La terapia empírica antifúngica debe ser tenida en cuenta en enfermos críticos con factores de riesgo de candidiasis invasiva y ninguna otra causa conocida de fiebre, y debe basarse en la evaluación clínica de los factores de riesgo, marcadores serológicos de candidiasis invasiva y/o datos de cultivos de sitios no estériles (B-III).

Resumen de evidencia

Las especies de *Candida* son una causa cada vez mayor de sepsis entre pacientes no neutropénicos que reciben cuidados intensivos; de la mitad a dos tercios del total de episodios de candidemia tienen lugar en una UCI o en pacientes quirúrgicos [5, 8]. La identificación de pacientes en riesgo de contraer infecciones por *Candida* y el pronto inicio de la terapia antifúngica son fundamentales [77, 78]. La colonización por *Candida*, la gravedad de la enfermedad, la cantidad de agentes antibióticos de amplio espectro utilizados y la duración de su uso, las cirugías anteriores (en especial cirugías intestinales), la recepción de diálisis, el uso de catéteres venosos centrales, la recepción de nutrición parenteral y la duración de la permanencia en la UCI son factores de riesgo importantes de candidiasis invasiva [93–98]. El nivel de colonización de *Candida* tiene un valor de predicción positiva bajo, y la evaluación de rutina de la colonización requiere un trabajo arduo y costoso [93, 99]. Los signos y síntomas de candidiasis son no específicos, y la microbiología y las técnicas de imagenología carecen de sensibilidad y especificidad.

El diagnóstico precoz de candidiasis invasiva continúa siendo un desafío; por lo tanto, se han desarrollado reglas de predicción clínica para identificar pacientes en la UCI que corren alto riesgo de contraer candidiasis [100–102]. Caracterizadas por una alta especificidad pero poca sensibilidad, estas reglas permiten la identificación de sólo una pequeña proporción de pacientes de la UCI que desarrollarán candidiasis. Se han puesto a disposición pruebas más nuevas de diagnóstico serológico para ayudar en la evaluación de pacientes con candidiasis sospechada. La medición combinada de los anticuerpos de manosa y antimanosa han arrojado resultados alentadores, y vale la pena evaluarlos con más profundidad [103]. La detección de β -D-glucano ha demostrado características de rendimiento buenas en general, con una sensibilidad entre 80% y 90% en pacientes con candidemia [104, 105], confirmando resultados anteriores obtenidos en pacientes con malignidades hematológicas [106]. La PCR en tiempo real es una metodología no validada pero fascinante, que contiene la promesa de ser una ayuda de diagnóstico precoz para la candidemia [107]. Estos datos alenta-

dores ofrecen nuevas perspectivas para el diagnóstico precoz de infecciones por *Candida*, pero se necesitará la evolución continua de estos ensayos antes de que puedan usarse como rutina.

Pocos estudios clínicos han examinado atentamente el impacto de las estrategias de tratamiento empíricas o preventivas. En un estudio, la terapia preventiva con fluconazol en pacientes colonizados selectos de una UCI quirúrgica se asoció con la incidencia reducida de candidiasis probada [108], y en otro estudio, la terapia preventiva precoz con fluconazol en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal por obstrucción o perforación intestinal tuvo cierto impacto sobre la resolución de la fiebre, la incidencia de candidemia, la duración de la permanencia en la UCI y la mortalidad [109]. En un estudio más reciente de pacientes de la UCI en riesgo de candidiasis invasiva, y con fiebre inexplicada, el fluconazol empírico (800 mg diarios durante 14 días) no se asoció con resultados mejores, en comparación con el placebo [110].

Los criterios para comenzar una terapia antifúngica empírica en pacientes no neutropénicos no están aún bien definidos. La iniciación precoz de la terapia antifúngica posiblemente reduzca la morbilidad, la mortalidad y la duración de la internación de enfermos críticos, pero el uso generalizado de estos agentes se debe sopesar con el riesgo de toxicidad, los costos y la aparición de resistencia. La terapia antifúngica empírica debe ser tenida en cuenta en casos de enfermos críticos con factores de riesgo de candidiasis invasiva y ninguna otra causa de fiebre conocida. En pacientes inestables desde el punto de vista hemodinámico, en pacientes previamente expuestos a un azol y en aquellos que se sabe que tienen colonias de especies de *Candida* resistentes a azoles, es preciso dar preferencia a una equinocandina. La LFAmB y la AmB-d son alternativas a una equinocandina, pero el riesgo de toxicidad es un factor de preocupación. La terapia empírica con fluconazol podría ser tenida en cuenta en enfermos no críticos que se sepa que tienen colonias de especies de *Candida* susceptibles a los azoles o sin exposición previa a azoles.

IV. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO EMPÍRICO PARA CANDIDIASIS INVASIVA SOSPECHADA EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS?

Consulte las guías de la IDSA de 2002 en cuanto al uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer [111].

Recomendaciones

18. Se recomiendan LFAmB (3 a 5 mg/kg diarios), caspofungina (dosis de carga de 70 mg, y luego 50 mg diarios) (A-I) o voriconazol (6 mg/kg, dos veces al día, para 2 dosis, y luego 3 mg/kg dos veces al día) (B-I).

19. El fluconazol (dosis de carga de 800 mg [12 mg/kg], y

luego 400 mg [6 mg/kg] diarios) y el itraconazol (200 mg [3 mg/kg] dos veces por día) son agentes alternativos (B-I).

20. La AmB-d es una alternativa efectiva, pero existe mayor riesgo de toxicidad que en el caso de la LFAmB (A-I).

21. Los azoles no deben usarse para terapia empírica en pacientes que hayan recibido un azol para profilaxis (B-II).

Resumen de evidencia

La terapia antifúngica empírica en pacientes con fiebre persistente y neutropénicos con malignidades hematológicas, alo-trasplantes de células madre hematopoyéticas y otras afecciones subyacentes se convirtió en el estándar de atención a fines de la década de los 80, cuando quedó claro que la falta de sensibilidad de los hallazgos microbiológicos y clínicos resultaban en un retraso del diagnóstico. La AmB-d en pacientes neutropénicos con fiebre persistente e inexplicada pese a la administración de antibióticos de amplio espectro durante 4 a 7 días, demostró una reducción de la ocurrencia de infecciones fúngicas invasivas y su mortalidad relacionada en 2 ensayos clínicos prospectivos de asignación aleatoria [112, 113]. Si bien estos estudios proporcionaron la base científica de la terapia antifúngica empírica, carecían de poder suficiente desde el punto de vista estadístico. Desde esa época, varios ensayos clínicos han comparado la eficacia y la seguridad de varios agentes antifúngicos para esta indicación. En una mayoría de estudios, la respuesta general fue evaluada mediante un punto final compuesto, que consistía en una combinación de la resolución de la fiebre durante la neutropenia, el tratamiento exitoso de infecciones fúngicas al inicio, la ausencia del avance de una infección fúngica, la suspensión de la terapia debido a falta de eficacia o de toxicidad relacionadas con los fármacos, y la supervivencia.

En años recientes, las técnicas de imagenología, tales como la TC de tórax, y las mediciones en serie de antígenos fúngicos, se han convertido en una parte integral de la evaluación del paciente neutropénico con fiebre persistente e inexplicada, pese a la terapia antibacteriana de amplio espectro [114, 115]. Las mediciones en serie de anticuerpos de galactomanano, manano y antimanano o β -D-glucano de *Aspergillus* han demostrado ser adiciones útiles a los métodos de cultivo [105, 116–118]. La evaluación combinada de galactomanano en suero, la TC de tórax y el enema broncoalveolar pueden mejorar el diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas y reducir el uso de la terapia empírica en pacientes neutropénicos [119].

La terapia empírica en pacientes con fiebre persistente y neutropénicos debería cubrir las infecciones causadas por levaduras y mohos. Dada su toxicidad, la AmB-d ya no es un tratamiento de primera línea, salvo que no haya ningún otro agente más seguro disponible. La L-AmB es tan eficaz como la AmB-d, y está asociada con menos variantes de infecciones fúngicas de

tratamiento exitoso y menos toxicidad relacionada con la infusión y nefrotoxicidad [90]. La ABCD y la ABLC son eficaces, pero están asociadas con una mayor incidencia de toxicidad relacionada con la infusión que la L-AmB [120, 121].

El fluconazol es menos tóxico, pero su utilidad está limitada por su espectro relativamente estrecho [122–124]. El itraconazol ha demostrado ser tan eficaz como la AmB-d y menos tóxico [125]; está disponible sólo como formulación oral, y tiene una biodisponibilidad oral variable y efectos adversos gastrointestinales frecuentes. El voriconazol ha demostrado que previene el avance de infecciones fúngicas y que es efectivo en casos de aspergilosis y candidemia [79, 92]. Se ha demostrado que el posaconazol constituye una profilaxis efectiva contra las infecciones fúngicas invasivas en pacientes neutropénicos de alto riesgo y en receptores de alotrasplantes de células madre hematopoyéticas [126, 127], pero no se ha determinado su rol como terapia empírica. Los azoles no son adecuados para la terapia empírica si fueron usados para una profilaxis previa.

Entre las equinocandinas, la caspofungina ha demostrado ser igual de efectiva y mejor tolerada que la L-AmB para la terapia empírica [91]. La micafungina ha demostrado que previene las infecciones fúngicas en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas [42, 128], pero ni ésta ni la anidulafungina han sido estudiadas como terapia empírica para pacientes neutropénicos.

V. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS PROVOCADAS POR ESPECIES DE CANDIDA?

Recomendaciones: candiduria asintomática

22. No se recomienda tratamiento, salvo que el paciente pertenezca a un grupo con alto riesgo de diseminación (A-III). La eliminación de factores de predisposición suelen resultar en la resolución de la candiduria (A-III).

23. Entre los pacientes de alto riesgo se incluyen pacientes neutropénicos, neonatos con bajo peso al nacer y pacientes que serán sometidos a manipulaciones urológicas. Los pacientes neutropénicos y los recién nacidos deben manejarse tal como se describió en el caso de candidiasis invasiva. Para aquellos pacientes que vayan a someterse a procedimientos urológicos, se recomienda administrar fluconazol a una dosis de 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios o AmB-d, a una dosis de 0,3 a 0,6 mg/kg diarios, durante varios días antes y después del procedimiento (B-III).

24. Es prudente realizar pruebas de imagenología de los riñones y del sistema de recolección para excluir abscesos, bolas fúngicas o anomalías urológicas al tratar pacientes asintomáticos con factores de predisposición (B-III).

Recomendaciones: candiduria sintomática

25. Para la candiduria con candidiasis sospechada diseminada, se recomienda un tratamiento tal como el que se describió para la candidemia (A-III).

26. Para casos de cistitis ocasionada por una especie de *Candida* susceptible al fluconazol, se recomienda fluconazol oral en dosis de 200 mg (3 mg/kg) diarios durante 2 semanas (A-III). Para organismos resistentes al fluconazol, la AmB-d en dosis de 0,3 a 0,6 mg/kg diarios, durante 1 a 7 días, o flucitosina oral en dosis de 25 mg/kg, 4 veces por día durante 7 a 10 días, son alternativas (B-III). La irrigación de la vejiga con AmB-d no suele recomendarse, pero podría resultar útil en el tratamiento de pacientes con especies de *Candida* resistentes al fluconazol, en especial *C. glabrata* (B-III).

27. Para casos de pielonefritis ocasionada por organismos susceptibles al fluconazol, se recomienda fluconazol oral en dosis de 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios durante 2 semanas (B-III). Para pacientes con cepas de *Candida* resistentes al fluconazol, en especial *C. glabrata*, se incluyen entre las alternativas AmB-d en dosis de 0,5 a 0,7 mg/kg diarios, con o sin flucitosina en dosis de 25 mg/kg 4 veces al día (B-III), o flucitosina sola en dosis de 25 mg/kg 4 veces al día (B-III) durante 2 semanas.

28. En casos de bolas fúngicas en recién nacidos, se recomienda enérgicamente una intervención quirúrgica (B-III). Se recomienda fluconazol, en dosis de 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios (B-III). Una alternativa es AmB-d en dosis de 0,5 a 0,7 mg/kg diarios, con o sin flucitosina en dosis de 25 mg/kg, 4 veces por día (B-III). Si es posible acceder al sistema de recolección renal, un anexo de la terapia sistémica es la irrigación con AmB-d en una concentración de 50 mg/l de agua estéril (B-III). La duración del tratamiento debe prolongarse hasta que se hayan resuelto los síntomas y los cultivos de orina ya no arrojen especies de *Candida* (B-III).

Resumen de evidencia

La presencia de levaduras en la orina, ya sean vistas por el microscopio o en cultivos, debe evaluarse en el contexto del entorno clínico particular, para determinar su relevancia y la necesidad de terapia antifúngica. Si no se descubriera una predisposición en un paciente asintomático, sólo se justificará la observación [129, 130]. Entre pacientes con factores de predisposición, el manejo de esa afección sola, como por ejemplo la remoción de un catéter permanente, podría ser suficiente para eliminar la candiduria sin terapia antifúngica específica. Varias afecciones requieren un enfoque agresivo a la candiduria persistente, incluso entre pacientes asintomáticos. Entre ellas se incluyen los recién nacidos con bajo peso al nacer y pacientes gravemente inmunocomprometidos, con fiebre y candiduria, en quienes debe tenerse en cuenta una candidiasis diseminada. Para casos de cistitis por *Candida*, el fluconazol es el fármaco de primera opción. Es sumamente soluble en agua, se elimina principalmente por la orina en su forma activa, y alcanzan con

facilidad los niveles en orina, superando el CMI de la mayoría de las cepas de *Candida*. Ningún otro azol disponible actualmente resulta útil, debido a la eliminación mínima de fármaco activo en la orina. En el caso de pacientes con cistitis, alérgicos al fluconazol o en quienes claramente esté fracasando el tratamiento pese a las dosis máximas y al manejo óptimo de las anomalías urológicas, existen las alternativas de tratamiento con flucitosina oral, AmB-d sistémica, y la irrigación de la vejiga con AmB-d.

La flucitosina demuestra una buena actividad contra la mayoría de cepas aisladas de *Candida* y se concentra en la orina. El tratamiento con flucitosina es limitado por la toxicidad y el desarrollo de resistencia al usar flucitosina sola; no se recomienda como terapia primaria para pacientes con cistitis por *Candida* sin complicaciones.

La irrigación de la vejiga con una suspensión de AmB-d resuelve la candiduria en el 90% o más de los casos [131], pero existe un alto índice de recaída. Se suele desalentar este enfoque, salvo que se use como medida para tratar la cistitis resistente al tratamiento ocasionada por organismos resistentes a los azoles, tales como *C. glabrata* y *C. krusei*.

Para la mayoría de los pacientes con pielonefritis por *Candida*, el fluconazol es el fármaco de elección. Sin embargo, la *C. glabrata* representa alrededor del 20% de las cepas aisladas en orina obtenidas de adultos [132, 133], y tales infecciones con frecuencia requieren tratamiento con AmB-d. La LFAmB no debe considerarse como la primera opción debido a las presuntas concentraciones bajas del fármaco en el tejido renal. El fracaso de la terapia con LFAmB se ha descrito en el tratamiento de pielonefritis por *Candida* en animales y pacientes experimentales [22, 134],

Existen varios estudios en animales y un informe que describe una pequeña cantidad de pacientes en quienes se usaron exitosamente las equinocandinas para el tratamiento de infecciones parenquimatosas renales [135, 136]. Si bien hay circunstancias clínicas, tales como la insuficiencia renal y/o el aislamiento de organismos resistentes al fluconazol, en los cuales podría tenerse en cuenta una equinocandina o voriconazol para el tratamiento de pielonefritis por *Candida*, el panel de expertos no recomienda actualmente el uso de estos agentes, debido a sus muy limitados datos clínicos y pobres concentraciones en orina.

La prostatitis por *Candida* y la epididimoorquitis son muy poco frecuentes [137–139]. La mayoría de los pacientes necesitará un drenaje quirúrgico de los abscesos u otro desbridamiento quirúrgico, al igual que terapia antifúngica. El fluconazol es el agente que se elige, pero las recomendaciones de tratamiento están basadas en datos anecdóticos.

Las bolas fúngicas pueden encontrarse en cualquier lugar del sistema de recolección urinaria. El desbridamiento quirúrgico agresivo es esencial para un tratamiento exitoso en la mayoría

de los casos neonatales. El tratamiento sistémico con AmB-d (con o sin flucitosina) o fluconazol son los que se han usado con más frecuencia [140, 141]. Si un dispositivo percutáneo proporciona acceso directo a la pelvis renal, los uréteres o la vejiga, debe tenerse en cuenta una irrigación local con AmB-d en dosis de 50 mg/l de agua estéril como anexo de la terapia antifúngica sistémica, pero la dosis y duración óptimas de la irrigación con AmB-d no se han definido [141]. Entre otros métodos para facilitar la descomposición y la eliminación de bolas fúngicas se incluyen la irrigación salina intermitente, la desintegración de la masa fúngica mediante un dispositivo percutáneo y la irrigación con estreptoquinasa [142–144].

VI. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA LA CANDIDIASIS VULVOVAGINAL (CVV)?

Recomendaciones

29. Varios agentes antifúngicos tópicos constituyen una terapia efectiva para la CVV, y ninguno de ellos es claramente superior (tabla 4) (A-I).

30. Se recomienda una dosis única de 150 mg de fluconazol para el tratamiento de CVV por *Candida* sin complicaciones (A-I).

31. Para CVV por *Candida* recurrente, se recomiendan de 10 a 14 días de terapia de inducción con un azol tópico u oral, seguido de fluconazol a una dosis de 150 mg una vez por semana durante 6 meses (A-I).

Tabla 4. Agentes intravaginales.

Butoconazol, crema al 2%, 5 g intravaginalmente durante 3 días	O
Butoconazol, crema al 2%, 5 g (liberación sostenida de butoconazol 1), aplicación intravaginal única,	O
Clotrimazol, crema al 1%, 5 g intravaginalmente de 7 a 14 días,	O
Clotrimazol, comprimido vaginal de 100 mg durante 7 días,	O
Clotrimazol, comprimido vaginal de 100 mg, 2 comprimidos durante 3 días,	O
Miconazol, crema al 2%, 5 g intravaginalmente durante 7 días	O
Miconazol, supositorio vaginal de 100 mg, 1 supositorio durante 7 días,	O
Miconazol, supositorio vaginal de 200 mg, 1 supositorio durante 3 días,	O
Miconazol, supositorio vaginal de 1200 mg, 1 supositorio durante 1 día,	O
Nistatina, comprimido vaginal de 100.000 unidades, 1 comprimido durante 14 días,	O
Tioconazol, ungüento al 6,5%, 5 g en una única aplicación intravaginal,	O
Terconazol, crema al 0,4%, 5 g intravaginalmente durante 7 días	O
Terconazol, crema al 0,4%, 5 g intravaginalmente durante 3 días	O
Terconazol, supositorio vaginal de 80 mg, 1 supositorio durante 3 días	O

Resumen de evidencia

La CVV suele ser causada por *C. albicans*, pero también puede ser causada por otras especies de *Candida*. Un diagnóstico de CVV por *Candida* suele poder hacerse clínicamente cuando una mujer se queja de prurito, irritación, dolor vaginal, disuria externa y dispareunia, a menudo acompañadas por un cambio de la secreción vaginal. Los signos incluyen edema vulvar, eritema, escoriación, fisuras y una secreción vaginal blanca y espesa, similar a la cuajada.

Lamentablemente, estos síntomas y signos no son específicos y pueden ser consecuencia de una variedad de etiologías infecciosas y no infecciosas. Antes de proceder con la terapia antifúngica empírica, se debe confirmar el diagnóstico mediante una preparación microscópica húmeda con solución salina e hidróxido de potasio al 10% para demostrar la presencia de levaduras o hifas. Además, la CVV se asocia con un pH normal (menor de 4,5). En quienes obtengan resultados negativos en la preparación microscópica húmeda, deberán realizarse cultivos vaginales para detección de *Candida*.

La CVV se puede clasificar como sin complicaciones (tal como ocurre en aproximadamente el 90% de los casos) o complicada (aproximadamente 10% de los casos), sobre la base de la presentación clínica, hallazgos microbiológicos, factores de huésped y respuesta a la terapia [145]. La CVV complicada se define como una enfermedad grave o recurrente, una infección causada por especies de *Candida* distintas a *C. albicans* y/o CVV en un huésped anormal [145]. Hay una variedad de agentes tópicos y sistémicos u orales a disposición. No existen evidencias que demuestren la superioridad de ninguna formulación ni régimen de agente tópico [146, 147]. De manera similar, los antimicóticos orales y tópicos alcanzan resultados totalmente equivalentes [148]. La CVV sin complicaciones se puede tratar eficazmente, ya sea con una dosis única o con terapia de corta duración; ambos tratamientos logran una respuesta de más del 90%. La CVV complicada requiere la administración de terapia tópica, intravaginal, durante unos 7 días, o múltiples dosis de fluconazol (150 mg cada 72 h para 3 dosis) [147]. La terapia con un azol, incluido el voriconazol, suele fracasar en casos de CVV por *C. glabrata*. El ácido bórico tópico, administrado en una cápsula de gelatina, en dosis de 600 mg diarios durante 14 días, podría resultar exitoso [149]. Entre otras alternativas se incluye la crema de flucitosina al 17%, sola o combinada con crema de AmB al 3%, administrada a diario durante 14 días; estos agentes deben ser preparados en una farmacia. Las infecciones por *C. albicans* resistentes a los azoles son extremadamente raras [150].

La CVV recurrente se define como 4 o más episodios de CVV sintomática dentro de 1 año, y suele ser causada por *C. albicans* susceptible a los azoles [151]. Luego del control de los factores contribuyentes, tales como la diabetes, la terapia de inducción con 10 a 14 días de un azol tópico u oral debe ir

seguida de un régimen supresor durante al menos 6 meses. El régimen más conveniente y mejor tolerado es fluconazol oral, una vez por semana, en dosis de 150 mg, lo cual logra el control de los síntomas en más del 90% de las pacientes [151]. Una vez terminada la terapia de mantenimiento, se puede anticipar un índice de reincidencia entre el 40% y el 50%. Si la terapia con fluconazol no fuera viable, se recomienda el tratamiento con clotrimazol tópico (200 mg dos veces por semana) o clotrimazol (supositorio vaginal de 500 mg, una vez por semana), u otro tratamiento tópico intermitente con un azol. El tratamiento de la CVV no debe diferir sobre la base del estado de una infección por VIH; se anticipan índices de respuesta idénticos en mujeres VIH positivas y VIH negativas.

VII. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA LA CANDIDIASIS DISEMINADA CRÓNICA?

Recomendaciones

32. Se recomienda fluconazol, en dosis de 400 mg (6 mg/kg) diarios, para pacientes clínicamente estables (A-III). Se puede usar LFAmB, en dosis de 3 a 5 mg/kg diarios, o AmB-d en dosis de 0,5 a 0,7 mg/kg diarios, para tratar enfermos agudos o pacientes con enfermedad resistente al tratamiento (A-III). También se recomienda la terapia de inducción con AmB durante 1 a 2 semanas, seguida de fluconazol oral en dosis de 400 mg (6 mg/kg) diarios (B-III).

33. Son alternativas para la terapia inicial la anidulafungina (dosis de carga de 200 mg, y luego 100 mg diarios), la micafungina (100 mg diarios) o la caspofungina (dosis de carga de 70 mg, y luego 50 mg diarios de 1 a 2 semanas), seguidas de fluconazol oral cuando sea adecuado desde el punto de vista clínico (B-III).

34. La terapia debe continuarse de semanas a meses, hasta que ocurra una calcificación o se resuelvan las lesiones (A-III). La suspensión prematura de la terapia antifúngica puede conducir a una infección recurrente.

35. Los pacientes con candidiasis diseminada crónica que requieren quimioterapia constante o se someten a un trasplante de células madre deben continuar recibiendo terapia antifúngica mientras dure el período de alto riesgo, para prevenir una recaída (A-III).

Resumen de evidencia

Los enfoques a este síndrome, también denominado candidiasis hepatoesplénica, se basan en informes anecdóticos de casos y series de etiqueta abierta. La mayoría de los datos y la experiencia clínica se encuentran con AmB-d [152, 153], LFAmB [154] y fluconazol [155, 156]. Algunos expertos consideran útil comenzar el tratamiento con AmB durante 1 a 2 semanas, seguido de terapia con fluconazol, durante varios meses. La caspofungina [157], la micafungina [54] y el voriconazol [158] también se han usado exitosamente en una pequeña cantidad

de casos. La administración de terapias durante varios meses y hasta que las lesiones se hayan calcificado o eliminado radiográficamente es fundamental para evitar una recaída. La quimioterapia adicional y el trasplante de células madre pueden continuar cuando sea clínicamente adecuado, siempre y cuando se continúe la terapia antifúngica. Un enfoque nuevo recientemente puesto en práctica consiste en tener en cuenta este síndrome, que casi siempre aparece durante la recuperación de una neutropenia, como una forma de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria y tratarlo con corticosteroides combinados con agentes antifúngicos [159]. Se necesitarán estudios adicionales a fin de establecer el beneficio de este enfoque.

VIII. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA LAS INFECCIONES OSTEOARTICULARES POR CANDIDA?

Recomendaciones

36. Para la osteomielitis, el panel de expertos recomienda fluconazol, en dosis de 400 mg (6 mg/kg) diarios, durante 6 a 12 meses, o LFAmB en dosis de 3 a 5 mg/kg diarios durante al menos 2 semanas, seguida de fluconazol en dosis de 400 mg diarios durante 6 a 12 meses (B-III). Las alternativas incluyen una equinocandina o AmB-d, en dosis de 0,5 a 1 mg/kg diarios durante al menos 2 semanas, seguidas de fluconazol en dosis de 400 mg diarios durante 6 a 12 meses (B-III). En casos selectos, se recomienda el desbridamiento quirúrgico (B-III).

37. Para la artritis séptica, el panel de expertos recomienda un tratamiento de al menos 6 semanas con fluconazol, en dosis de 400 mg (6 mg/kg) diarios o LFAmB en dosis de 3 a 5 mg/kg diarios durante al menos 2 semanas, seguida de fluconazol en dosis de 400 mg diarios (B-III). Las alternativas incluyen una equinocandina o AmB-d, en dosis de 0,5 a 1 mg/kg diarios durante al menos 2 semanas, seguidas de fluconazol en dosis de 400 mg diarios durante el resto de la terapia (B-III). En todos los casos está indicado el desbridamiento quirúrgico (A-III).

38. Para infecciones que afecten un dispositivo ortopédico, se recomienda la remoción del dispositivo en la mayoría de los casos (A-III). Se recomienda terapia, durante al menos 6 semanas, con las dosis antemencionadas de fluconazol, LFAmB, una equinocandina o AmB-d (B-III). Si no se puede remover el dispositivo, se recomienda la inhibición crónica con fluconazol (B-III).

Resumen de evidencia

Los enfoques respecto a las infecciones osteoarticulares se basan en informes anecdóticos de casos y series de etiqueta abierta. La experiencia publicada está fuertemente dominada por informes de uso de AmB-d, fluconazol y, más recientemente,

caspofungina. Parecería razonable el uso de LFAmB, otros azoles y otras equinocandinas, pero la experiencia es limitada.

La osteomielitis por *Candida* parece ser tratada de la mejor forma con desbridamiento quirúrgico del área afectada, junto con terapia antifúngica. Algunos autores han demostrado que la terapia quirúrgica es importante para la osteomielitis vertebral [160, 161], pero esto no es una visión que se suele tener. La AmB-d en dosis de 0,5 a 1 mg/kg diarios de 6 a 10 semanas se ha utilizado con éxito [161]. El fluconazol se ha usado con éxito como terapia inicial para pacientes con cepas aisladas susceptibles, pese a que también se han reportado fracasos del tratamiento [162–165]. Existen informes del uso de itraconazol [166] y caspofungina [167]. La adición de AmB-d al cemento óseo parece ser segura, y puede que sea valiosa en casos complicados [168]. Los datos sugieren que el desbridamiento quirúrgico y una ronda inicial de AmB durante 2 a 3 semanas, seguidas de un tratamiento con fluconazol durante un total de 6 a 12 meses de terapia también serían lógicos.

Basándose en una pequeña cantidad de casos, la mediastinitis y la osteomielitis esternal causadas por *Candida* en pacientes sometidos a una esternotomía se pueden tratar con éxito mediante un desbridamiento quirúrgico seguido de AmB o fluconazol [163, 169]. No se recomienda la irrigación del espacio mediastínico con AmB-d, ya que puede provocar irritación. Aparentemente, sería adecuada la terapia antifúngica de varios meses de duración, similar a la necesaria para la osteomielitis en otros sitios.

El drenaje adecuado es fundamental para una terapia exitosa para la artritis por *Candida*. En particular, el manejo de la artritis de cadera por *Candida* requiere un drenaje abierto. Los informes de casos han documentado curas con terapias de AmB, fluconazol y caspofungina, combinadas con el drenaje adecuado [170–172]. La administración de AmB o fluconazol produce niveles importantes de líquido sinovial, por lo que no es necesaria una terapia intraarticular. En la mayoría de los casos, es necesaria una terapia de al menos 6 semanas.

La infección de articulaciones ortopédicas por *Candida* suelen requerir de una artroplastia de resección, si bien se ha descrito el éxito con terapia médica exclusivamente [173, 174]. La terapia antifúngica refleja la terapia para infecciones articulares nativas. Se podrá implantar una nueva prótesis luego de documentar la desaparición de la infección, por lo general semanas o meses después de la remoción de la articulación ortopédica. Si el dispositivo ortopédico no pudiera removerse, entonces será necesaria una inhibición crónica con un antifúngico, por lo general fluconazol.

IX. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA LA CANDIDIASIS DEL SNC EN ADULTOS?

Recomendaciones

39. Se recomienda LFAmB en dosis de 3 a 5 mg/kg diarios, con o sin flucitosina en dosis de 25 mg/kg, 4 veces por día, durante varias semanas iniciales de tratamiento (B-III).

40. Se recomienda fluconazol, en dosis de 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios como terapia en descenso, luego de que el paciente responda al tratamiento inicial con LFAmB y flucitosina. La terapia debe continuar hasta que hayan desaparecido todos los signos y síntomas, anomalías del líquido cefalorraquídeo y anomalías radiológicas (B-III).

41. Se recomienda la remoción de dispositivos ventriculares infectados (A-III).

Resumen de evidencia

Las infecciones del SNC por *Candida* en adultos pueden ocurrir como una manifestación de candidiasis diseminada, como una complicación de un procedimiento neuroquirúrgico (en especial luego de la colocación de una derivación del líquido cefalorraquídeo), o como una infección crónica aislada [175–181]. La meningitis es la presentación más común, pero se han reportado múltiples abscesos pequeños en el parénquima cerebral, grandes abscesos cerebrales solitarios y abscesos epidurales [182–184]. La mayoría de los casos se deben a *C. albicans*, habiendo muy pocos informes de infecciones causadas por *C. glabrata* y otras especies [176, 178, 179, 181, 183].

No se han llevado a cabo ensayos controlados aleatorizados para evaluar el tratamiento más adecuado. Se reportan casos individuales y pequeñas series, y la mayoría de la experiencia se ha acumulado con el uso de AmB-d, con o sin flucitosina [175, 176, 178–181]. El panel de expertos favorece la LFAmB debido al riesgo disminuido de nefrotoxicidad. La L-AmB alcanzó niveles más altos en el cerebro que la ABLC y la AmB-d en un modelo de conejo de meningoencefalitis por *Candida* [23], y existe cierta experiencia clínica con el uso de esta formulación para meningitis por *Candida* en recién nacidos [185]. La combinación de AmB y flucitosina es atractiva debido al sinergismo in vitro notado en la combinación y las excelentes concentraciones que logra la flucitosina en el líquido cefalorraquídeo (CSF) [181]. La duración de la terapia con AmB sola o en combinación con flucitosina no se ha definido, pero el panel de expertos favorece varias semanas de terapia antes de la transición al tratamiento con un azol (una vez que el paciente haya mostrado mejoras clínicas y en el líquido cefalorraquídeo).

El fluconazol alcanza excelentes niveles en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral, y se ha demostrado su utilidad para el tratamiento de infecciones del SNC por *Candida* como terapia en descenso luego de la AmB y la flucitosina [175–177]. El fluconazol se ha usado con éxito como terapia única [175, 176, 179, 186], pero también se notaron fracasos del tratamiento, por lo que el panel de expertos no lo favorece como terapia primaria [175, 176, 179, 187]. Basándose en estos datos limitados, el panel de expertos recomienda que se reserve

el fluconazol como terapia inicial para aquellos pacientes en quienes esté contraindicada la LFAmB. Se ha reportado que el fluconazol combinado con la flucitosina curó la meningitis por *Candida* en unos pocos pacientes [178, 188].

No hay reportes sobre el uso de voriconazol ni posaconazol en candidiasis del SNC. El voriconazol alcanza niveles excelentes en el líquido cefalorraquídeo [36], pero los niveles de posaconazol en el líquido cefalorraquídeo son bajos [189]. En el caso excepcional de meningitis por *C. glabrata* o *C. krusei*, el voriconazol parece ser la terapia adecuada luego del tratamiento inicial con AmB y flucitosina.

Rara vez se han usado equinocandinas en casos de candidiasis del SNC. Hay informes de casos tanto de fracaso como de éxito del tratamiento [184, 190], y hay informes de aparición de infecciones fúngicas en el SNC después del tratamiento para candidemia. Estos agentes no pueden ser recomendados para la candidiasis del SNC.

La remoción de un dispositivo ventricular infectado, sin la administración de un agente antifúngico, ha demostrado ser curativa para algunos pacientes [176, 177, 179]. No obstante, la mayoría de los médicos combinan la remoción del dispositivo con terapia antifúngica sistémica, o inyectan AmB-d, tanto en forma sistémica como intraventricular, en el dispositivo antes de removerlo [175, 179].

X. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA LA ENDOFTALMITIS POR CANDIDA?

Recomendaciones

42. Se recomienda la AmB-d, en dosis de 0,7 a 1 mg/kg diarios, combinada con flucitosina en dosis de 25 mg/kg administradas 4 veces al día, para lesiones progresivas o lesiones que amenacen la mácula (A-III). El fluconazol en dosis de 400 a 800 mg diarios (dosis de carga de 12 mg/kg y luego de 6 a 12 mg/kg diarios) es una alternativa aceptable para la endoftalmitis menos grave (B-III). Se puede usar LFAmB en dosis de 3 a 5 mg/kg diarios, voriconazol en dosis de 6 mg/kg dos veces al día para 2 dosis y de 3 a 4 mg/kg dos veces al día de ahí en adelante, o una equinocandina, para tratar pacientes con intolerancia o en quienes esté fracasando el tratamiento de AmB-d en combinación con flucitosina o fluconazol (B-III).

43. Se recomienda que la terapia dure al menos de 4 a 6 semanas, y se determina mediante la estabilización o la resolución de las lesiones, según lo documenten exámenes oftalmológicos repetidos (A-III).

44. Todos los pacientes con candidemia deben ser sometidos al menos a 1 examen de retina con pupila dilatada al principio de la ronda de terapia, preferentemente realizado por un oftalmólogo (A-II). Es especialmente importante examinar pacientes que no puedan comunicarse respecto a las alteraciones visuales.

45. Se recomienda un aspirado vítreo de diagnóstico para pacientes con endoftalmitis de origen desconocido (A-III). El panel de expertos recomienda enérgicamente una consulta oftalmológica para considerar una vitrectomía parcial y una terapia antifúngica intravítrea con AmB-d para todos los pacientes con endoftalmitis grave y vitreitis (B-III).

Resumen de evidencia

No existen estudios prospectivos para el tratamiento de la endoftalmitis por *Candida*. La mayoría de los casos publicados reportan el uso de AmB-d intravenosa y/o intravítrea, con o sin flucitosina oral, como terapia inicial [191–195]. El fluconazol oral o intravenoso también se ha usado con éxito como terapia inicial, de rescate y de transición [195, 196]. Si bien los datos son muy limitados, la LFAmB, las equinocandinas y el voriconazol son opciones razonables para el tratamiento de pacientes que no están respondiendo a la terapia convencional con AmB-d o con fluconazol [197–200]. No obstante, se recomienda cautela con el uso de equinocandinas, debido a su mala penetración ocular. El voriconazol en dosis de 3 a 4 mg/kg, dos veces al día, parece ser seguro y logra excelentes niveles intravítreos [35]; también se puede administrar en forma tópica [201]. Entre los agentes antifúngicos más nuevos, la experiencia publicada es mayor con voriconazol [35, 197, 200, 201].

La intervención quirúrgica temprana con una vitrectomía parcial es un anexo importante de la terapia antifúngica en casos más avanzados, y puede ser un procedimiento que salve la vista [195]. El valor de la infusión intraocular de antifúngicos en el momento de la vitrectomía, sumado a la terapia estándar sistémica y tópica, no ha sido bien estudiado pero es una práctica común. La duración óptima de la terapia antifúngica no se ha determinado, pero la mayoría de los expertos recomiendan al menos 4 a 6 semanas de tratamiento sistémico y la continuación del tratamiento hasta que se hayan resuelto todas las evidencias clínicas de infección intraocular.

El diagnóstico definitivo de endoftalmitis por *Candida* permanece aún en el aislamiento del organismo del cuerpo vítreo mediante métodos de cultivo o identificación histopatológica del organismo. Hay pocos datos sobre el valor de metodologías no basadas en cultivos, tales como la PCR, en esta afección [202].

XI. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA INFECCIONES POR CANDIDA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR?

Recomendaciones

46. En casos de endocarditis de válvula nativa, se recomienda LFAmB en dosis de 3 a 5 mg/kg diarios, con o sin flucitosina en dosis de 25 mg/kg, 4 veces por día (B-III). Las alternativas incluyen AmB-d en dosis de 0,6 a 1 mg/kg diarios, con o sin flucitosina en dosis de 25 mg/kg, 4 veces por día, o una equin-

ocandina (posiblemente se necesiten dosis más altas que las del tratamiento de la candidemia, p. ej., caspofungina en dosis de 50 a 150 mg diarios, micafungina en dosis de 100 a 150 mg diarios o anidulafungina en dosis de 100 a 200 mg diarios) (B-III). Es preciso tener en cuenta la terapia en descenso a fluconazol en dosis de 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios entre pacientes con cepas aisladas de *Candida* susceptibles que hayan demostrado estabilidad clínica y eliminación de *Candida* del torrente sanguíneo (B-III). Se recomienda el reemplazo de válvulas, y el tratamiento debe continuar durante al menos 6 semanas luego del reemplazo de válvulas, y por más tiempo en pacientes con abscesos perivalvulares y otras complicaciones (B-III).

47. Para pacientes que no puedan someterse a un reemplazo de válvulas, se recomienda la inhibición a largo plazo con fluconazol, en dosis de 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios (B-III).

48. En casos de endocarditis de válvula prostética (EVO), se aplican las recomendaciones que anteceden, y la terapia inhibidora deberá prolongarse de por vida si no fuera posible reemplazar la válvula (B-III).

49. Para casos de pericarditis, se recomienda LFAmB en dosis de 3 a 5 mg/kg diarios, AmB-d en dosis de 0,6 a 1 mg/kg diarios, una equinocandina administrada en las dosis mencionadas en la recomendación 46, o fluconazol en dosis de 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios, hasta por varios meses, en combinación con una ventana pericárdica o una pericardiotomía (B-III). Es preciso tener en cuenta la terapia en descenso a fluconazol en dosis de 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios en pacientes que hayan respondido inicialmente a la AmB o a una equinocandina y que estén estables desde el punto de vista clínico (B-III).

50. Para casos de miocarditis, se recomienda un tratamiento igual al de la endocarditis (tal como se detalló en la recomendación 46) (B-III).

51. Para casos de tromboflebitis purulenta, se recomienda la remoción del catéter, una incisión y un drenaje o resección de la vena, si fuera viable (B-III). Se recomiendan LFAmB en dosis de 3 a 5 mg/kg diarios, AmB-d en dosis de 0,6 a 1 mg/kg diarios, fluconazol en dosis de 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios, o una equinocandina en las dosis mencionadas en la recomendación 46 durante al menos 2 semanas luego de desaparecida la candidemia (B-III). Es preciso tener en cuenta la terapia en descenso a fluconazol en dosis de 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios en pacientes que hayan respondido inicialmente a la AmB o a una equinocandina y que estén estables desde el punto de vista clínico (B-III). La resolución del trombo se puede emplear como evidencia para suspender la terapia antifúngica si los datos clínicos y de cultivos ofrecen respaldo (B-III).

52. Para infecciones del cableado de marcapasos y desfibri-

ladores cardíacos implantables, se recomienda la remoción de todo el dispositivo y una terapia antifúngica sistémica con LFAmB en dosis de 3 a 5 mg/kg diarios, con o sin flucitosina, en dosis de 25 mg/kg 4 veces al día, AmB-d en dosis de 0,6 a 1 mg/kg diarios, con o sin flucitosina, en dosis de 25 mg/kg 4 veces al día, o una equinocandina en las dosis mencionadas en la recomendación 46 (B-III). Es preciso tener en cuenta la terapia en descenso con fluconazol en dosis de 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios para pacientes con cepas aisladas de *Candida* susceptibles que hayan demostrado estabilidad clínica y eliminación de *Candida* del torrente sanguíneo (B-III). Para infecciones limitadas a generadores y/o bolsillos, se recomiendan 4 semanas de terapia antifúngica luego de la remoción del dispositivo (B-III). Para infecciones del cableado de marcapasos y desfibriladores cardíacos implantables, se recomiendan al menos 6 semanas de terapia antifúngica luego de la remoción del cableado (B-III).

53. Para dispositivos de asistencia ventricular que no pueden removerse, se recomienda un tratamiento con LFAmB, AmB-d o una equinocandina en las dosis mencionadas en la recomendación 46 (B-III). Una vez que la candidemia haya desaparecido y el paciente haya mostrado una respuesta clínica, se recomienda fluconazol, en dosis de 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios como terapia en descenso (B-III). Se justifica la terapia de inhibición crónica con fluconazol hasta la remoción del dispositivo (B-III).

Resumen de evidencia

La terapia médica de la endocarditis ha resultado curativa de vez en cuando [203–211], pero la terapia óptima para la endocarditis de válvula tanto nativa como prostética, en adultos, es una combinación de sustitución de válvulas y una larga ronda de terapia antifúngica [212, 213]. Esta recomendación se basa en informes anecdóticos de casos, series de casos y experiencia clínica. La reparación de válvulas y la resección de la vegetación son alternativas del reemplazo de válvulas. La mayoría de los casos reportados en la bibliografía ha sido tratada con AmB-d con o sin flucitosina [205, 212–217]. Se han usado azoles, por lo general fluconazol, para completar la terapia. Debido a la menor toxicidad y a la capacidad de administración de dosis más altas, actualmente se prefiere LFAmB antes que AmB-d. Un estudio clínico prospectivo, de etiqueta abierta, y varios informes de casos muestran el rol que cumplen las equinocandinas en el tratamiento de la endocarditis [209, 211, 218–224]. La caspofungina en dosis de 50 a 150 mg diarios se ha usado con éxito; para las demás equinocandinas, los datos son limitados. Puede que se necesiten dosis de equinocandinas más altas de lo habitual para tratar la endocarditis por *Candida*. Se han reportado otros casos de tratamiento exitoso con caspofungina en combinación con LFAmB, fluconazol o voriconazol [209, 221, 222].

En recién nacidos, lo que se ha usado con más frecuencia

es la terapia médica exclusivamente, por lo general con AmB-d [216, 217]. Los índices de éxito para el tratamiento de la endocarditis por *Candida* neonatal son comparables entre quienes recibieron tratamiento médico y quienes recibieron tratamiento combinado, médico más terapia quirúrgica [216]. La endocarditis mural, una entidad asociada con un alto índice de fracaso, ha sido tratada exitosamente con caspofungina combinada con voriconazol [222].

La terapia inhibidora de por vida con fluconazol, en dosis de 400 a 800 mg diarios, se ha usado con éxito luego de una ronda de terapia primaria en pacientes para quienes la cirugía cardíaca se consideró inadmisiblemente riesgosa, y también se ha defendido como prevención de recurrencias tardías de EVO por *Candida* [221, 225]. Como la endocarditis por *Candida* es propensa a las recaídas, de meses a años después, debe mantenerse un seguimiento durante varios años [214, 215].

La mayor parte de la experiencia en el tratamiento de la pericarditis es con AmB-d o fluconazol, tal como se menciona en informes de casos y en pequeñas series [226, 227]. Unos pocos pacientes se han curado sólo con pericardiocentesis y terapia antifúngica [226], pero los procedimientos preferidos son la creación de una ventana pericárdica o la pericardiotomía. Hay pocos datos adicionales para guiar la terapia. El tratamiento antifúngico debe continuar durante varios meses, hasta la resolución de los signos y síntomas de la inflamación pericárdica.

Tanto la AmB-d como LFAmB, con o sin flucitosina, y el voriconazol, han sido utilizados exitosamente en el tratamiento de la miocarditis. La duración del tratamiento podría prolongarse durante varios meses si hubiera presencia de abscesos miocárdicos [228].

Si bien la mayoría de la experiencia en el tratamiento de la tromboflebitis purulenta ha sido con AmB-d, el panel de expertos respalda el uso de LFAmB debido a su menor nefrotoxicidad y a la necesidad de tratamiento durante períodos prolongados. La terapia con fluconazol también resultó exitosa en algunos casos [229, 230]. Cualquiera de los agentes utilizados para el tratamiento primario de la candidemia, incluyendo las equinocandinas y el voriconazol, deberían ser efectivos [231]. La extirpación quirúrgica de la vena desempeña un rol importante en el tratamiento de la tromboflebitis periférica por *Candida*. Cuando se ve afectada una vena central, la cirugía suele no ser una opción. En algunos casos, se ha utilizado terapia anticoagulante sistémica o terapia trombolítica como terapia anexa, pero no hay datos suficientes como para recomendar su uso a modo de rutina.

Existen unos pocos informes de casos de infecciones por *Candida* de marcapasos transvenosos [232, 233] y desfibriladores cardíacos implantables [234, 235]. Se defiende la combinación de terapias, quirúrgica y médica [232, 234, 235]. La terapia médica por sí sola ha fracasado [233]. Hay escasez de

datos sobre infecciones por *Candida* de dispositivos de asistencia ventricular, pero el panel de expertos considera que está justificada la terapia inhibidora con azoles luego de una terapia inicial con AmB o equinocandinas hasta la remoción del dispositivo.

XII. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA LA CANDIDIASIS NEONATAL?

Recomendaciones

54. Se recomienda la AmB-d en dosis de 1 mg/kg diario para recién nacidos con candidiasis diseminada (A-II). Si se descarta que estén afectadas las vías urinarias, se puede usar LFAmB en dosis de 3 a 5 mg/kg diarios (B-II). El fluconazol en dosis de 12 mg/kg diarios es una alternativa razonable (B-II). La duración recomendada de la terapia es de 3 semanas (B-II).

55. Se recomienda hacer una punción lumbar y un examen de retina con pupila dilatada a recién nacidos con fluidos corporales estériles y/o cultivos de orina positivos para especies de *Candida* (B-III). Deberán realizarse pruebas de imagenología de las vías genitourinarias, el hígado y el bazo si los resultados de los cultivos de fluidos corporales estériles fueran permanentemente positivos (B-III).

56. Las equinocandinas deben usarse con precaución, y suelen limitarse a situaciones en las que la resistencia o la toxicidad impidan el uso de fluconazol o AmB-d (B-III).

57. Se recomienda enérgicamente la remoción del catéter intravascular (A-II).

58. En salas de recién nacidos con altos índices de candidiasis invasiva, puede que se tenga en cuenta la profilaxis con fluconazol en recién nacidos con peso inferior a 1000 g al nacer (A-I). También debe prestarse atención a la resistencia a fármacos antifúngicos, a la toxicidad relacionada con el fármaco y a los resultados de neurodesarrollo (A-III).

Resumen de evidencia

La candidiasis neonatal difiere de la enfermedad invasiva en pacientes mayores. Los recién nacidos presentan síntomas sutiles. Los factores de riesgo primarios son nacimiento prematuro y días de vida; los bebés más pequeños y prematuros suelen contraer infecciones más seguido. La dosificación de agentes antifúngicos es sustancialmente distinta entre recién nacidos y niños más grandes. Los resultados en recién nacidos difieren notablemente de los de pacientes mayores. Si bien la mortalidad es menor en recién nacidos (alrededor del 20%), estos bebés con frecuencia tienen enfermedades en el SNC [236]. La afeción del SNC en el recién nacido suele manifestarse como meningoencefalitis, y debe asumirse su presencia en el recién nacido con candidemia debido a la alta incidencia de esta complicación. Los trastornos neurológicos son comunes entre los supervivientes; por lo tanto, es importante realizar un seguimiento atento de los parámetros de neurodesarrollo.

De no retirar o cambiar de inmediato los catéteres venosos centrales en bebés con candidemia, el bebé correrá un mayor riesgo de infección prolongada, mortalidad y trastornos de neurodesarrollo irreversibles a largo plazo [85, 236]. Es preciso remover o volver a colocar el catéter en un sitio anatómicamente diferente, salvo que esté contraindicado.

El tratamiento de la candidiasis neonatal con fluconazol y AmB-d se ha evaluado en ensayos pequeños, en centros individuales [237–239], y en un estudio de cohorte en varios centros [236]. Tanto el fluconazol como la AmB-d parecen ser opciones de terapia aceptables. El rol de la flucitosina en recién nacidos con meningitis por *Candida* es cuestionable, y no suele recomendarse [181, 236].

La profilaxis con fluconazol en dosis de 3 mg/kg o 6 mg/kg, dos veces por semana, reduce significativamente los índices de candidiasis invasiva en recién nacidos prematuros, en salas de recién nacidos con una incidencia muy alta de infecciones por *Candida*. En 2 estudios recientes, la incidencia de candidiasis en las ramas del placebo fueron del 20% en recién nacidos de menos de 1000 g de peso y del 13% en recién nacidos entre 1000 y 1500 g de peso [240, 241]. En contraste, la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales tienen una incidencia de menos del 5% en recién nacidos que pesan menos de 1000 g y alrededor de un 1% en recién nacidos que pesan entre 1000 y 1500 g. Casi el 40% de las salas neonatales tienen una incidencia 10 veces menor (menos del 2% en recién nacidos de menos de 1000 g de peso) que las reportadas en los ensayos aleatorizados [236, 242, 243]. Los datos farmacocinéticos y de seguridad prospectivos sobre el fluconazol en bebés prematuros son muy limitados, y no se han reportado datos de seguimiento neurológico sistemático a largo plazo posteriores a la profilaxis de rutina. Como hay riesgos desconocidos de trastornos neurológicos y cognitivos luego de la exposición al fluconazol de recién nacidos, es preciso realizar un seguimiento de los parámetros de neurodesarrollo en los recién nacidos que reciben este agente. El panel de expertos recomienda la profilaxis de rutina con fluconazol para bebés prematuros y bebés con peso extremadamente bajo al nacer en salas de recién nacidos que tengan una alta incidencia de candidiasis invasiva.

XIII. ¿CUÁL ES LA IMPORTANCIA DE LAS ESPECIES DE CANDIDA AISLADAS DE SECRECIONES RESPIRATORIAS?

Recomendación

59. El cultivo de *Candida* a partir de secreciones respiratorias rara vez indica la presencia de candidiasis invasiva, y no debe ser tratada con terapia antifúngica (A-III).

Resumen de evidencia

La neumonía y los abscesos pulmonares por *Candida* son muy poco frecuentes [244, 245]. La colonización por *Candida* del

árbol bronquial en enfermos críticos con respiración mecánica es común, pero los pulmones poseen mecanismos de defensa innatos que los tornan relativamente resistentes a la invasión de especies de *Candida* en los tejidos. Sólo excepcionalmente, luego de la aspiración de material orofaríngeo, se desarrolla una neumonía primaria o un absceso por *Candida*. Con mayor frecuencia, la candidiasis diseminada en forma hematogena produce lesiones en los pulmones y demás órganos. El diagnóstico de neumonía por *Candida* auténtica requiere de confirmación histopatológica.

En contraste con la neumonía, la colonización por especies *Candida* de las vías respiratorias y/o la contaminación de las secreciones respiratorias con material orofaríngeo son sumamente comunes. Lamentablemente, el cultivo positivo de las secreciones respiratorias se usa frecuentemente como indicación para iniciar la terapia antifúngica en pacientes febriles que no tienen otra evidencia de enfermedad invasiva. Múltiples estudios prospectivos y retrospectivos, incluidos estudios de autopsias, demuestran sistemáticamente el poco valor predictivo del crecimiento de *Candida* a partir de secreciones respiratorias, incluyendo el líquido de lavaje broncoalveolar. Debido a lo excepcional de la neumonía por *Candida*, el hallazgo extremadamente común de *Candida* en secreciones respiratorias y la falta de especificidad de este hallazgo [246–248], no se debe tomar la decisión de iniciar una terapia antifúngica basándose únicamente en los resultados de cultivos de las vías respiratorias.

XIV. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA LA CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA NO GENITAL?

Recomendaciones: candidiasis orofaríngea

60. Para casos de enfermedad leve, se recomiendan comprimidos de clotrimazol, en dosis de 10 mg 5 veces al día, suspensión de nistatina en una concentración de 100.000 U/ml y en dosis de 4 a 6 ml 4 veces por día, o entre 1 y 2 pastillas de nistatina (200.000 U cada una) administradas 4 veces al día durante 7 a 14 días (B-II).

61. Para casos de enfermedad moderada a grave, se recomienda fluconazol oral en dosis de 100 a 200 mg (3 mg/kg) diarios durante 7 a 14 días (A-I).

62. En casos de enfermedad resistente al fluconazol, se recomiendan tanto una solución de itraconazol en dosis de 200 mg diarios como una suspensión de posaconazol en dosis de 400 mg, dos veces al día durante 3 días, y luego 400 mg diarios durante hasta 28 días (A-II). Se recomiendan voriconazol en dosis de 200 mg diarios, 2 veces al día, o suspensión oral de 1 ml de AmB-d, administrada en dosis de 100 mg/ml, 4 veces al día, cuando fracasa el tratamiento con otros agentes (B-II). Se puede usar una equinocandina intravenosa o AmB-d en

dosis de 0,3 mg/kg diarios para el tratamiento de pacientes con enfermedad resistente (B-II).

63. La terapia inhibidora crónica suele no ser necesaria para pacientes infectados con el VIH (A-I). Si fuera necesaria una terapia inhibidora, se recomienda fluconazol en dosis de 100 mg 3 veces por semana (A-I). Se recomienda el tratamiento con HAART (terapia antirretroviral altamente activa) para reducir infecciones recurrentes (A-I).

64. Para candidiasis relacionada con prótesis dentales, se recomienda, además de la terapia antifúngica, la desinfección de la prótesis (B-II).

Recomendaciones: candidiasis esofágica

65. La terapia antifúngica sistémica es necesaria siempre (A-II). Se recomienda fluconazol oral, en dosis de 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios, durante 14 a 21 días (A-I). Es preciso utilizar fluconazol intravenoso, en dosis de 400 mg (6 mg/kg) diarios, AmB-d en dosis de 0,3 a 0,7 mg/kg diarios, o una equinocandina, en pacientes que no toleren la terapia oral (B-II). Es adecuado realizar una prueba diagnóstica de terapia antifúngica antes de un examen endoscópico (B-II).

66. En casos de enfermedad resistente al fluconazol, se recomiendan una solución de itraconazol en dosis de 200 mg diarios, una suspensión de posaconazol en dosis de 400 mg, dos veces al día o voriconazol en dosis de 200 mg dos veces al día, administrados en forma oral o intravenosa, de 14 a 21 días (A-III). La micafungina en dosis de 150 mg diarios, la caspofungina en dosis de 50 mg diarios, la anidulafungina en dosis de 200 mg diarios o AmB-d en dosis de 0,3 a 0,7 mg/kg diarios son alternativas aceptables (B-II).

67. Se recomienda una terapia inhibidora con fluconazol en dosis de 100 a 200 mg 3 veces por semana en casos de infecciones recurrentes (A-I).

68. En pacientes con SIDA, se recomienda el tratamiento con HAART para reducir infecciones recurrentes (A-I).

Resumen de evidencia

La mayoría de los casos de candidiasis orofaríngea y esofágica son causados por *C. albicans*, ya sea sola o en una infección mezclada [249, 250]. Se han descrito infecciones sintomáticas causadas por *C. glabrata* y *C. krusei* solas [251]. Se han realizado múltiples estudios prospectivos aleatorizados de candidiasis orofaríngea con participación de pacientes con SIDA y pacientes con cáncer. La mayoría de los pacientes respondió inicialmente a la terapia tópica [249, 252, 253]. En pacientes infectados con VIH, es posible que ocurra una recaída sintomática en casos de terapia tópica antes que en casos tratados con fluconazol [252], y puede que se desarrolle resistencia a cualquiera de los dos regímenes. El fluconazol y la solución de itraconazol son superiores al ketoconazol y a las cápsulas de itraconazol [254–256]. Se ha recomendado una dosis de solución de itraconazol de 2,5 mg/kg, dos veces al día, para pacientes pediátricos de

más de 5 años de edad [67]. Los efectos locales de las soluciones orales podrían ser tan importantes como los efectos sistémicos. La suspensión de posaconazol también es tan eficaz como el fluconazol en pacientes con SIDA [257].

Suele haber infecciones recurrentes en pacientes con inmunosupresión en curso, en especial en los que tienen SIDA. La terapia inhibidora a largo plazo con fluconazol es eficaz para la prevención de candidiasis orofaríngea [30, 258, 259]. Se compara la terapia inhibidora a largo plazo con fluconazol con el uso episódico de fluconazol en respuesta a la enfermedad sintomática. La terapia inhibidora continua redujo el índice de recaída de manera más efectiva que la terapia intermitente, pero se asoció con un aumento de la resistencia microbiológica. La frecuencia de enfermedad resistente al tratamiento fue la misma en los 2 grupos [30]. La AmB-d oral, la nistatina y las cápsulas de itraconazol son menos efectivas que el fluconazol en la prevención de la candidiasis orofaríngea [260, 261].

Las infecciones resistentes al fluconazol deben tratarse, inicialmente, con solución de itraconazol. Entre el 64% y el 80% de los pacientes responderá a esta terapia [251, 262]. La suspensión de posaconazol es eficaz en aproximadamente el 74% de los pacientes con candidiasis orofaríngea o esofágica resistente al tratamiento [263], y el voriconazol podría ser eficaz en caso de infecciones resistentes al fluconazol [264]. La caspofungina, micafungina o anidulafungina intravenosas son alternativas razonables a los triazoles [47–50]. La AmB-d oral o intravenosa también es efectiva en algunos pacientes [265]. La inmunomodulación con factores de estimulación de colonias de granulocitos macrófagos [266] e IFN- γ [267] adjuntos ha sido utilizada en casos de candidiasis oral resistente al tratamiento.

La presencia de candidiasis orofaríngea y disfagia u odinofagia predice una candidiasis esofágica. Una alternativa más económica del examen endoscópico en pacientes con candidiasis esofágica sospechada es un ensayo terapéutico con fluconazol; la mayoría de los pacientes con candidiasis esofágica verán resueltos sus síntomas en un plazo de 7 días a partir del inicio de la terapia [268]. El fluconazol es superior al ketoconazol, las cápsulas de itraconazol y la flucitosina; la solución de itraconazol es comparable al fluconazol para el tratamiento de la candidiasis esofágica [269, 270]. Hasta el 80% de los pacientes con infecciones resistentes al fluconazol responderán a la solución de itraconazol [262]. El voriconazol es tan eficaz como el fluconazol, y ha demostrado tener éxito en el tratamiento de casos de enfermedad resistente al fluconazol, pero se asocia con un índice más alto de eventos adversos [264, 271].

Las equinocandinas se asocian con índices de recaída más altos que los notados con fluconazol [47–50]. La enfermedad resistente al fluconazol responde ante la caspofungina, y es probable que la micafungina y la anidulafungina tengan similar eficacia. En pacientes con SIDA avanzado, son comunes las

infecciones recurrentes, y la terapia inhibidora con fluconazol a largo plazo es eficaz para prevenir recurrencias [30].

En pacientes infectados con VIH, el uso de HAART se ha asociado con índices decrecientes de portadores de *C. albicans* oral, y menor frecuencia de candidiasis orofaríngea sintomática [272]. Por lo tanto, la HAART debería usarse como terapia adjunta, siempre que sea posible, para todos los pacientes infectados con VIH que padezcan candidiasis orofaríngea o esofágica.

La candidiasis mucocutánea crónica es una afección poco común que se caracteriza por una onicomycosis persistente crónica y lesiones mucocutáneas producidas por especies de *Candida*. Algunos pacientes tienen un timoma o un síndrome de poliendocrinopatía autoinmune de tipo 1 [273]. El fluconazol debe usarse como terapia inicial en casos de candidiasis en estos pacientes. La respuesta a la terapia antifúngica podría retrasarse cuando la piel o las uñas se ven ampliamente afectadas, y casi siempre ocurrirán recaídas. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes requiere terapia antifúngica inhibidora crónica. Es común el desarrollo de infecciones resistentes al fluconazol [274]. Los pacientes con infecciones por *Candida* resistentes al fluconazol deben ser tratados en forma similar a los pacientes con SIDA que tienen infecciones resistentes al fluconazol.

XV. ¿DEBE UTILIZARSE PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN RECEPTORES DE TRASPLANTES DE ÓRGANOS SÓLIDOS, PACIENTES EN UCI, PACIENTES NEUTROPÉNICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA Y RECEPTORES DE TRASPLANTES DE CÉLULAS MADRE EN RIESGO DE CONTRAER CANDIDIASIS?

Recomendaciones

69. Para receptores de trasplantes de órganos sólidos, se recomienda fluconazol en dosis de 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios o LAmB en dosis de 1 a 2 mg/kg diarios, cada uno durante 7 a 14 días por lo menos, como profilaxis posoperatoria en caso de receptores de trasplantes de hígado (A-I), páncreas (B-II) e intestino delgado (B-III) de alto riesgo.

70. Para pacientes en UCI, se recomienda fluconazol en dosis de 400 mg (6 mg/kg) diarios en el caso de pacientes de alto riesgo, en unidades de adultos con una alta incidencia de candidiasis invasiva (B-I).

71. Para pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, se recomienda fluconazol en dosis de 400 mg (6 mg/kg) diarios (A-I), posaconazol en dosis de 200 mg 3 veces por día (A-I) o caspofungina en dosis de 50 mg diarios (B-II) durante la quimioterapia de inducción, mientras dure la neutropenia. El itraconazol oral en dosis de 200 mg diarios es una

alternativa efectiva (A-I), pero ofrece pocas ventajas y no se tolera tan bien como estos agentes.

72. Para receptores de trasplantes de células madre con neutropenia, se recomiendan fluconazol en dosis de 400 mg (6 mg/kg) diarios, posaconazol en dosis de 200 mg 3 veces por día o micafungina en dosis de 50 mg diarios durante el período de riesgo de neutropenia (A-I).

Resumen de evidencia

Los pacientes que se someten a un trasplante de hígado con al menos 2 factores de riesgo claves, incluidos retrasplante, nivel de creatinina superior a 2,0 mg/dl, coledocoyeyunostomía, uso intraoperatorio de más de 40 U de hemoderivados, tiempo intraoperatorio prolongado (más de 1 h) y colonización fúngica detectada al menos 2 días antes y 3 días después del trasplante, se han identificado como en alto riesgo de candidiasis invasiva [275, 276]. Un ensayo retrospectivo con fluconazol [277] y varios ensayos prospectivos que usan L-AmB [278] o fluconazol [279, 280] exhibieron índices reducidos de infección fúngica invasiva. El estudio más grande comparó al fluconazol con un placebo, ambos administrados durante 70 días después de la cirugía, y exhibió infecciones fúngicas en el 6% de los receptores de fluconazol, en comparación con el 23% de los receptores del placebo [280]. El estudio más reciente de profilaxis antifúngica en receptores de trasplantes de hígado de alto riesgo comparó la L-AmB, administrada en dosis de 2 mg/kg/día, con un placebo, durante 14 días después del trasplante, y demostró un beneficio numérico a favor de la L-AmB [281].

El riesgo de candidiasis entre receptores de trasplantes de páncreas es probablemente inferior que entre los receptores de trasplantes de hígado. Sin embargo, una revisión retrospectiva de 445 receptores de trasplantes de páncreas consecutivos reveló una frecuencia del 6% de infección fúngica intraabdominal en quienes recibieron profilaxis con fluconazol a una dosis de 400 mg/día durante 7 días después del trasplante, en comparación con una frecuencia del 10% ($P =$ irrelevante) en quienes no recibieron profilaxis [282]. También hubo mejoras relevantes en el índice de supervivencia de injertos a 1 año y en la supervivencia general entre pacientes sin infección. Los receptores de trasplantes de intestino delgado son un grupo en gran riesgo de infección fúngica invasiva [283]. No hay ensayos aleatorizados de profilaxis antifúngica entre este pequeño grupo de pacientes, pero la mayoría de los expertos está de acuerdo en que es razonable administrar fluconazol, a una dosis de 400 mg diarios (6 mg/kg diarios en niños) durante al menos 2 semanas después del trasplante. El riesgo de candidiasis invasiva luego de un trasplante de otros órganos sólidos, tales como riñones y corazones, parece ser demasiado bajo como para justificar una profilaxis de rutina [284].

En el caso de UCI que exhiban índices muy altos de candidiasis invasiva, en comparación con los índices normales de entre el 1% y el 2%, puede que se justifique la profilaxis an-

tifúngica [285], y los pacientes selectos de la UCI que corran un riesgo más alto (más del 10%) de contraer candidiasis invasiva podrían beneficiarse de la mencionada profilaxis [102]. Hay 3 ensayos aleatorizados, controlados por placebo, que demostraron una reducción en la incidencia de la candidiasis invasiva en unidades u hospitales individuales, seleccionando pacientes con alto riesgo de infección [286–288]. Metaanálisis recientes han confirmado esta conclusión; no obstante, es importante enfatizar que los estudios primarios y los análisis posteriores fracasaron todos en la demostración de un beneficio de supervivencia asociado con esta estrategia [289, 290]. Ninguno de los estudios antemencionados de profilaxis antifúngica en la UCI demostró un aumento de la resistencia al fluconazol ni modificaciones ecológicas relevantes en las especies de *Candida*.

En pacientes de quimioterapia neutropénicos, un metaanálisis de ensayos aleatorizados controlados por placebo demostró que los agentes antifúngicos sistémicos activos pueden reducir la cantidad de infecciones superficiales e invasivas por *Candida* [291]. Un ensayo aleatorizado controlado demostró que la administración de posaconazol disminuye las infecciones fúngicas invasivas, en comparación con la administración de fluconazol o itraconazol, en pacientes con neutropenia inducida por la quimioterapia, que padecieron leucemia aguda y síndrome mielodisplásico [127], y un estudio de etiqueta abierta de profilaxis con caspofungina comparada con itraconazol en pacientes con malignidades hematológicas sometidos a quimioterapia de inducción concluyó que los 2 fármacos son equivalentes [292]. Un metaanálisis de 13 estudios aleatorizados controlados demostró la eficacia del itraconazol (administrado en forma oral e intravenosa) como profilaxis antifúngica en pacientes neutropénicos con malignidades hematológicas, pero el itraconazol ofrece pocas ventajas respecto a muchos otros agentes antifúngicos y no se tolera tan bien [293].

En receptores de trasplantes de células madre, la micafungina administrada en dosis de 50 mg diarios antes del injerto redujo significativamente los episodios de candidiasis, en comparación con el fluconazol administrado en dosis de 400 mg diarios, y se asoció con una tendencia a índices más bajos de aspergilosis [128]. Se demostró que, luego del trasplante, el posaconazol es más efectivo que el fluconazol para prevenir infecciones fúngicas invasivas en receptores de trasplantes de células madre con enfermedad de injerto contra huésped grave [126]. Un estudio aleatorizado, doble ciego, recientemente terminado, que comparó al fluconazol (400 mg diarios) con el voriconazol (200 mg diarios) durante 100 días después de un trasplante como profilaxis antifúngica primaria en receptores de alotrasplantes de células madre demostró que no hay diferencias relevantes en la incidencia de la infección fúngica invasiva o de la supervivencia sin hongos [294]. La utilidad de otros agentes potencialmente activos, tales como el itraconazol y la AmB, en

receptores de trasplantes de células madre, está limitada por la toxicidad, las interacciones entre fármacos, cuestiones logísticas o la biodisponibilidad [295]. Se desconoce la duración óptima de la profilaxis, pero, como mínimo, debería incluir el período de riesgo de neutropenia.

MEDIDAS DE CALIDAD

1. Todos los pacientes con candidemia deben someterse a una evaluación oftalmológica con dilatación de pupila para descartar una endoftalmitis por *Candida*. Este procedimiento tiene repercusiones terapéuticas directas, porque los pacientes con endoftalmitis podrían necesitar cirugía y terapia local, y los pacientes con enfermedad diseminada necesitan rondas más prolongadas de terapia sistémica. Sugerimos que esto se lleve a cabo en un momento en el cual la candidemia parezca estar bajo control y cuando no sea probable una nueva diseminación hacia el ojo. Es posible que los pacientes neutropénicos no manifiesten una endoftalmitis visible hasta que se recuperen de la neutropenia; por lo tanto, el examen oftalmológico en pacientes neutropénicos debería llevarse a cabo luego de la recuperación del recuento de neutrófilos.

2. La terapia antifúngica debe iniciarse, en todos los pacientes candidémicos, dentro de las 24 horas posteriores a un cultivo de sangre con resultado de levaduras positivo. Los estudios recientes enfatizan la importancia de actuar ante un resultado positivo de un cultivo de sangre iniciando inmediatamente la terapia antifúngica sistémica, ya que los retrasos están asociados con un aumento de la mortalidad.

3. Deberán obtenerse cultivos de sangre de seguimiento de todos los pacientes con candidemia, para garantizar la desaparición de *Candida* del torrente sanguíneo. El panel de expertos recomienda que los cultivos de sangre se realicen a diario, o día por medio, hasta que ya no presenten levaduras.

ESPECIALIDADES DEL PANEL DE EXPERTOS

Los siguientes miembros del panel de expertos son especialistas en enfermedades infecciosas: P.G.P. (presidente), C.A.K., D.A., T.E.C., J.E.E., S.G.F., J.F.F., B.-J.K., L.O.-Z., A.C.R., J.H.R. y J.D.S. Los siguientes miembros del panel de expertos son especialistas en enfermedades infecciosas pediátricas: D.K.B. y T.J.W.

Agradecimientos

El panel de expertos agradece a los Dres. William Dismukes, Preeti N. Malani, Marcio Nucci y Coleman Rotstein por su atenta revisión de borradores anteriores de las guías.

Asistencia financiera. The Infectious Diseases Society of America (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos).

Conflictos de intereses potenciales. P.G.P. ha percibido honorarios y subvenciones de investigación, y se ha desempeñado como consultor para Schering-Plough, Astellas Pharma, Merck, Novartis, Basilea y Pfizer Pharmaceuticals. D.A. se ha desempeñado como asesor y percibió honorarios

de Pfizer Pharmaceuticals, Merck y Astellas Pharma y ha recibido subvenciones de investigación de Astellas Pharma, Pfizer Pharmaceuticals y los National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud). D.K.B. ha recibido financiación de investigación de parte de Astellas Pharma, Biosynexus, Associates of Cape Cod, Pfizer, Rockey, el National Institute of Child Health and Human Development (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano) y del Thrasher Research Fund y ha recibido subvenciones organizativas de AstraZeneca International, Johnson and Johnson, Medicines Company, MedImmune y Pfizer. T.C. se ha desempeñado como consultor para Pfizer Pharmaceuticals, Merck y Novartis y ha percibido honorarios de Pfizer Pharmaceuticals, Merck, Novartis, Schering-Plough y Roche Diagnostics. S.G.F. ha recibido subvenciones de investigación de Pfizer, Amgen y Merck; ha recibido financiación de investigación de los Institutos Nacionales de Salud y de Columbia University; se ha desempeñado como consultor de Theravance, Forest Pharmaceuticals y Semorex y posee acciones de NovaDigm Therapeutics. J.F.F. ha percibido honorarios de Pfizer Pharmaceuticals, Merck y Wyeth. C.A.K. percibe regalías de UpToDate y Springer Publisher y ha recibido financiación de Merck, los Centers for Disease Control and Prevention (Centros para Control y Prevención de Enfermedades), Astellas Pharma y Romark Laboratories. B.-J.K. se ha desempeñado como consultor o asesor de Basilea Pharmaceutica, Novartis, Pfizer Pharmaceuticals y Schering-Plough y ha percibido honorarios de MSD, Pfizer Pharmaceuticals y Schering-Plough. L.O.-Z. se ha desempeñado como consultor de Astellas Pharma, Merck, Pfizer Pharmaceuticals y Viracor; ha percibido honorarios de Gilead, Merck, Pfizer y Astellas Pharma y ha recibido subvenciones de investigación de Merck, Pfizer Pharmaceuticals, Astellas Pharma, Basilea Pharmaceutica, Associates of Cape Cod y Viracor. A.C.R. se ha desempeñado como consultor o asesor de Pfizer Pharmaceuticals, Astellas Pharma y Merck, ha percibido honorarios de Pfizer Pharmaceuticals y ha recibido subvenciones de investigación de Pfizer Pharmaceuticals y Merck. J.E.E. ha recibido financiación de investigación de Schering-Plough, Schering, Enzon, Merck, Basilea Pharmaceutica, Pfizer Pharmaceuticals, Astellas Pharma y Cubist Pharmaceuticals, ha integrado las juntas de asesoría científica de Merck, Pfizer, Gilead, Enzon, Cereza y Calixia y es fundador de NovaDigm Therapeutics. J.D.S. ha percibido honorarios de Pfizer Pharmaceuticals, Merck y KV Pharmaceuticals, ha recibido financiación de investigación de Pfizer Pharmaceuticals, Merck y Astellas Pharma y se ha desempeñado como consultor de Merck, Pfizer y Embil. T.J.W. ha recibido financiación de investigación de Astellas Pharma y Vicuron a través del Cooperative Research and Development Agreement (Acuerdo Cooperativo de Investigación y Desarrollo). J.F.R. es empleado de Astra Zeneca.

References

1. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1455–60.
2. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634–43.
3. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:317–22.
4. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35:627–30.
5. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309–17.
6. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181: 309–16.

7. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* **1999**; 28:1071–9.
8. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin Infect Dis* **2004**; 38:311–20.
9. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol* **2005**; 43:4434–40.
10. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* **2002**; 8:405–12.
11. Gudlaugsson O. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* **2003**; 37:1172–7.
12. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1232–9.
13. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2005**; 26:540–7.
14. Field MJ. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Washington, DC: National Academy Press, **1990**.
15. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J* **1979**; 121:1193–254.
16. Linden P, Lee L, Walsh TJ. Retrospective analysis of the dosage of amphotericin B lipid complex for the treatment of invasive fungal infections. *Pharmacotherapy* **1999**; 19:1261–8.
17. Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**; 41:1944–8.
18. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* **2002**; 49(Suppl 1):37–41.
19. Bowden RA, Cays M, Gooley T, Mamelok RD, van Burik JA. Phase I study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant. *J Infect Dis* **1996**; 173:1208–15.
20. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* **1998**; 26:1383–96.
21. Wingard JR. Lipid formulations of amphotericins: are you a lump or a splitter? *Clin Infect Dis* **2002**; 35:891–5.
22. Agustín J, Lacson S, Raffalli J, Aguero-Rosenfeld ME, Wormser GP. Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: preliminary findings based on three cases. *Clin Infect Dis* **1999**; 29:686–7.
23. Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis* **2000**; 182:274–82.
24. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* **2001**; 32:686–93.
25. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* **2006**; 19:435–47.
26. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, et al. International and multicenter comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *J Clin Microbiol* **2005**; 43:3884–9.
27. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* **1994**; 331:1325–30.
28. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:1221–8.
29. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, et al. Treatment of complicated *Candida vaginitis*: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* **2001**; 185:363–9.
30. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1473–80.
31. Arndt CA, Walsh TJ, McCully CL, Balis FM, Pizzo PA, Poplack DG. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system. *J Infect Dis* **1988**; 157:178–80.
32. Eichel M, Just-Nubling G, Helm EB, Stille W. Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis. *Mycoses* **1996**; 39(Suppl 1):102–6.
33. Lange D, Pavao JH, Wu J, Klausner M. Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H₂ blockers. *J Clin Pharmacol* **1997**; 37:535–40.
34. Van Peer A, Woestenborghs R, Heykants J, Gasparini R, Gauwenbergh G. The effects of food and dose on the oral systemic availability of itraconazole in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* **1989**; 36:423–6.
35. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* **2004**; 122:42–7.
36. Lutsar I, Roffey S, Troke P. Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* **2003**; 37:728–32.
37. Leveque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* **2006**; 27:274–84.
38. von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. *BMC Clin Pharmacol* **2006**; 6:6.
39. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**; 50:1570–2.
40. Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther* **2004**; 75:587–8.
41. Courtney R, Pai S, Laughlin M, Lim J, Batra V. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**; 47:2788–95.
42. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* **2006**; 42:1171–8.
43. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* **2006**; 43:215–22.
44. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:1445–57.
45. Walsh TJ. Echinocandins—an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* **2002**; 347:2070–2.
46. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* **2006**; 355:1154–9.
47. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus

- amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* **2001**;33:1529–35.
48. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* **2002**;113:294–9.
 49. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* **2004**;39:842–9.
 50. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* **2004**;39:770–5.
 51. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* **2002**;347:2020–9.
 52. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* **2007**;369:1519–27.
 53. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* **2007**;356:2472–82.
 54. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* **2007**;45:883–93.
 55. Schonebeck J, Polak A, Fernex M, Scholer HJ. Pharmacokinetic studies on the oral antimycotic agent 5-fluorocytosine in individuals with normal and impaired kidney function. *Chemotherapy* **1973**;18:321–36.
 56. Stamm AM, Diasio RB, Dismukes WE, et al. Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. *Am J Med* **1987**;83:236–42.
 57. Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol* **1998**;44:343–500.
 58. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am* **2005**;52:895–915.
 59. van den Anker JN, van Popele NM, Sauer PJ. Antifungal agents in neonatal systemic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**;39:1391–7.
 60. Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* **2000**;28:223–6.
 61. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* **1990**;116:791–7.
 62. Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo PA, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr* **1992**;120:987–93.
 63. Saxen H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther* **1993**;54:269–77.
 64. Seay RE, Larson TA, Toscano JB, Bostrom BC, O'Leary MC, Uden DL. Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy* **1995**;15:52–8.
 65. Wade KC, Wu D, Kaufman DA, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**;52:4043–9.
 66. de Repentigny L, Ratelle J, Leclerc JM, et al. Repeated-dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* **1998**;42:404–8.
 67. Groll AH, Wood L, Roden M, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cyclodextrin itraconazole in pediatric patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:2554–63.
 68. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**;48:2166–72.
 69. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis* **2005**;18:484–9.
 70. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**;49:3317–24.
 71. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* **2006**;25:1110–5.
 72. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**;50:632–8.
 73. Smith PB. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Ped Infect Dis J* (in press).
 74. Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf* **2003**;2:475–83.
 75. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* **2008**;46:201–11.
 76. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard, 3rd. ed. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: CLSI, **2008**.
 77. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**;49:3640–5.
 78. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* **2006**;43:25–31.
 79. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* **2005**;366:1435–42.
 80. Wiederhold NP, Lewis RE. The echinocandin antifungals: an overview of the pharmacology, spectrum and clinical efficacy. *Expert Opin Investig Drugs* **2003**;12:1313–33.
 81. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* **2007**;20:133–63.
 82. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* **1995**;155:2429–35.
 83. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* **1995**;21:994–6.
 84. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2000**;19:602–7.
 85. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE Jr, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* **2000**;106:E63.
 86. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* **2001**;33:1959–67.
 87. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* **1998**;104:238–45.
 88. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* **1996**;101:170–8.
 89. Betts R, Glasmacher A, Maertens J, et al. Efficacy of caspofungin against invasive *Candida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer* **2006**;106:466–73.
 90. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia.

- National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* **1999**; 340:764–71.
91. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, 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.
 92. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* **2002**; 346:225–34.
 93. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* **1994**; 220:751–8.
 94. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RE, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Arch Intern Med* **1989**; 149:2349–53.
 95. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* **1989**; 2:1437–40.
 96. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis* **2001**; 33:177–86.
 97. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* **2004**; 25:628–33.
 98. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* **2002**; 17: 168–75.
 99. Sandven P, Giercksky KE. Yeast colonization in surgical patients with intra-abdominal perforations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2001**; 20:475–81.
 100. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system (“*Candida* score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* **2006**; 34:730–7.
 101. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* **2005**; 43:235–43.
 102. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2007**; 26:271–6.
 103. Sendid B, Jouault T, Coudriau R, et al. Increased sensitivity of mannanemia detection tests by joint detection of α - and β -linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* **2004**; 42:164–71.
 104. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:654–9.
 105. Obayashi T. Reappraisal of the serum (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis* **2008**; 46:1864–70.
 106. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:199–205.
 107. McMullen R, Metwally L, Coyle, PV, et al. A prospective clinical trial of a real-time PCR assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* **2008**; 46:890–6.
 108. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* **2004**; 32:2443–9.
 109. Shan YS, Sy ED, Wang ST, Lee JC, Lin PW. Early presumptive therapy with fluconazole for occult *Candida* infection after gastrointestinal surgery. *World J Surg* **2006**; 30:119–26.
 110. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* **2008**; 149:83–90.
 111. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:730–51.
 112. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* **1982**; 72:101–11.
 113. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* **1989**; 86:668–72.
 114. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* **1997**; 15:139–47.
 115. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* **2001**; 19:253–9.
 116. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* **2001**; 97:1604–10.
 117. Prella M, Bille J, Pugnale M, et al. Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2005**; 51:95–101.
 118. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, et al. 1,3- β -D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* **2008**; 46:878–85.
 119. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1242–50.
 120. White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* **1998**; 27:296–302.
 121. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis* **2000**; 31:1155–63.
 122. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* **2000**; 108:282–9.
 123. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med* **1998**; 105:478–83.
 124. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* **1996**; 32A:814–20.
 125. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **2001**; 135:412–22.
 126. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* **2007**; 356:335–47.
 127. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* **2007**; 356:348–59.
 128. Van Burik JA. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against

- invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **2004**;39:1407–16.
129. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* **2000**;160:678–82.
 130. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* **2000**;30:14–8.
 131. Jacobs LG, Skidmore EA, Cardoso LA, Ziv F. Bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections. *Clin Infect Dis* **1994**;18:313–8.
 132. Kobayashi CC, de Fernandes OF, Miranda KC, de Sousa ED, Silva Mdo R. Candiduria in hospital patients: a study prospective. *Mycopathologia* **2004**;158:49–52.
 133. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* **2003**;29:1069–76.
 134. van Etten EW, van den Heuvel-de Groot C, Bakker-Woudenberg IA. Efficacies of amphotericin B-desoxycholate (fungizone), liposomal amphotericin B (ambisome), and fluconazole in the treatment of systemic candidosis in immunocompetent and leucopenic mice. *J Antimicrob Chemother* **1993**;32:723–39.
 135. Abruzzo GK, Gill CJ, Flattery AM, et al. Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**;44:2310–8.
 136. Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, Kartsonis NA. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin Infect Dis* **2007**;44:e46–9.
 137. Wise GJ, Shteynshlyuger A. How to diagnose and treat fungal infections in chronic prostatitis. *Curr Urol Rep* **2006**;7:320–8.
 138. Bartkowski DP, Lanesky JR. Emphysematous prostatitis and cystitis secondary to *Candida albicans*. *J Urol* **1988**;139:1063–5.
 139. Jenkin GA, Choo M, Hosking P, Johnson PD. Candidal epididymorchitis: case report and review. *Clin Infect Dis* **1998**;26:942–5.
 140. Chung BH, Chang SY, Kim SI, Choi HS. Successfully treated renal fungal ball with continuous irrigation of fluconazole. *J Urol* **2001**;166:1835–6.
 141. Bartone FF, Hurwitz RS, Rojas EL, Steinberg E, Franceschini R. The role of percutaneous nephrostomy in the management of obstructing candidiasis of the urinary tract in infants. *J Urol* **1988**;140:338–41.
 142. Shih MC, Leung DA, Roth JA, Hagspiel KD. Percutaneous extraction of bilateral renal mycetomas in premature infant using mechanical thrombectomy device. *Urology* **2005**;65:1226.
 143. Babu R, Hutton KA. Renal fungal balls and pelvi-ureteric junction obstruction in a very low birth weight infant: treatment with streptokinase. *Pediatr Surg Int* **2004**;20:804–5.
 144. Chitale SV, Shaïda N, Burt G, Burgess N. Endoscopic management of renal candidiasis. *J Endourol* **2004**;18:865–6.
 145. Sobel JD, Faro S, Force RW, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* **1998**;178:203–11.
 146. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. *Clin Infect Dis* **1995**;20(Suppl 1):S80–90.
 147. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med* **1997**;337:1896–903.
 148. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *Bjog* **2002**;109:85–95.
 149. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* **2003**;189:1297–300.
 150. Sobel JD, Vazquez JA. Symptomatic vulvovaginitis due to fluconazole-resistant *Candida albicans* in a female who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* **1996**;22:726–7.
 151. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* **2004**;351:876–83.
 152. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* **1988**;108:88–100.
 153. Walsh TJ, Whitcomb PO, Revankar SG, Pizzo PA. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* **1995**;76:2357–62.
 154. Gokhale PC, Barapatre RJ, Advani SH, Kshirsagar NA, Pandya SK. Successful treatment of disseminated candidiasis resistant to amphotericin B by liposomal amphotericin B: a case report. *J Cancer Res Clin Oncol* **1993**;119:569–71.
 155. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* **1991**;91:142–50.
 156. Kauffman CA, Bradley SE, Ross SC, Weber DR. Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Am J Med* **1991**;91:137–41.
 157. Sora F, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Successful treatment with caspofungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis* **2002**;35:1135–6.
 158. Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2003**;22:651–5.
 159. Legrand F, Lecuit M, Dupont B, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* **2008**;46:696–702.
 160. Hendrickx L, Van Wijngaerden E, Samson I, Peetermans WE. Candidal vertebral osteomyelitis: report of 6 patients and a review. *Clin Infect Dis* **2001**;32:527–33.
 161. Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. *Clin Infect Dis* **2001**;33:523–30.
 162. Hennequin C, Bouree P, Hiesse C, Dupont B, Charpentier B. Spondylodiskitis due to *Candida albicans*: report of two patients who were successfully treated with fluconazole and review of the literature. *Clin Infect Dis* **1996**;23:176–8.
 163. Malani PN, McNeil SA, Bradley SE, Kauffman CA. *Candida albicans* sternal wound infections: a chronic and recurrent complication of median sternotomy. *Clin Infect Dis* **2002**;35:1316–20.
 164. Sugar AM, Saunders C, Diamond RD. Successful treatment of *Candida osteomyelitis* with fluconazole: a noncomparative study of two patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1990**;13:517–20.
 165. Dan M, Priel I. Failure of fluconazole therapy for sternal osteomyelitis due to *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* **1994**;18:126–7.
 166. Petrikos G, Skiada A, Sabatakou H, Antoniadou A, Dosios T, Giamaellou H. Case report: successful treatment of two cases of post-surgical sternal osteomyelitis, due to *Candida krusei* and *Candida albicans*, respectively, with high doses of triazoles (fluconazole, itraconazole). *Mycoses* **2001**;44:422–5.
 167. Legout L, Assal M, Rohner P, Lew D, Bernard L, Hoffmeyer P. Successful treatment of *Candida parapsilosis* (fluconazole-resistant) osteomyelitis with caspofungin in a HIV patient. *Scand J Infect Dis* **2006**;38:728–30.
 168. Marra F, Robbins GM, Masri BA, et al. Amphotericin B-loaded bone cement to treat osteomyelitis caused by *Candida albicans*. *Can J Surg* **2001**;44:383–6.
 169. Clancy CJ, Nguyen MH, Morris AJ. Candidal mediastinitis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis* **1997**;25:608–13.
 170. Harris MC, Pereira GR, Myers MD, et al. Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases. *Pediatr Emerg Care* **2000**;16:249–51.
 171. Weigl JA. Candida arthritis in a premature infant treated successfully with oral fluconazole for six months. *Ann Acad Med Singapore* **2000**;29:253–5.
 172. Sim JP, Kho BC, Liu HS, Yung R, Chan JC. *Candida tropicalis* arthritis

- of the knee in a patient with acute lymphoblastic leukaemia: successful treatment with caspofungin. *Hong Kong Med J* **2005**; 11:120–3.
173. Merrer J, Dupont B, Nieszowska A, De Jonghe B, Outin H. *Candida albicans* prosthetic arthritis treated with fluconazole alone. *J Infect* **2001**; 42:208–9.
 174. Tunkel AR, Thomas CY, Wispelwey B. *Candida* prosthetic arthritis: report of a case treated with fluconazole and review of the literature. *Am J Med* **1993**; 94:100–3.
 175. Sanchez-Portocarrero J, Perez-Cecilia E, Corral O, Romero-Vivas J, Picazo JJ. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2000**; 37:169–79.
 176. Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by *Candida* species: an emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* **1995**; 21:323–7.
 177. Sanchez-Portocarrero J, Martin-Rabadañ P, Saldana CJ, Perez-Cecilia E. *Candida* cerebrospinal fluid shunt infection: report of two new cases and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1994**; 20:33–40.
 178. Voice RA, Bradley SF, Sangeorzan JA, Kauffman CA. Chronic candidal meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. *Clin Infect Dis* **1994**; 19:60–6.
 179. Geers TA, Gordon SM. Clinical significance of *Candida* species isolated from cerebrospinal fluid following neurosurgery. *Clin Infect Dis* **1999**; 28:1139–47.
 180. Casado JL, Quereda C, Oliva J, et al. Candidal meningitis in HIV-infected patients: analysis of 14 cases. *Clin Infect Dis* **1997**; 25:673–6.
 181. Smego RA Jr, Perfect JR, Durack DT. Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida* meningitis. *Rev Infect Dis* **1984**; 6:791–801.
 182. Burgert SJ, Classen DC, Burke JP, Blatter DD. Candidal brain abscess associated with vascular invasion: a devastating complication of vascular catheter-related candidemia. *Clin Infect Dis* **1995**; 21:202–5.
 183. Bonomo RA, Strauss M, Blinkhorn R, Salata RA. *Torulopsis (Candida) glabrata*: a new pathogen found in spinal epidural abscess. *Clin Infect Dis* **1996**; 22:588–9.
 184. Prabhu RM, Orenstein R. Failure of caspofungin to treat brain abscesses secondary to *Candida albicans* prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1253–4.
 185. Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, Vendemmia M, de Lucia A. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* **1998**; 17:146–8.
 186. Gurses N, Kalayci AG. Fluconazole monotherapy for candidal meningitis in a premature infant. *Clin Infect Dis* **1996**; 23:645–6.
 187. Epelbaum S, Laurent C, Morin G, Berquin P, Piussan C. Failure of fluconazole treatment in *Candida* meningitis. *J Pediatr* **1993**; 123:168–9.
 188. Marr B, Gross S, Cunningham C, Weiner L. Candidal sepsis and meningitis in a very-low-birth-weight infant successfully treated with fluconazole and flucytosine. *Clin Infect Dis* **1994**; 19:795–6.
 189. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad, II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis* **2005**; 5:775–85.
 190. Liu KH, Wu CJ, Chou CH, et al. Refractory candidal meningitis in an immunocompromised patient cured by caspofungin. *J Clin Microbiol* **2004**; 42:5950–3.
 191. Axelrod AJ, Peyman GA. Intravitreal amphotericin B treatment of experimental fungal endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* **1973**; 76:584–8.
 192. Edwards JE Jr, Foos RY, Montgomerie JZ, Guze LB. Ocular manifestations of *Candida* septicemia: review of seventy-six cases of hematogenous *Candida* endophthalmitis. *Medicine Baltimore* **1974**; 53:47–75.
 193. Parke DW 2nd, Jones DB, Gentry LO. Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. *Ophthalmology* **1982**; 89:789–96.
 194. McQuillen DP, Zingman BS, Meunier F, Levitz SM. Invasive infections due to *Candida krusei*: report of ten cases of fungemia that include three cases of endophthalmitis. *Clin Infect Dis* **1992**; 14:472–8.
 195. Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE, et al. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* **1997**; 28:185–94.
 196. Akler ME, Vellend H, McNeely DM, Walmsley SL, Gold WL. Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis* **1995**; 20:657–64.
 197. Breit SM, Hariharasud SM, Mieler WF, Shah GK, Mills MD, Grand MG. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol* **2005**; 139:135–40.
 198. Goldblum D, Rohrer K, Frueh BE, Theurillat R, Thormann W, Zimmerli S. Ocular distribution of intravenously administered lipid formulations of amphotericin B in a rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46:3719–23.
 199. Darling K, Singh J, Wilks D. Successful treatment of *Candida glabrata* endophthalmitis with amphotericin B lipid complex (ABLC). *J Infect* **2000**; 40:92–4.
 200. Varma D, Thaker HR, Moss PJ, Wedgwood K, Innes JR. Use of voriconazole in *Candida* retinitis. *Eye* **2005**; 19:485–7.
 201. Thiel MA, Zinkernagel AS, Burhenne J, Kaufmann C, Haefeli WE. Voriconazole concentration in human aqueous humor and plasma during topical or combined topical and systemic administration for fungal keratitis. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**; 51:239–44.
 202. Hidalgo JA, Alangaden GJ, Elliott D, et al. Fungal endophthalmitis diagnosis by detection of *Candida albicans* DNA in intraocular fluid by use of a species-specific polymerase chain reaction assay. *J Infect Dis* **2000**; 181:1198–201.
 203. Venditti M, De Bernardis F, Micozzi A, et al. Fluconazole treatment of catheter-related right-sided endocarditis caused by *Candida albicans* and associated with endophthalmitis and folliculitis. *Clin Infect Dis* **1992**; 14:422–6.
 204. Czwierwies FS, Bilsker MS, Kamerman ML, Bisno AL. Long-term survival after fluconazole therapy of candidal prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* **1993**; 94:545–6.
 205. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahan D, Keys TF, Amidi M. *Candida* prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* **1996**; 22:262–7.
 206. Lejko-Zupanc T, Kozelj M. A case of recurrent *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis: cure by medical treatment alone. *J Infect* **1997**; 35:81–2.
 207. Melamed R, Leibovitz E, Abramson O, Levitas A, Zucker N, Gorodisher R. Successful non-surgical treatment of *Candida tropicalis* endocarditis with liposomal amphotericin-B (AmBisome). *Scand J Infect Dis* **2000**; 32:86–9.
 208. Aaron L, Therby A, Viard JP, Lahoulou R, Dupont B. Successful medical treatment of *Candida albicans* in mechanical prosthetic valve endocarditis. *Scand J Infect Dis* **2003**; 35:351–2.
 209. Jimenez-Exposito MJ, Torres G, Baraldes A, et al. Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement: a potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:e70–3.
 210. Westling K, Thalme A, Julander I. *Candida albicans* tricuspid valve endocarditis in an intravenous drug addict: successful treatment with fluconazole. *Scand J Infect Dis* **2005**; 37:310–1.
 211. Rajendram R, Alp NJ, Mitchell AR, Bowler IC, Forfar JC. *Candida* prosthetic valve endocarditis cured by caspofungin therapy without valve replacement. *Clin Infect Dis* **2005**; 40:e72–4.
 212. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect* **2005**; 51:230–47.
 213. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis* **2001**; 32:50–62.
 214. Muehrcke DD, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd. Surgical and long-term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* **1995**; 60:538–43.
 215. Mayayo E, Moralejo J, Camps J, Guarro J. Fungal endocarditis in

- premature infants: case report and review. *Clin Infect Dis* **1996**; *22*: 366–8.
216. Levy I, Shalit I, Birk E, et al. *Candida* endocarditis in neonates: report of five cases and review of the literature. *Mycoses* **2006**; *49*:43–8.
 217. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* **2001**; *32*:1018–23.
 218. Mrowczynski W, Wojtalik M. Caspofungin for *Candida* endocarditis. *Pediatr Infect Dis J* **2004**; *23*:376.
 219. Moudgal V, Little T, Boikov D, Vazquez JA. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; *49*:767–9.
 220. Bacak V, Biocina B, Starcevic B, Gertler S, Begovac J. *Candida albicans* endocarditis treatment with caspofungin in an HIV-infected patient—case report and review of literature. *J Infect* **2006**; *53*:e11–4.
 221. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2005**; *24*:753–5.
 222. Lopez-Ciudad V, Castro-Orjales MJ, Leon C, et al. Successful treatment of *Candida parapsilosis* mural endocarditis with combined caspofungin and voriconazole. *BMC Infect Dis* **2006**; *6*:73.
 223. Cornely OA, Lasso M, Betts R, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* **2007**; *60*:363–9.
 224. Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2008**; *27*:519–29.
 225. Penk A, Pittrow L. Role of fluconazole in the long-term suppressive therapy of fungal infections in patients with artificial implants. *Mycoses* **1999**; *42*(Suppl 2):91–6.
 226. Schrank JH Jr, Dooley DP. Purulent pericarditis caused by *Candida* species: case report and review. *Clin Infect Dis* **1995**; *21*:182–7.
 227. Neughebauer B, Alvarez V, Harb T, Keefer M. Constrictive pericarditis caused by *Candida glabrata* in an immunocompetent patient: case report and review of literature. *Scand J Infect Dis* **2002**; *34*:615–9.
 228. Azizov VA, Kuliev OA, Isaev IM, Aikhanova ZE. Fungal myocarditis in deep visceral candidiasis [in Russian]. *Kardiologiya* **2002**; *42*:56–59.
 229. Friedland IR. Peripheral thrombophlebitis caused by *Candida*. *Pediatr Infect Dis J* **1996**; *15*:375–7.
 230. Benoit D, Decruyenaere J, Vandewoude K, et al. Management of candidal thrombophlebitis of the central veins: case report and review. *Clin Infect Dis* **1998**; *26*:393–7.
 231. Pan SC, Hsieh SM, Chang SC, Lee HT, Chen YC. Septic *Candida krusei* thrombophlebitis of inferior vena cava with persistent fungemia successfully treated by new antifungal agents. *Med Mycol* **2005**; *43*: 731–4.
 232. Joly V, Belmatoug N, Leperre A, et al. Pacemaker endocarditis due to *Candida albicans*: case report and review. *Clin Infect Dis* **1997**; *25*: 1359–62.
 233. Roger PM, Boissy C, Gari-Toussaint M, et al. Medical treatment of a pacemaker endocarditis due to *Candida albicans* and to *Candida glabrata*. *J Infect* **2000**; *41*:176–8.
 234. Brown LA, Baddley JW, Sanchez JE, Bachmann LH. Implantable cardioverter-defibrillator endocarditis secondary to *Candida albicans*. *Am J Med Sci* **2001**; *322*:160–2.
 235. Hindupur S, Muslin AJ. Septic shock induced from an implantable cardioverter-defibrillator lead-associated *Candida albicans* vegetation. *J Interv Card Electrophysiol* **2005**; *14*:55–9.
 236. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* **2006**; *117*:84–92.
 237. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* **1996**; *15*:1107–12.
 238. Linder N, Klingner G, Shalit I, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother* **2003**; *52*:663–7.
 239. Wurthwein G, Groll AH, Hempel G, Adler-Shohet FC, Lieberman JM, Walsh TJ. Population pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; *49*:5092–8.
 240. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* **2001**; *345*:1660–6.
 241. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* **2007**; *356*:2483–95.
 242. Benjamin DK Jr, Stoll BJ. Infection in late preterm infants. *Clin Perinatol* **2006**; *33*:871–82.
 243. Smith PB, Steinbach WJ, Benjamin DK Jr. Neonatal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* **2005**; *19*:603–15.
 244. Masur H, Rosen PP, Armstrong D. Pulmonary disease caused by *Candida* species. *Am J Med* **1977**; *63*:914–25.
 245. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin Infect Dis* **2002**; *34*: 400–3.
 246. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* sp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* **1998**; *114*:146–9.
 247. el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients: an immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* **1997**; *156*:583–90.
 248. Wood GC, Mueller EW, Croce MA, Boucher BA, Fabian TC. *Candida* sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med* **2006**; *32*:599–603.
 249. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med* **1994**; *97*:339–46.
 250. Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection: a prospective study of 110 patients. *Arch Intern Med* **1991**; *151*:1567–72.
 251. Phillips P, Zemcov J, Mahmood W, Montaner JS, Craib K, Clarke AM. Itraconazole cyclodextrin solution for fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in AIDS: correlation of clinical response with in vitro susceptibility. *AIDS* **1996**; *10*:1369–76.
 252. Pons V, Greenspan D, Debruijn M. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. The Multicenter Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* **1993**; *6*:1311–6.
 253. Finlay PM, Richardson MD, Robertson AG. A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumours. *Br J Oral Maxillofac Surg* **1996**; *34*:23–5.
 254. Cartledge JD, Midgely J, Gazzard BG. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis. *J Clin Pathol* **1997**; *50*:477–80.
 255. Queiroz-Telles F, Silva N, Carvalho MM, et al. Evaluation of efficacy and safety of itraconazole oral solution for the treatment of oropharyngeal candidiasis in aids patients. *Braz J Infect Dis* **2001**; *5*:60–6.
 256. Phillips P, De Beule K, Frechette G, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* **1998**; *26*:1368–73.
 257. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* **2006**; *42*:1179–86.
 258. Havlir DV, Dube MP, McCutchan JA, et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* **1998**; *27*:1369–75.
 259. Meunier F, Paesmans M, Autier P. Value of antifungal prophylaxis

- with antifungal drugs against oropharyngeal candidiasis in cancer patients. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **1994**;30B:196–9.
260. Philpott-Howard JN, Wade JJ, Mufti GJ, Brammer KW, Ehninger G. Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. Multicentre Study Group. *J Antimicrob Chemother* **1993**;31:973–84.
 261. Smith D, Midgley J, Gazzard B. A randomised, double-blind study of itraconazole versus placebo in the treatment and prevention of oral or oesophageal candidosis in patients with HIV infection. *Int J Clin Pract* **1999**;53:349–52.
 262. Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* **1999**;15:1413–7.
 263. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis* **2007**;44:607–14.
 264. Hegener P, Troke PF, Fatkenheuer G, Diehl V, Ruhnke M. Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS. *AIDS* **1998**;12:2227–8.
 265. Dewsnap DH, Stevens DA. Efficacy of oral amphotericin B in AIDS patients with thrush clinically resistant to fluconazole. *J Med Vet Mycol* **1994**;32:389–93.
 266. Vazquez JA, Hidalgo JA, De Bono S. Use of sargramostim (rh-GM-CSF) as adjunctive treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: a pilot study. *HIV Clin Trials* **2000**;1:23–9.
 267. Bodasing N, Seaton RA, Shankland GS, Pithie A. Gamma-interferon treatment for resistant oropharyngeal candidiasis in an HIV-positive patient. *J Antimicrob Chemother* **2002**;50:765–6.
 268. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* **1996**;110:1803–9.
 269. Barbaro G, Barbarini G, Calderon W, Grisorio B, Alcini P, Di Lorenzo G. Fluconazole versus itraconazole for *Candida esophagitis* in acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* **1996**;111:1169–77.
 270. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* **1997**;176:227–32.
 271. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* **2001**;33:1447–54.
 272. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* **1998**;27:1291–4.
 273. Kirkpatrick CH, Windhorst DB. Mucocutaneous candidiasis and thymoma. *Am J Med* **1979**;66:939–45.
 274. Kamai Y, Maebashi K, Kudoh M, et al. Characterization of mechanisms of fluconazole resistance in a *Candida albicans* isolate from a Japanese patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *Microbiol Immunol* **2004**;48:937–43.
 275. Hadley S, Samore MH, Lewis WD, Jenkins RL, Karchmer AW, Hammer SM. Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation* **1995**;59:851–9.
 276. Karchmer AW, Samore MH, Hadley S, Collins LA, Jenkins RL, Lewis WD. Fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *Trans Am Clin Climatol Assoc* **1995**;106:38–47; discussion, 47–8.
 277. Kung N, Fisher N, Gunson B, Hastings M, Mutimer D. Fluconazole prophylaxis for high-risk liver transplant recipients. *Lancet* **1995**;345:1234–5.
 278. Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients: a randomized, placebo-controlled study. *Transplantation* **1995**;59:45–50.
 279. Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of *Candida* infection following liver transplantation. *J Infect Dis* **1996**;174:583–8.
 280. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* **1999**;131:729–37.
 281. Hadley S, Huckabee C, Pappas PG. Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* **2009**;11:40–8.
 282. Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg* **1996**;183:307–16.
 283. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Outcome, incidence, and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplantation patients. *Transplantation* **2005**;80:1742–8.
 284. Grossi P, Farina C, Fiocchi R, Dalla Gasperina D. Prevalence and outcome of invasive fungal infections in 1,963 thoracic organ transplant recipients: a multicenter retrospective study. Italian Study Group of Fungal Infections in Thoracic Organ Transplant Recipients. *Transplantation* **2000**;70:112–6.
 285. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2004**;23:739–44.
 286. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* **2002**;28:1708–17.
 287. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* **2001**;233:542–8.
 288. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* **1999**;27:1066–72.
 289. 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.
 290. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* **2005**;33:1928–35; quiz 36.
 291. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* **2002**;94:3230–46.
 292. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**;50:143–7.
 293. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* **2003**;21:4615–26.
 294. Wingard JR. Results of a randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for the prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant patients. In: 49th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Atlanta, GA: American Society of Hematology, **2007**.
 295. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* **2007**;44:402–9.