



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Infección fúngica invasora

## Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento<sup>☆</sup>

Carlos Cervera

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona - IDIBAPS, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de febrero de 2012

Aceptado el 12 de febrero de 2012

On-line el 28 de marzo de 2012

#### Palabras clave:

Candidemia  
Candidiasis invasiva  
Tratamiento  
Antifúngicos

#### Keywords:

Candidemia  
Invasive candidiasis  
Treatment  
Anti-fungal

### R E S U M E N

La infección invasiva por *Candida* es una complicación cada vez más frecuente en el paciente adulto hospitalizado. La disponibilidad de nuevos antifúngicos con menor toxicidad y gran eficacia ha añadido gran complejidad al tratamiento de la infección fúngica. De forma paralela, los costes derivados de dicho tratamiento se han incrementado de forma considerable. Encontrar el equilibrio entre el mayor beneficio para el paciente con el menor coste es en la actualidad uno de los objetivos de las recomendaciones en el tratamiento de la candidiasis invasiva. En esta revisión se analizan dichas recomendaciones para el tratamiento de la candidemia y otras como la esofagitis, peritonitis, candidiasis ocular, osteoarticular, cardiovascular, del sistema nervioso central, infección urinaria y candidiasis crónica diseminada.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Candidemia and invasive candidiasis in the adult: Clinical forms and treatment

#### A B S T R A C T

Invasive candidiasis is progressively increasing in frequency as a complication of the hospitalised adult patient. The availability of new antifungal drugs with lower toxicity and high efficacy has increased the complexity of managing these infections. In parallel, the costs of the treatment of invasive fungal infections have considerably increased. Finding of a balance between the best benefit for the patient with the less costs is, nowadays, one of the main objectives of the current recommendations for the management of invasive candidiasis. In this review, the recommendations for the management of candidemia and other forms of invasive candidiasis (esophagitis, peritonitis, ocular, cardiovascular and osteoarticular candidiasis, central nervous system and urinary tract candidiasis, and chronic disseminated candidiasis) are analysed.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

El tratamiento de la candidiasis invasiva ha experimentado un incremento en su complejidad debido a la aparición de nuevos fármacos antifúngicos (azoles y candinas) con menos efectos adversos y una gran eficacia antifúngica. De forma paralela, los costes atribuibles a la infección fúngica se han incrementado de forma significativa<sup>1</sup>. En este escenario, las recomendaciones sobre el tratamiento de la infección fúngica en general y de la candidiasis invasiva en particular cobran un papel fundamental para mantener el equilibrio entre beneficio para el paciente y coste del tratamiento.

Existen muchas recomendaciones para guiar al clínico en el tratamiento de la candidiasis invasiva. En el desarrollo de esta revisión

se analizarán las guías clínicas de la Infectious Disease Society of America (IDSA)<sup>2</sup>, las recomendaciones del panel de expertos de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)<sup>3</sup> y el documento de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)<sup>4</sup>. Aunque no es el objetivo de esta revisión hacer recomendaciones diferentes a las consensuadas por los expertos que han elaborado las guías antes mencionadas, sí se añaden comentarios a algunos puntos que no han sido tratados en las guías de referencia y que pueden resultar de utilidad para el lector.

La **tabla 1** muestra las recomendaciones para el tratamiento de la candidemia, y la **tabla 2**, las recomendaciones para otras formas de candidiasis invasiva.

### Candidemia

Definimos candidemia como el aislamiento en hemocultivo de especies de *Candida*. Aunque hay pacientes en los que la candidemia

<sup>☆</sup> Nota: sección acreditada por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>

Correo electrónico: carloscerveraalvarez@gmail.com

**Tabla 1**

Resumen de las recomendaciones en el tratamiento de la candidemia de las guías IDSA, ESCMID y SEIMC. Solo se incluyen las recomendaciones de primera línea (se excluyen comentarios acerca de tratamientos alternativos)

| Forma clínica o etiología                                                                                                                                        | IDSA                                                                                                                              | ESCMID                                                                                                                                 | SEIMC                                                                                                                                                                                             | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Candidemia en paciente no neutropénico:                                                                                                                          |                                                                                                                                   |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                   | El tratamiento deberá continuarse hasta 2 semanas desde la constatación del primer hemocultivo negativo y resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia en pacientes sin complicaciones metastásicas                                                                                                                                                                                                                                           |
| Paciente inestable (APACHE II $\geq 15$ ) o criterios de sepsis grave o consumo previo de azoles o sospecha de candidemia por <i>Candida</i> resistente a azoles | Candina                                                                                                                           | Candina                                                                                                                                | Candina                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Paciente estable sin consumo previo de azoles                                                                                                                    | Fluconazol                                                                                                                        | Fluconazol                                                                                                                             | Fluconazol                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Candidemia en paciente neutropénico                                                                                                                              | Candina o FLAnB<br>Fluconazol en pacientes estables                                                                               | Candina en pacientes sin criterios de sepsis grave y función renal y hepática normal                                                   | Candina o FLAnB                                                                                                                                                                                   | No existen ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con neutropenia y candidemia y las recomendaciones se basan en subanálisis de los grandes ensayos clínicos que incluyeron pacientes neutropénicos. El tratamiento deberá continuarse hasta 2 semanas desde la constatación del primer hemocultivo negativo, resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia y recuperación de la neutropenia en pacientes sin complicaciones metastásicas |
| Candidemia por <i>C. albicans</i>                                                                                                                                | Cambio de tratamiento a fluconazol en pacientes en tratamiento con candinas                                                       | Fluconazol en paciente estable y candidemia no complicada. Cambio de tratamiento a fluconazol en pacientes en tratamiento con candinas | Si el paciente recibe candina o anfotericina B y la especie es sensible al fluconazol, cambiar a fluconazol                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Candidemia por <i>C. glabrata</i>                                                                                                                                | Candina. No se recomienda cambio a fluconazol o voriconazol. Mantener azol en pacientes que evolucionen bien con este tratamiento | Candina. Mantener azol en pacientes que evolucionen bien con este tratamiento                                                          | Candina o FLAnB. Mantener azol en pacientes que evolucionen bien con este tratamiento. Si el paciente recibe candina o anfotericina B y la especie es sensible a fluconazol, cambiar a fluconazol |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Candidemia por <i>C. parapsilosis</i>                                                                                                                            | Fluconazol. Si el paciente recibe candina y evoluciona favorablemente, se contempla mantener el mismo tratamiento                 | Azol. Cambio a azol en pacientes en tratamiento con candina, independientemente de la evolución clínica del paciente.                  | Fluconazol. Si el paciente recibe candina o anfotericina B y la especie es sensible al fluconazol, cambiar a fluconazol.                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Candidemia por <i>C. krusei</i>                                                                                                                                  | Sin recomendación específica                                                                                                      | Candina                                                                                                                                | Candina o LAnB o voriconazol                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; FLAnB: formulaciones lipídicas de anfotericina B; LAnB: anfotericina B liposomal.

Dosis recomendadas de los antifúngicos para el tratamiento de la candidemia:

- Caspofungina: dosis de carga 70 y 50 mg/día
- Micafungina: 100 mg/día (sin dosis de carga)
- Anidulafungina: dosis de carga de 200 y 100 mg/día
- Formulaciones lipídicas de anfotericina B: 3-5 mg/kg/día
- Fluconazol: dosis de carga de 800 mg (o 12 mg/kg) seguida de 400 mg/día (o 6 mg/kg).
- Voriconazol: dosis de carga 400 mg (o 6 mg/kg) cada 12 h (2 dosis) seguido de 200 mg/12 h (o 3 mg/kg/12 h).

puede resolverse de forma espontánea, no existe ninguna variable que prediga esta evolución y, por consiguiente, la recomendación es que todo paciente con aislamiento de *Candida* en sangre, independientemente de si la muestra ha sido obtenida a través del catéter o por punción venosa, debe recibir tratamiento antifúngico eficaz<sup>3</sup>.

La incidencia de candidemia en pacientes hospitalizados ha experimentado un incremento progresivo en los últimos años<sup>5</sup>.

Este hecho es debido a un incremento de pacientes en riesgo de sufrir esta complicación (pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, posquirúrgicos, neutropénicos, neonatos prematuros e inmunodeprimidos en general)<sup>6</sup>. Desde el punto de vista clínico la candidemia se manifestará como sepsis, sepsis grave o shock séptico de origen nosocomial. En España, la incidencia de candidemia se estima en 4,3 episodios por 100.000 habitantes, y la especie de *Candida* que causa candidemia con mayor frecuencia

**Tabla 2**  
Resumen de las recomendaciones para el tratamiento de la candidiasis invasiva según su localización de las guías IDSA, ESCMID y SEIMC. Solo se incluyen las recomendaciones de primera línea (se excluyen comentarios acerca de tratamientos alternativos)

| Forma clínica o etiología                               | IDSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ESCMID                        | SEIMC                                                                                                                                                                                                                                                                               | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Esofagitis por <i>Candida</i>                           | Fluconazol (200 o 400 mg/día) o candina o anfotericina B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Sin recomendación específica. | Fluconazol (200 o 400 mg/día) o candina o anfotericina B                                                                                                                                                                                                                            | La dosis recomendada de fluconazol oscila entre 200 y 400 mg/día, y la duración es de entre 2 y 3 semanas. La formulación oral se prefiere si el paciente la tolera. La única candina que tiene indicación por ficha técnica para el tratamiento de la candidiasis esofágica es la micafungina. Fluconazol si no hay consumo previo de azoles y la especie de <i>Candida</i> es sensible al fluconazol. |
| Peritonitis por <i>Candida</i>                          | Sin recomendación específica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Sin recomendación específica  | Sin recomendación específica                                                                                                                                                                                                                                                        | Candinas en pacientes con consumo previo de azoles o especies resistentes a azoles. Recientemente se ha publicado un estudio que muestra que el voriconazol tiene una eficacia similar a la anfotericina B en el tratamiento de la candidiasis ocular asociada a candidemia.                                                                                                                            |
| Candidiasis ocular                                      | Lesiones graves o con afectación de la mácula: anfotericina B + 5F. Fluconazol (400-800 mg/día) en formas menos graves. Valorar cirugía y anfotericina B intravítrea.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Sin recomendación específica  | Anfotericina B + 5F o fluconazol. Valorar cirugía.                                                                                                                                                                                                                                  | En los casos en que no pueda realizarse cirugía de recambio valvular está indicada la supresión a largo plazo (años) con fluconazol. La duración del tratamiento después de la cirugía será de 6 semanas (endocarditis o cabilis de marcapasos) o 4 semanas (infección de la bolsa o del generador).                                                                                                    |
| Endocarditis e infección de dispositivos intracardiacos | FLAnB ± 5F o AnB-d ± 5F o candina a dosis elevadas <sup>a</sup> . Se recomienda siempre cirugía de sustitución valvular. Recambio del dispositivo intracardiaco en el caso de infección del mismo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | FLAnB + 5F o candina + 5F     | AnB ± 5F o candina a dosis elevadas <sup>a</sup> . Se recomienda siempre cirugía de sustitución valvular. Fluconazol en especies de <i>Candida</i> sensible al mismo. Recambio del dispositivo intracardiaco en el caso de infección del mismo.                                     | La mayor parte de pacientes en los que se aísla <i>Candida</i> en orina están asintomáticos y la retirada de los factores de riesgo tiene una eficacia similar al tratamiento antifúngico.                                                                                                                                                                                                              |
| Infección urinaria                                      | No tratar pacientes asintomáticos salvo en caso de neonatos, neutropenia o pacientes que se van a someter a manipulación urinaria, en los que se aconseja fluconazol o anfotericina B. Cistitis o pielonefritis por <i>Candida</i> sensible a azoles: fluconazol (dosis de 200 mg/día en cistitis y de 200-400 mg/día en pielonefritis). Cistitis o pielonefritis por <i>Candida</i> resistente a azoles: anfotericina B ± 5F oral o 5F oral en cistitis. Bola fúngica urinaria: cirugía y fluconazol. | Sin recomendación específica  | No tratar pacientes asintomáticos salvo en caso de neonatos, neutropenia o pacientes que se van a someter a manipulación urinaria, en los que se aconseja fluconazol. Pielonefritis: Fluconazol. Bola fúngica urinaria: Cirugía y fluconazol o irrigación local con anfotericina B. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Candidiasis osteoarticular                              | Osteomielitis: fluconazol 400 mg/día durante 6-12 meses o FLAnB 3-5 mg/kg durante 2 semanas seguido de fluconazol 6-12 meses. Artritis séptica: fluconazol 400 mg/día durante 6 semanas o FLAnB 3-5 mg/kg durante 2 semanas seguido de fluconazol. Infección protésica: retirada de prótesis y tratamiento antifúngico durante 6 semanas (fluconazol, FLAnB o anfotericina B-d o candina). Si no se puede retirar la prótesis, supresión crónica con fluconazol.                                       | Sin recomendación específica  | Fluconazol (6 mg/kg/día) o FLAnB durante 6 semanas en artritis o 6-12 meses en osteomielitis. Valorar el desbridamiento quirúrgico.                                                                                                                                                 | Las recomendaciones se basan en muy pocos casos procedentes de reportes y pequeñas series de casos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Forma clínica o etiología                | IDSA                                                                                                                                         | ESCMID                       | SEIMC                                                                                                                                        | Comentarios                                                                                                           |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Candidiasis del sistema nervioso central | FLAnB (3-5 mg/kg/día) ± 5F durante un tiempo variable (semanas) seguido de fluconazol oral (400-800 mg/24 h). Retirada del shunt ventricular | Sin recomendación específica | FLAnB (3-5 mg/kg/día) ± 5F durante un tiempo variable (semanas) seguido de fluconazol oral (400-800 mg/24 h). Retirada del shunt ventricular | La forma clínica más frecuente es la meningitis posquirúrgica en pacientes con derivación ventricular                 |
| Candidiasis crónica diseminada           | Fluconazol (400 mg/día) en pacientes estables, FLAnB o anfotericina B-d para pacientes graves o con enfermedad refractaria                   | Sin recomendación específica | Fluconazol (400 mg/día) en pacientes estables, FLAnB o AnB-d para pacientes graves o con enfermedad refractaria                              | La adición de corticoides a dosis ≥0,5 mg durante un mínimo de 3 semanas puede mejorar el pronóstico de los pacientes |

Anfotericina B-d: anfotericina B deoxicolato; FLAnB: formulaciones lipídicas de anfotericina B; 5F: flucitosina.  
Dosis recomendadas de los antifúngicos:

- Caspofungina: Dosis de carga de 70 y 50 mg/día
- Micafungina: 100 mg/día (sin dosis de carga)
- Anidulafungina: dosis de carga de 200 y 100 mg/día.
- Formulaciones lipídicas de anfotericina B: 3-5 mg/kg/día.
- Fluconazol: dosis de carga de 800 mg (o 12 mg/kg) seguida de 400 mg/día (o 6 mg/kg).
- Voriconazol: dosis de carga de 400 mg (o 6 mg/kg) cada 12 h (2 dosis) seguida de 200 mg/12 h (o 3 mg/kg/12 h).
- Anfotericina B deoxicolato: 0,3-0,7 mg/kg/día, dependiendo del sitio de infección
- Flucitosina: 100 mg/kg/día dividido en 4 tomas.
- <sup>a</sup> Dosis de candidas a dosis elevadas: caspofungina, 50-150 mg/día; anidulafungina, 100-200 mg/día; micafungina, 100-200 mg/día.

es *C. albicans*<sup>7</sup>. La mortalidad global de la candidemia en España se estima en el 44%<sup>7</sup>.

Consideraciones generales en la evaluación y el tratamiento no farmacológico del paciente con candidemia

En el algoritmo de decisiones en un paciente con candidemia debemos tener en cuenta no solo el fármaco antifúngico a emplear sino también otras medidas que pueden influir de forma muy importante en el pronóstico del paciente.

Uno de los principales factores asociados a una mejoría del pronóstico de la candidemia es la precocidad de inicio del tratamiento antifúngico. Si el tratamiento antifúngico se inicia en el momento de la positividad de los hemocultivos o durante las primeras 12 h, la mortalidad de los pacientes se sitúa entre el 10 y el 15%; por el contrario, si el inicio del tratamiento se retrasa 48 h tras la positividad del hemocultivo, la mortalidad asciende hasta el 30-35%<sup>8,9</sup>.

Otro factor clásicamente asociado a una mejoría del pronóstico de la candidemia es la retirada precoz del catéter venoso central. Las guías clínicas aconsejan retirar el catéter venoso central en un paciente con candidemia siempre que sea posible<sup>2-4</sup>. Aunque el acceso venoso central no siempre es el origen de la infección, su mantenimiento podría representar un reservorio que prolongaría la candidemia y podría incrementar el riesgo de desarrollar focos metastáticos de la infección<sup>3</sup>. El beneficio de la retirada del catéter está demostrado para el paciente no neutropénico, y su retirada se asocia con menor duración y menor mortalidad de la candidemia<sup>7,10-12</sup>. Sin embargo, Nucci et al.<sup>13</sup> ponen en duda este factor protector mediante un análisis de 2 ensayos clínicos con micafungina frente a comparador que incluyeron 842 pacientes con candidemia: los datos del análisis multivariante no muestran una mejoría en el pronóstico cuando se realiza una retirada precoz del catéter. A pesar de los resultados de Nucci, otro estudio de la misma cohorte de pacientes sí encontró una asociación a mayor éxito terapéutico y menor mortalidad cuando se procedía a una retirada precoz del catéter<sup>14</sup>. La explicación a este resultado contradictorio probablemente es de orden metodológico<sup>15-17</sup>. Sin embargo, la recomendación más razonable en relación a este punto es individualizar la retirada del catéter venoso central y retirar precozmente todo catéter prescindible, especialmente en pacientes más graves, y sopesar el beneficio en los pacientes más dependientes del acceso venoso.

Otra cuestión relevante en el paciente con candidemia es la realización de una exploración ocular. Tanto las guías de la IDSA como las guías europeas recomiendan la realización de una exploración del fondo de ojo, dado que la incidencia de endoftalmitis o coriorretinitis por *Candida* se ha descrito en el 5 al 78% de pacientes con candidemia<sup>18,19</sup>. Un estudio reciente demostró afectación ocular por *Candida* en el 16% de los pacientes con candidemia, aunque la endoftalmitis fue rara (1,6% de los pacientes) y predominaron los casos de coriorretinitis<sup>20</sup>. La realización de una oftalmoscopia muy precoz puede dar lugar a falsos negativos en la exploración, dado que las lesiones pueden hacerse visibles durante el tratamiento de la candidemia<sup>3</sup>. La presencia de coriorretinitis o endoftalmitis por *Candida* implica ciertas consideraciones terapéuticas que se comentarán más adelante.

La recomendación acerca de la duración del tratamiento de la candidemia es concordante en las guías analizadas, y debe ser de 2 semanas desde la constatación del primer hemocultivo negativo y la resolución de los síntomas atribuibles en pacientes sin complicaciones metastásicas. En los pacientes neutropénicos se suspenderá el tratamiento cuando se cumplan los criterios anteriores y además se haya resuelto la neutropenia.

## Tratamiento farmacológico de la candidemia

La **tabla 1** muestra el resumen de las recomendaciones en el tratamiento de la candidemia en las guías evaluadas. Para escoger el tratamiento antifúngico óptimo del paciente con candidemia, la primera diferenciación que se debe realizar es si el paciente está neutropénico o no. Ello es debido a que la mayor parte de la información acerca del pronóstico de la candidemia se ha obtenido del paciente no neutropénico y no se puede extrapolar, en la mayoría de ocasiones, el efecto terapéutico en pacientes neutropénicos.

### Tratamiento de la candidemia en el paciente no neutropénico

El fármaco para el que se dispone de mayor información sobre su eficacia en el tratamiento de la candidemia en el paciente no neutropénico es el fluconazol<sup>21–24</sup>. Existe consenso en las guías consultadas en que la dosis adecuada de fluconazol es la carga inicial con 800 mg y posteriormente 400 mg/día.

Las candidinas han supuesto un importante avance en el tratamiento de la candidemia dada su potente acción fungicida, su buena tolerancia y seguridad, y su escasa interacción con otros fármacos. Las 3 candidinas disponibles (caspofungina, micafungina y anidulafungina) se han evaluado en ensayos clínicos para el tratamiento de la candidemia<sup>23,25–27</sup> sin que ninguna de las recomendaciones analizadas posicione una candina sobre otra en cuanto a su eficacia clínica. La anidulafungina mostró superioridad frente al fluconazol en el tratamiento de la candidemia, aunque el diseño del estudio (no inferioridad) no permite concluir que dicha asociación sea definitiva<sup>23</sup>. Por otro lado, el mayor beneficio de la anidulafungina se observó para los pacientes en una situación clínica más grave (puntuación APACHE II  $\geq 15$ )<sup>28</sup>.

Cuando la candidemia es causada por *C. parapsilosis*, el fluconazol es superior a las candidinas<sup>23</sup>. Las CMI de *C. parapsilosis* muestran mayor frecuencia de cepas no sensibles a candidinas que al fluconazol debido a mutaciones en el gen *fks* de *Candida*<sup>29</sup>.

Probablemente la única diferencia entre las 3 candidinas se limite a sus características farmacocinéticas. La micafungina puede presentar valores disminuidos en el área bajo la curva y  $C_{max}$  en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (Child B–C) en comparación con sujetos sanos y, por lo tanto, mientras no dispongamos de información clínica para el tratamiento de la candidiasis invasiva en estos sujetos escogeríamos otra candina<sup>30,31</sup>. La caspofungina presenta una interacción con ciclosporina A que incrementa los niveles de caspofungina. Se ha descrito una mayor incidencia de hepatotoxicidad en pacientes cotratados con ciclosporina A y caspofungina<sup>32,33</sup>, aunque otros estudios han mostrado la ausencia de efectos adversos cuando se usa esta combinación<sup>34–37</sup>.

Para el tratamiento de la candidemia en el paciente no neutropénico se recomienda el uso de fluconazol en pacientes estables y sin consumo previo de azoles. En pacientes más graves (puntuación APACHE II  $\geq 15$ ) o cuando exista consumo previo de azoles, el tratamiento recomendado es el uso de una candina. La candidemia causada por *C. parapsilosis* debe ser tratada con fluconazol, aunque si se ha iniciado una candina y el paciente evoluciona de forma favorable puede ser razonable mantener dicho tratamiento. La candidemia por *C. glabrata* debe ser tratada con una candina hasta que se desconozca la sensibilidad al fluconazol de la cepa aislada. Para la candidemia por *C. krusei* se aconseja el uso de candidinas, anfotericina B o voriconazol.

### Tratamiento de la candidemia en el paciente neutropénico

Clásicamente, la candidemia en el paciente neutropénico se ha tratado con anfotericina B dado su amplio espectro y su eficacia fungicida. Aunque probablemente el tratamiento de la candidemia por *Candida* sensible con azoles sea eficaz en este subgrupo de pacientes, la mayor parte de clínicos se sienten menos cómodos

usando un fungistático (como los azoles) que un fungicida (como la anfotericina B) en pacientes neutropénicos.

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la candidemia en el paciente neutropénico se basan en subanálisis de los grandes ensayos clínicos, ya que no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que evalúe el tratamiento de la candidemia en el paciente neutropénico. En dichos estudios, la tasa de respuesta favorable con el uso de candidinas osciló entre el 50 y el 69% de los pacientes neutropénicos<sup>25–27</sup>.

Basándonos en los datos antes mencionados, las recomendaciones para el tratamiento de la candidemia en el paciente neutropénico son una candina (concordancia entre las 3 guías) o una formulación lipídica de anfotericina B (guías IDSA y SEIMC).

Como ya se ha mencionado previamente, es recomendable mantener el tratamiento antifúngico hasta que la neutropenia se resuelva, ya que la neutropenia persistente se asocia a un mayor riesgo de fracaso del tratamiento<sup>38</sup>.

El uso de voriconazol para el tratamiento de la candidemia en el paciente neutropénico se recomienda en los pacientes en los que se desea una cobertura adicional para hongo filamentoso<sup>39</sup>.

### Tratamiento de la candidemia en pacientes y situaciones especiales

**Candidemia en el paciente con trasplante**<sup>4</sup>. Las recomendaciones de tratamiento de la candidiasis invasiva en el paciente con trasplante no difieren de las recomendaciones generales. Hay que tener en cuenta algunos hechos diferenciales en el paciente con trasplante de órgano que pueden modificar la elección del tratamiento antifúngico. En pacientes con trasplante de órgano, la administración de azoles (especialmente de voriconazol) puede generar interacciones con los fármacos inhibidores de la calcineurina e inducir mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con trasplante hepático. La anfotericina produce mayor nefrotoxicidad en los pacientes que reciben inhibidores de la calcineurina de forma concomitante. Las candidinas tienen un perfil óptimo de efectos adversos e interacciones medicamentosas en estos pacientes por lo que parece razonable utilizarlas en primera línea de tratamiento, especialmente en pacientes más graves.

**Candidemia en la mujer gestante**. La mayoría de azoles deben ser evitados durante el embarazo debido a que se asocian a teratogenia (categoría C). El voriconazol y la flucitosina están formalmente contraindicados (categoría D). Para las candidinas existe mucha menos información, pero se catalogan dentro de la categoría C. Todo ello hace que el tratamiento de elección de la candidiasis invasiva durante la gestación sea la anfotericina B<sup>2,40</sup>.

### Esofagitis por *Candida*

La esofagitis por *Candida* es una complicación muy frecuente en pacientes con sida, aunque puede verse también en otros pacientes inmunodeprimidos (trasplante, enfermedades autoinmunes, etc.), pacientes con patología de la motilidad esofágica y, ocasionalmente, tras el consumo de antibióticos de amplio espectro en pacientes con alguna enfermedad debilitante. Generalmente se suele acompañar de afectación oral, y las manifestaciones clínicas incluyen odinofagia, disfagia y dolor retroesternal. Los hallazgos de la endoscopia digestiva son diagnósticos y no suele ser necesario realizar cultivo.

Tanto las guías de la IDSA como las de la SEIMC coinciden en que la primera línea de tratamiento de la candidiasis esofágica es el fluconazol a dosis de 200 a 400 mg/día<sup>2,4</sup>. Como alternativas terapéuticas se propone el uso de anfotericina B o una candina para pacientes con alergia o intolerancia a azoles, o en casos de esofagitis por *Candida* resistente al fluconazol. En la actualidad, la única candina que tiene la indicación aprobada para el tratamiento



de la candidiasis esofágica es la micafungina a dosis de 150 mg/día, en base a un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, de no inferioridad que comparó la micafungina a dosis de 50 mg, 100 mg y 150 mg con fluconazol a dosis de 200 mg/día<sup>41</sup>.

La duración del tratamiento de la candidiasis esofágica oscila entre 2 y 3 semanas, en función de la sintomatología del paciente.

### Candidiasis peritoneal

*Candida* es un patógeno frecuente causante de peritonitis terciaria posquirúrgica, y el aislamiento de *Candida* en el líquido peritoneal se asocia claramente con un peor pronóstico de la peritonitis nosocomial<sup>42,43</sup>. El papel de *Candida* en la peritonitis de adquisición comunitaria es, como mínimo, controvertido. La incidencia de aislamiento de *Candida* en la peritonitis nosocomial en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos oscila entre el 4 y el 32%, y en la mayoría de ocasiones se trata de una peritonitis polimicrobiana (coinfeción bacteriana)<sup>44,45</sup>. Las especies de *Candida* aisladas con mayor frecuencia en la peritonitis nosocomial son *C. albicans* y *C. glabrata*<sup>46,47</sup>. Los factores de riesgo descritos asociados al aislamiento de *Candida* en la peritonitis nosocomial son el sexo femenino, la peritonitis secundaria a perforación del tracto digestivo alto, la insuficiencia cardíaca asociada y el tratamiento antibiótico en las 48 h previas al desarrollo de la peritonitis<sup>45</sup>. Se ha descrito una alta incidencia de peritonitis por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante de páncreas<sup>48</sup>. La mortalidad de los pacientes con peritonitis nosocomial con aislamiento de *Candida* en un amplio estudio multicéntrico llegó a ser de hasta el 41%<sup>46</sup>.

Ninguna de las guías analizadas aporta recomendaciones para el tratamiento de la peritonitis por *Candida*, y la información disponible en la literatura es muy escasa. Cuando la peritonitis está producida por *Candida* sensible al fluconazol, los azoles son el fármaco de elección<sup>44</sup>. Por otro lado, en pacientes que han recibido azoles previamente o con especies de *Candida* resistentes a fluconazol, el uso de candinas es eficaz y seguro<sup>44</sup>.

### Candidiasis ocular

Las recomendaciones para el tratamiento de la candidiasis ocular se recogen en las guías de la IDSA y la SEIMC<sup>2,4</sup>. Ambas recomiendan usar anfotericina B deoxicolato con 5-flucitosina (especialmente en formas graves con afectación de la mácula<sup>2</sup>) o fluconazol. Asimismo, debe realizarse una valoración por parte de un oftalmólogo para evaluar el requerimiento de una vitrectomía parcial y la administración intravítrea de anfotericina B en pacientes con afectación grave.

Desde un punto de vista clínico, la mayoría de pacientes con afectación ocular por *Candida* no presentan disminución de la agudeza visual ni alteraciones en el campo visual, y la mayoría de pacientes evolucionan de forma favorable con el tratamiento<sup>20</sup>. Basándonos en este hecho, podemos decir que la afectación ocular en pacientes con candidemia está probablemente infraestimada, dado que en muchos pacientes asintomáticos no se realiza exploración ocular, y cuando se realiza muy precozmente, el resultado puede ser falsamente negativo.

En un ensayo clínico en el que se aleatorizaron 370 pacientes no neutropénicos con candidemia a recibir voriconazol o anfotericina B seguida de fluconazol con un ratio 2:1<sup>20</sup>, 60 pacientes tuvieron afectación ocular, de los que 44 correspondieron a la rama del voriconazol y 16 a la rama de la anfotericina B deoxicolato por vía intravenosa seguida de fluconazol<sup>20</sup>. La mayoría de pacientes fueron diagnosticados de candidiasis ocular coincidiendo con el diagnóstico de la candidemia (44 pacientes, 73%). La curación de la afectación ocular se consiguió en el 93,5% de los pacientes

evaluables tratados con voriconazol y en el 100% de los pacientes tratados con anfotericina B, por lo que se puede decir que el voriconazol tiene una eficacia similar a la anfotericina B en el tratamiento de la candidiasis ocular asociada a candidemia.

En ninguna de las recomendaciones analizadas se discute cómo debe realizarse el tratamiento del paciente con candidemia y afectación ocular concomitante. Esto es relevante, ya que muchos pacientes con candidemia pueden recibir tratamiento inicial con una candina, y es un hecho bien conocido que dichos fármacos tienen una penetración limitada al globo ocular<sup>49</sup>. Por otro lado, la información respecto al tratamiento de la endoftalmitis por *Candida* con el uso de candinas aporta resultados controvertidos<sup>50,51</sup>. Además, los ensayos clínicos más importantes que comparan las candinas con otros antifúngicos ofrecen muy poca información acerca de la afectación ocular concomitante<sup>23,25-27,52</sup>, aunque esto podría indicar que la coriorretinitis por *Candida*, que es la forma más frecuente de candidiasis ocular, podría curarse con el uso de candinas. Para el tratamiento de la endoftalmitis grave por *Candida*, las candinas poseen un perfil inadecuado. Basándonos en esta información, se podrían plantear las siguientes posibilidades cuando un paciente presenta candidemia y candidiasis ocular precoz (diagnosticada al inicio de la candidemia): a) si el paciente recibe tratamiento con fluconazol, voriconazol o anfotericina B y presenta una coriorretinitis concomitante, sería razonable mantener el tratamiento; por el contrario, si la afectación ocular es grave, sería aconsejable cambiar el fluconazol por anfotericina B + 5-flucitosina; b) si el paciente inicia tratamiento con una candina y presenta una coriorretinitis leve y asintomática por *Candida* (se excluirían por tanto pacientes sedados e intubados), sería razonable una monitorización de la afectación ocular y cambiar el tratamiento en el caso de que exista mala evolución; por otro lado, si la afectación ocular es grave o el paciente está sedado, podríamos optar por añadir voriconazol o sustituir la candina por anfotericina B y 5-flucitosina. Por último, en los pacientes que desarrollan una afectación ocular grave durante el curso del tratamiento parece razonable sustituir dicho tratamiento por una pauta que incluya anfotericina B + 5-flucitosina o asociar voriconazol cuando esté recibiendo una candina.

La duración del tratamiento de la candidiasis ocular dependerá de la gravedad del cuadro clínico, pero en la mayoría de ocasiones se recomienda prolongar dicho tratamiento durante 4 a 6 semanas. Para el tratamiento de consolidación los fármacos de elección son el fluconazol y el voriconazol por su administración oral, y la elección de uno u otro dependerá de la especie de *Candida* aislada y/o de la posibilidad o confirmación de resistencia a fluconazol.

### Endocarditis e infección de dispositivos intracardiacos por *Candida*

Tanto la endocarditis de válvula nativa como la de válvula protésica por *Candida* requieren cirugía de sustitución o recambio valvular para conseguir la curación de la infección, ya que el uso de cirugía y tratamiento antifúngico se asocia a mayor supervivencia del paciente<sup>53</sup>. Únicamente cuando exista una contraindicación absoluta a la cirugía se debe realizar tratamiento médico, que en la mayoría de ocasiones requerirá tratamiento antifúngico supresivo prolongado (años) o de por vida, ya que la endocarditis por *Candida* puede recidivar hasta varios años después del tratamiento inicial<sup>54</sup>. Con respecto a los dispositivos intracardiacos, también se aconseja la cirugía de extracción del dispositivo combinada con tratamiento antifúngico, aunque la información publicada es aún más escasa que en el caso de la endocarditis.

Las recomendaciones para el tratamiento de la endocarditis por *Candida* se basan principalmente en casos clínicos o series de casos publicadas. Ambas guías recomiendan el uso de anfotericina B (formulación lipídica) con o sin 5-flucitosina para el tratamiento de

la endocarditis por *Candida*<sup>2,4</sup>. En el apartado que analiza el uso de tratamiento antifúngico combinado en el documento de la ESC-MID se recomienda también el uso de caspofungina con flucitosina para el tratamiento de la endocarditis por *Candida*. Se han descrito éxitos terapéuticos con el uso de caspofungina a dosis que oscilan entre 50 y 150 mg/día, por lo que el uso de una candina a dosis elevadas puede representar una alternativa a la anfotericina B. La información publicada con anidulafungina o micafungina es muy escasa.

Tras el tratamiento inicial, se aconseja cambiar el tratamiento a vía oral con fluconazol a dosis de 400-800 mg si la endocarditis está causada por una cepa de *Candida* sensible. El cambio terapéutico debe realizarse tras haber documentado negatividad en los hemocultivos y estabilidad clínica del paciente. Cuando la especie de *Candida* no sea sensible al fluconazol y sí al voriconazol, puede optarse por este último para el tratamiento de consolidación. Los pacientes que tengan contraindicación para la cirugía deberán recibir tratamiento antifúngico supresivo prolongado, y el fluconazol a dosis de 400-800 mg es el fármaco recomendado. La duración del tratamiento será de 6 semanas en el caso de endocarditis o cblitis del marcapasos, y de 4 semanas en el caso de infección de la bolsa o del generador, siempre después de la cirugía.

### Infección urinaria por *Candida*

La mayor parte de los pacientes hospitalizados que presentan funguria por *Candida* en relación a sondaje vesical están asintomáticos<sup>55</sup> y eliminar los factores de riesgo (el más importante es la retirada de la sonda vesical) tiene una eficacia similar a la administración de tratamiento antifúngico en la erradicación de la candiduria<sup>56</sup>. Sin embargo, en neonatos y en pacientes inmunodeprimidos (especialmente neutropénicos), la existencia de candiduria puede ser el reflejo de una infección diseminada por *Candida*. Por otro lado, los pacientes con candiduria que deban ser sometidos a una manipulación urológica presentan mayor riesgo de candidemia secundaria. Por tanto, en los 3 supuestos previos (neonatos, inmunodeprimidos y pacientes que requieran manipulación urológica) está indicada la administración de tratamiento antifúngico en pacientes asintomáticos, y no lo está en todos los demás casos.

Para el tratamiento de la infección urinaria fúngica las candidinas tienen un perfil inadecuado por la escasa eliminación renal de la forma activa del fármaco. Para pacientes sintomáticos con clínica de cistitis o pielonefritis, está indicado el tratamiento con fluconazol durante 2 semanas en el caso de que no haya consumo previo de azoles o la especie de *Candida* aislada sea sensible al fluconazol. Cuando la especie de *Candida* aislada sea resistente al fluconazol, se aconseja el uso de anfotericina B con o sin flucitosina, o flucitosina en monoterapia en el caso de cistitis. Para el tratamiento de las bolas fúngicas urinarias la cirugía es fundamental para conseguir la curación de la infección. La mayor experiencia para el tratamiento de las bolas fúngicas se dispone para anfotericina B y fluconazol, que representan el tratamiento de elección en la mayoría de ocasiones. La irrigación local con anfotericina B puede ser de utilidad en algunos pacientes.

### Candidiasis osteoarticular

La información referente al tratamiento de la osteomielitis por *Candida* se basa en informes de casos y en pequeñas series de casos. La mayoría del tratamiento antifúngico evaluado ha sido la anfotericina B deoxicolato y fluconazol. Como en los osteomielitis bacterianas, la producida por *Candida* requerirá valorar la cirugía de desbridamiento, y la duración del tratamiento deberá prolongarse entre 6 y 12 meses para minimizar el riesgo de recaídas. Una

forma peculiar de osteomielitis por *Candida* es la externa, que se da en pacientes sometidos a estereotomía. La osteomielitis externa por *Candida* puede asociarse a mediastinitis y experimenta un curso indolente con recidivas frecuentes<sup>57</sup>. En una serie de 11 casos, 3 pacientes requirieron esternectomía<sup>57</sup>.

Para la artritis por *Candida* hay, si cabe, menos información publicada. La mayoría de casos requerirán 6 semanas de tratamiento antifúngico. Las artritis de grandes articulaciones, como la artritis de cadera, requieren drenaje quirúrgico de forma habitual.

La conducta frente a la artritis protésica por *Candida* debe ser siempre la retirada de la prótesis, aunque se han descrito casos de curación con tratamiento antifúngico. Cuando no es posible retirar la prótesis, el paciente requerirá tratamiento antifúngico supresivo prolongado o de por vida.

### Candidiasis del sistema nervioso central

La candidiasis del sistema nervioso central puede ser una consecuencia de procedimientos neuroquirúrgicos, una expresión de una candidiasis diseminada o una infección crónica aislada.

La meningitis por *Candida* es una causa poco frecuente de meningitis nosocomial y representa el 5% de las meningitis adquiridas tras un procedimiento neuroquirúrgico, y la mayoría de ellas son precedidas por una meningitis bacteriana y el uso de antibióticos de amplio espectro<sup>58,59</sup>. Las otras formas de candidiasis del sistema nervioso central son muy poco frecuentes.

El tratamiento de la candidiasis del sistema nervioso central requiere el uso de fármacos que atraviesen bien la barrera hematoencefálica. En este sentido, las candidinas poseen un perfil inadecuado para el uso en esta indicación, aunque se hayan publicado casos de éxito terapéutico. El tratamiento de elección es la combinación de anfotericina B y flucitosina, dada la sinergia y las concentraciones óptimas en el sistema nervioso central. El fluconazol también consigue niveles excelentes en el líquido cefalorraquídeo y es un fármaco muy útil para consolidar la infección después del uso de anfotericina B. No hay datos para aconsejar el voriconazol (que también consigue muy buenos niveles en el líquido cefalorraquídeo), y solo debe usarse para el tratamiento de candidiasis causadas por especies resistentes al fluconazol.

El tratamiento quirúrgico de retirada del material extraño (derivación ventricular) es fundamental para la curación del paciente, y se han descrito casos en los que la infección se ha curado tras la cirugía sin administrar tratamiento antifúngico<sup>59</sup>. Sin embargo, la recomendación más razonable es hacer tratamiento combinado (cirugía y antifúngico sistémico) en pacientes con derivación ventricular y meningitis por *Candida*.

### Candidiasis crónica diseminada

La candidiasis crónica diseminada (o candidiasis hepatoesplénica) es una patología casi exclusiva del paciente oncohematológico y que aparece cuando existe una recuperación de la neutropenia, momento en el que las lesiones típicas de la enfermedad (lesiones en ojo de buey) se hacen visibles mediante tomografía computarizada. En este sentido, la candidiasis crónica diseminada puede considerarse un síndrome de reconstitución inmune.

Las recomendaciones de tratamiento de este característico cuadro clínico se basan en informes de casos o pequeñas series de casos. Los pacientes estables pueden ser tratados con fluconazol a dosis de 400 mg/día por vía oral. Los pacientes en peor situación, con enfermedad más extensa o con enfermedad refractaria al fluconazol, deben tratarse con anfotericina B (deoxicolato o formulaciones lipídicas). Se han descrito tratamientos con éxito con caspofungina, micafungina y voriconazol. Para evitar la recaída, el tratamiento debe prolongarse hasta que las lesiones calcifiquen, lo cual puede

suceder semanas o meses después del inicio del tratamiento. Un estudio retrospectivo mostró que el uso concomitante de corticoesteroides a dosis de 0,5 mg/kg/día se acompañó de un mejor pronóstico de la candidiasis crónica diseminada<sup>60</sup>, por lo que la opción de añadir este tratamiento debe tenerse siempre en cuenta.

### Conflicto de intereses

El Dr. Cervera ha recibido honorarios por ponencias por parte de Merck Sharp and Dohme, Gilead, Pfizer, Novartis y Roche, ha recibido honorarios de asesoría de Pfizer, Novartis, Astellas y Merck Sharp and Dohme, y ha recibido fondos para investigación por parte de Pfizer y Astellas.

### Bibliografía

- Ananda-Rajah MR, Cheng A, Morrissey CO, Spelman T, Dooley M, Neville AM, et al. Attributable hospital cost and antifungal treatment of invasive fungal diseases in high-risk hematology patients: an economic modeling approach. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1953–60.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr. DK, Calandra TF, Edwards Jr. JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–35.
- Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M, Arendrup MC, Bille J, Calandra T, et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 Suppl 5:1–12.
- Aguado JM, Ruiz-Camps I, Munoz P, Mensa J, Almirante B, Vazquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:345–61.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–54.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:133–63.
- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1829–35.
- Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, 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.
- 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.
- Nguyen MH, Peacock Jr. JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med.* 1995;155:2429–35.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, 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.
- Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:602–7.
- Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2010;51:295–303.
- Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Morris MI, Ullmann AJ, Wu C, Buell DN, et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:223–9.
- Koh GC, Luong ML. Early removal of central venous catheters and outcomes from candidemia. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1347, author reply 8–50.
- Shaked H, Paul M, Bishara J. Catheter extraction does not improve survival in candidemia, or does it? *Clin Infect Dis.* 2010;51:1347–8, author reply 8–50.
- Brass EP, Edwards JE. Should the guidelines for management of central venous catheters in patients with candidemia be changed now? *Clin Infect Dis.* 2010;51:304–6.
- Henderson DK, Edwards Jr. JE, Montgomerie JZ. Hematogenous candida endophthalmitis in patients receiving parenteral hyperalimentation fluids. *J Infect Dis.* 1981;143:655–61.
- Rodriguez-Adrian LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, Miller JW, Garcia CA, Rex JH. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:187–202.
- Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis.* 2011;53:262–8.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, 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.
- Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, 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.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356:2472–82.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2005;366:1435–42.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002;347:2020–9.
- Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1519–27.
- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:883–93.
- Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, Reisman AL, Biswas P, Schlamm HT. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care.* 2011;15:R253.
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolcar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol.* 2008;46:150–6.
- Grau Cerrato S, Luque Pardo S, Ferrandez Quirante O. Características farmacocinéticas diferenciales de micafungina. Experiencia en poblaciones especiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29 Suppl 2:10–4.
- Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, Swan SK, Smith WB, Townsend RW, et al. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1145–52.
- Sable CA, Nguyen BY, Chodakewitz JA, DiNubile MJ. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transpl Infect Dis.* 2002;4:25–30.
- Morrissey CO, Slavin MA, O'Reilly MA, Daffy JR, Seymour JF, Schwarzer AP, et al. Caspofungin as salvage monotherapy for invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies or following allogeneic stem cell transplantation: efficacy and concomitant cyclosporin A. *Mycoses.* 2007;50 Suppl 1:24–37.
- Saner F, Gensicke J, Rath P, Fruhauf N, Gu Y, Paul A, et al. Safety profile of concomitant use of caspofungin and cyclosporine or tacrolimus in liver transplant patients. *Infection.* 2006;34:328–32.
- Sanz-Rodriguez C, Arranz R, Cisneros JM, Garcia-Sanchez PJ, Jurado M, Lopez J, et al. Absence of clinically relevant effect of caspofungin on cyclosporin pharmacokinetics. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:658–9.
- Marr KA, Hachem R, Papanicolaou G, Somani J, Arduino JM, Lipka CJ, et al. Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporin A. *Transpl Infect Dis.* 2004;6:110–6.
- Sanz-Rodriguez C, Lopez-Duarte M, Jurado M, Lopez J, Arranz R, Cisneros JM, et al. Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporin A in patients with invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:13–20.
- Anassie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med.* 1998;104:238–45.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, 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.
- Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2003;2:475–83.
- de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della Negra M, 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.
- Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med.* 2003;31:752–7.
- Riche FC, Dray X, Laisne MJ, Mateo J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care.* 2009;13:R99.
- Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1061–7.
- Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1513–9.
- Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med.* 2002;30:541–7.
- Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a



- multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg.* 1998;227:255–68.
48. Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, Papalois BE, Sutherland DE, Dunn DL, et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg.* 1996;183:307–16.
49. Suzuki T, Uno T, Chen G, Ohashi Y. Ocular distribution of intravenously administered micafungin in rabbits. *J Infect Chemother.* 2008;14:204–7.
50. Gauthier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:e27–8.
51. Sarria JC, Bradley JC, Habash R, Mitchell KT, Kimbrough RC, Vidal AM. *Candida glabrata* endophthalmitis treated successfully with caspofungin. *Clin Infect Dis.* 2005;40:e46–8.
52. Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ, et al. A multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1676–84.
53. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, Fowler VG, Corey GR, Li JS, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida endocarditis*. *J Infect.* 2005;51:230–47.
54. Muehrcke DD, Lytle BW, Cosgrove 3rd. DM. Surgical and long-term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:538–43.
55. 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.
56. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, 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.
57. Malani PN, McNeil SA, Bradley SF, Kauffman CA. *Candida albicans* sternal wound infections: a chronic and recurrent complication of median sternotomy. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1316–20.
58. Palabiyikoglu I, Tekeli E, Cokca F, Akan O, Unal N, Erberktas I, et al. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J Hosp Infect.* 2006;62:94–7.
59. Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by *Candida* species: an emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis.* 1995;21:323–7.
60. Legrand F, Lecuit M, Dupont B, Bellaton E, Huerre M, Rohrlach PS, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2008;46:696–702.