

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



TESIS

**PERFIL DE USO DE ANTIFÚNGICOS SISTEMICOS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA
VELASCO ESSALUD - CUSCO ENERO 2017 - DICIEMBRE 2019**

PRESENTADO POR:

Br. ERIKSON FERNANDO USCAMAITA
PACHECO

**PARA OPTAR AL TÍTULO
PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

ASESORA:

Dra. ANAHI KARINA CARDONA RIVERO

CUSCO – PERÚ

2025



Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

INFORME DE SIMILITUD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-321-2025-UNSAAC)

El que suscribe, el Asesor Anahi Karina Cardona Rivero, quien aplica el software de detección de similitud al trabajo de investigación/tesis titulada: Revisión de 28a ct antiplagios sistémicos en pacientes hospitalizados del hospital materno Adolfo Guzmán Voltesco EsSalud - Cusco enero 2017 - diciembre 2019

Presentado por: Erickson Fernando Liscamaita Pacheco DNI N° 72231436;
presentado por: DNI N°:
Para optar el título Profesional/Grado Académico de Química Farmacéutica

Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 0.2 veces, mediante el Software de Similitud, conforme al Art. 6° del **Reglamento para Uso del Sistema Detección de Similitud en la UNSAAC** y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 1.0 %.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No sobrepasa el porcentaje aceptado de similitud.	☒
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las subsanaciones.	☐
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, conforme al reglamento, quien a su vez eleva el informe al Vicerrectorado de Investigación para que tome las acciones correspondientes; Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	☐

Por tanto, en mi condición de Asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y adjunto las primeras páginas del reporte del Sistema de Detección de Similitud.

Cusco, 27 de enero de 2026

Firma

Post firma Anahi Karina Cardona Rivero

Nro. de DNI 23988511

ORCID del Asesor 000-0001-6397-9162

Se adjunta:

- Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
- Enlace del Reporte Generado por el Sistema de Detección de Similitud: oid: 27259:546230528

ERIKSON FERNANDO USCAMAITA PACHECO

PERFIL DE USO DE ANTIFÚNGICOS SISTEMICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL AD...

 Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

tnm:oid::27259:546230528

198 páginas

Fecha de entrega

14 ene 2026, 2:24 p.m. GMT-5

39.289 palabras

Fecha de descarga

16 ene 2026, 3:43 p.m. GMT-5

221.118 caracteres

Nombre del archivo

Tesis repositorio Erikson.pdf

Tamaño del archivo

33.1 MB

10% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado
- Coincidencias menores (menos de 20 palabras)

Exclusiones

- N.º de coincidencias excluidas

Fuentes principales

- 10%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 3%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Texto oculto**
14 caracteres sospechosos en N.º de páginas
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

DEDICATORIA

*Agradezco a Dios todopoderoso por su
infinita piedad y gracia para
permitirnos llevar a cabo nuestros
sueños en este gran teatro cósmico
del que es arquitecto.*

*A mis padres Roberto y Gladys,
Cuyo gran amor solo es comparable
con su paciencia y fortaleza.*

*A mis hermanos Evelyn, Everth
y Elio. Quienes me acompañan en
este sendero llamado vida.*

*A mi pequeña sobrina
Angela Marie cuya llegada
me enseñó que la vida
está en constante cambio.*

*A mis tíos Jesús y Dora por su apoyo
Y guía.*

*A mi abuela Augusta
por su apoyo y enseñanzas.*

*A la memoria de mis abuelos Cosme
Y Celia, cuyo apoyo y amor persisten.*

*A mis amigos Jael, Paulo, Fernando,
Carlos y Dhante.*

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora Dra. MSc Anahi Karina Cardona Rivero, por su apoyo continuo y perenne además de sus indicaciones valiosas para la realización de la tesis.

Al Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud- Cusco por las facilidades brindadas en la realización de este trabajo de tesis.

A la Dra. Gladys Mujica jefa del servicio de farmacia central del hospital Adolfo Guevara Velasco EsSalud- Cusco por su gran apoyo y enseñanzas, además de su disposición para el desarrollo de esta tesis.

A la Dra. Sandra Vargas Marquez, por su apoyo y orientación para el desarrollo de esta tesis.

A la Dra. Lisbet Torres Vargas, por su disposición y apoyo en el desarrollo de esta tesis.

A la Dra. Jessica Farfán, por su ayuda, carisma y enseñanzas antes, durante y después de la realización de este trabajo de tesis.

A la Dra. Romy Zuñiga, quien sembró la semilla de mi interés por la investigación clínica.

Al señor Raúl Halanocca, por su gran contribución y solidaridad determinantes en la realización de este trabajo de tesis.

RESUMEN

Este estudio describió el perfil de uso de antifúngicos sistémicos en hospitalización del HNAGV EsSalud-Cusco durante 2017-2019. Mediante un diseño observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, se analizaron 666 pacientes (edad media: $60,8 \pm 18,1$ años; estancia media: $22,6 \pm 5,6$ días). Los antifúngicos más prescritos fueron fluconazol EV (43,7%), fluconazol 50 mg (34,7%), fluconazol 150 mg LP (12,9%), caspofungina (5,1%) y anfotericina B (3,6%). Se observó excelente adecuación a guías IDSA 2016 para antifúngicos de reserva (97-100%), con inadecuación del 6,3% para fluconazol oral. El desenlace clínico fue favorable en 68,5% de casos y la mortalidad global osciló entre 3-11%. El consumo (DDD/100camas-día) fue bajo para antifúngicos de reserva ($\leq 1,0$), con picos estacionales para fluconazol EV (4,04 en 2019) y fluconazol 150 mg LP (4,25 en 2018). Se identificaron asociaciones significativas con pacientes críticos (ventilación mecánica, catéteres; $p < 0,05$), mientras que shock séptico y enfermedad hepática avanzada fueron predictores de candidiasis invasiva ($p < 0,05$). Se concluye que existe uso racional y alta adherencia a guías para antifúngicos parenterales, con brechas en antifúngicos orales (fluconazol 50 mg). Se recomienda protocolizar el manejo de hemocultivos positivos para *Candida* spp. y realizar más estudios epidemiológicos con métodos estadísticos rigurosos.

Palabras clave: Antifúngicos sistémicos, Estudio descriptivo, Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, Utilización de medicamentos.

ABSTRACT

This study aimed to describe the profile of systemic antifungal use in the hospitalization area of HNAGV EsSalud-Cusco during 2017-2019. Using an observational, descriptive, cross-sectional, and retrospective design, a total of 666 patients were analyzed (mean age: 60.8 ± 18.1 years; mean length of stay: 22.6 ± 5.6 days). The most prescribed antifungals were IV fluconazole (43.7%), fluconazole 50 mg (34.7%), fluconazole 150 mg LP (12.9%), caspofungin (5.1%), and amphotericin B (3.6%). Excellent adherence to the 2016 IDSA guidelines was observed for reserve antifungals (97-100%), with a 6.3% inadequacy rate for oral fluconazole. Clinical outcome was favorable in 68.5% of cases, and overall mortality ranged from 3-11%. Consumption (DDD/100 bed-days) was low for reserve antifungals (≤ 1.0), with seasonal peaks for IV fluconazole (4.04 in 2019) and fluconazole 150 mg LP (4.25 in 2018). Significant associations were identified with critically ill patients (mechanical ventilation, catheters; $p < 0.05$), while septic shock and advanced liver disease were predictors of invasive candidiasis ($p < 0.05$). It is concluded that HNAGV demonstrates a rational use profile and high adherence to guidelines for parenteral antifungals, with some gaps in oral antifungals (fluconazole 50 mg). Protocolizing the management of positive blood cultures for *Candida* spp. and conducting further epidemiological studies with rigorous statistical methods are recommended.

Keywords: Systemic antifungals, Descriptive study, Adolfo Guevara Velasco National Hospital, Drug utilization.

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS.....	ii
RESUMEN	iii
ABSTRACT	iv
ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	x
ABREVIATURAS Y SIGLAS.....	xi
INTRODUCCIÓN	xiv
CAPÍTULO I	1
GENERALIDADES	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.3. OBJETIVOS	2
1.3.1. Objetivo general	2
1.3.2. Objetivos específicos	2
1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	3
CAPÍTULO II	4
MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL	4
2.1. VISIÓN HISTÓRICA	4
2.2. ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	4
2.3. ANTECEDENTES LOCALES	10
2.4. ESTADO DEL ARTE	12
2.5. BASES TEÓRICO CIENTÍFICAS.....	13
2.5.1. Generalidades	13
2.5.1.1. Hongos levaduriformes.....	13
2.5.1.2. Cándida.....	13
2.5.1.3. Especies del Género Cándida	13
2.5.2. Candidiasis invasiva	13
2.5.3. Formas clínicas de candidiasis invasiva	14
2.5.4. Características clínicas	16
2.5.5. Abordaje de la Candidemia y la candidiasis invasiva en el paciente crítico.....	17
2.5.5.1. Diagnóstico.....	17
2.5.5.2. Tratamiento.....	18
2.5.6. Estudio de utilización de medicamentos	19

2.5.6.1.	Objetivos de los estudios de utilización de medicamentos.....	20
2.5.6.2.	Clasificación.....	20
2.5.6.3.	Objetivos de los EUM.....	21
2.5.6.4.	Metodología de los EUM	21
2.5.7.	Dosis Diaria Definida (DDD)	22
2.5.8.	Antifúngicos	23
2.5.8.1.	Antifúngicos sistémicos	23
2.5.8.2.	Anfotericina B	23
2.5.8.3.	Azoles.....	24
2.5.8.4.	Imidazoles	24
2.5.8.5.	Triazoles	25
2.5.8.6.	Fluconazol.....	25
2.5.8.7.	Voriconazol.....	27
2.5.8.8.	Posaconazol	29
2.5.8.9.	Caspofungina.....	31
2.5.8.10.	Micafungina.....	32
2.5.8.11.	Anidulafungina.....	35
2.5.9.	Dosis de Antifúngicos.	36
2.5.10.	Clasificación de los mecanismos de resistencia a antifúngicos en <i>Candida spp</i>	39
2.6.	Mecanismos de <i>C. albicans</i> para la resistencia a antifúngicos.....	41
2.6.1.	Microorganismos sensibles a derivados azólicos, equinocandinas y anfotericina B.	43
2.6.2.	Uso de antifúngicos según el petitorio farmacológico de EsSalud – cusco 2017	44
2.6.3.	Flujograma: Uso de Antifúngicos según Petitorio Farmacológico de EsSalud – Cusco 2017	44
2.7	Marco Conceptual	46
CAPÍTULO III		48
MATERIALES Y MÉTODO		48
3.1	DISEÑO METODOLÓGICO	48
3.1.1	Ubicación, tiempo, Espacio.	48
3.1.2	Diseño	48
3.1.2.1	Tipo de estudio.....	48
3.1.3	Ámbito de estudio	48
3.1.4	Unidades de estudio	48
3.1.5	Población y muestra	49
3.1.5.1	Universo.....	49

3.1.5.2	Población.....	49
3.1.5.3	Muestra.....	49
3.1.5.4	Tipo de muestreo.....	49
3.1.6	Criterios de selección.....	49
3.1.6.1	Criterios de inclusión.....	49
3.1.6.2	Criterios de exclusión.....	49
3.1.6.3	Limitaciones.....	50
3.1.6.4	Operacionalización de las variables.....	51
	Tabla 7 Operacionalización de variables.....	51
3.2.	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	53
3.3.	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	56
3.4.	TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.....	57
3.5.	FLUJOGRAMA DEL PROCEDIMIENTO.....	58
	CAPÍTULO IV.....	59
	ANÁLISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	59
4.1.	FRECUENCIA DE LAS PRESCRIPCIONES DE ANTIFÚNGICOS EN EL ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN DEL HNAGV.....	59
4.2.	CLASIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LOS TIPOS DE TRATAMIENTO EN EL ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN DEL HNAGV.....	60
4.3.	ADECUACIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES CON ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS SEGÚN IDSA 2016.....	61
4.3.1	Análisis de estrategias terapéuticas antifúngicas.....	61
4.3.2	Adecuación de la indicación antifúngica según la cobertura microbiológica y las guías clínicas.....	62
4.3.3	Evaluación de la adecuación en la elección del antifúngico según criterios microbiológicos y guías Clínicas.....	63
4.3.4	Evaluación de la adecuación según dosis y frecuencia de antifúngicos.....	64
4.3.5	Evaluación de la optimización de la vía de administración del antifúngico.....	65
4.3.6	Evaluación de la duración del tratamiento antifúngico según guías clínicas.....	66
4.3.7	Evaluación del ajuste terapéutico basado en resultados microbiológicos.....	67
4.3.8	Evaluación de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.....	68
4.4	PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS Y RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS.....	69
4.4.1	INFLUENCIA DE LA FUENTE MICROBIOLÓGICA EN LA SELECCIÓN DE ANTIFÚNGICOS.....	70

4.4.2 ASOCIACIÓN ENTRE HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE CANDIDIASIS.....	72
4.5 DESCRIPCIÓN DE LOS DESENLACES CLÍNICOS DEL TRATAMIENTO CON ANTIFÚNGICOS SISTEMICOS	74
4.6 FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS.....	76
4.6.1 FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE CANDIDIASIS INVASIVA	78
4.7 COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS.....	79
4.7.1 COMORBILIDADES ASOCIADAS AL DIAGNÓSTICO DE CANDIDIASIS INVASIVA	81
4.8 PATRONES DE CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS EN ÁREAS DE HOSPITALIZACIÓN	83
CONCLUSIONES	103
SUGERENCIAS.....	105
BIBLIOGRAFÍA	106
ANEXOS	121

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Factores de riesgo asociados a la infección invasora por Cándida en el paciente crítico .	15
Tabla 2	Dosificación de Antifúngicos.....	36
Tabla 3	Dosificación de Antifúngicos en situaciones especiales.....	38
Tabla 4	Puntos de corte clínicos para especies del género Cándida de acuerdo al criterio CLSI (2014) y EUCAST (2014) ..	40
Tabla 5	Puntos de corte epidemiológicos (ECVs) para Candida spp.	40
Tabla 6	Indicaciones clínicas de Antifúngicos	43
Tabla 7	Operacionalización de variables.....	51
Tabla 8	Frecuencia de las prescripciones.....	59
Tabla 9	Distribución de tipos de tratamiento según fármaco antifúngico	60
Tabla 10	Distribución de la adecuación terapéutica según fármaco antifúngico ..	61
Tabla 11	Evaluación de la indicación terapéutica por fármaco antifúngico .	62
Tabla 12	Adecuación de la elección terapéutica por fármaco antifúngico ...	63
Tabla 13	Cumplimiento de parámetros posológicos según fármaco	64
Tabla 14	Adecuación en la transición de terapia endovenosa a oral	65
Tabla 15	Adecuación de la duración terapéutica por antifúngico	66
Tabla 16	Adecuación del ajuste del antifúngico según la sensibilidad del hongo. 67	
Tabla 17	Incidencia de interacciones medicamentosas que requieren de ajuste del antifúngico ..	68
Tabla 18	Distribución de esquemas antifúngicos según identificación microbiológica... 69	
Tabla 19	Distribución de antifúngicos prescritos según resultado de la fuente microbiológica ... 70	
Tabla 20	Asociación entre resultado microbiológico y diagnóstico de candidiasis	72
Tabla 21	Desenlaces clínicos por antifúngico	74
Tabla 22	Factores clínicos asociados a la prescripción de antifúngicos	76
Tabla 23	Factores clínicos asociados al desarrollo de candidiasis invasiva en el HNAGV del 2017 al 2019 .. 78	
Tabla 24	Patrones de prescripción antifúngica según comorbilidades ($n \geq 20$) 79	
Tabla 25	Patrones de prescripción antifúngica según comorbilidades ($n < 20$) 80	
Tabla 26	Comorbilidades asociadas al desarrollo de candidiasis	81
Tabla 27	Consumo Mensual de Anfotericina B (50mg) en el Área de Hospitalización (HNAGV, 2017)..... 83	
Tabla 28	Consumo Mensual de Anfotericina B (50mg) en el Área de Hospitalización (HNAGV, 2018)..... 84	
Tabla 29	Consumo Mensual de Anfotericina B (50mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2019)..... 85	
Tabla 30	Consumo mensual de Caspofungina (50mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2017)..... 87	
Tabla 31	Consumo mensual de Caspofungina (50mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2018)..... 88	
Tabla 32	Consumo mensual de Caspofungina (50mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2019)..... 89	
Tabla 33	Consumo mensual de Fluconazol (2mg/mL) en el área de hospitalización (HNAGV, 2017)	91
Tabla 34	Consumo mensual de Fluconazol (2mg/mL) en el área de hospitalización (HNAGV, 2018)	92
Tabla 35	Consumo mensual de Fluconazol (2mg/mL) en el área de hospitalización (HNAGV, 2019)..... 93	

Tabla 36	Consumo mensual de Fluconazol (50 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2017).....	95
Tabla 37	Consumo mensual de Fluconazol (50 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2018).....	96
Tabla 38	Consumo mensual de Fluconazol (50 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2019).....	97
Tabla 39	Consumo mensual de Fluconazol (150 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2017)	99
Tabla 40	Consumo mensual de Fluconazol (150 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2018)	100
Tabla 41	Consumo mensual de Fluconazol (150 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2019)	101

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Anfotericina B	23
Gráfico 2	Fluconazol	25
Gráfico 3	Voriconazol.	27
Gráficos 4	Posaconazol.....	29
Gráfico 5	Caspofungina.....	31
Gráfico 6	Micafungina	32
Gráfico 7	Anidulafungina	35
Gráfico 8	Cambios en la difusión de fármacos, sobreexpresión de las bombas y transportadores tipo ABC	43
Gráfico 9	Frecuencia de prescripciones	59
Gráfico 10	Tipo de tratamiento.....	60
Gráfico 11	Adecuación terapéutica	61
Gráfico 12	Indicación	62
Gráfico 13	Cobertura del hongo sospechoso.....	63
Gráfico 14	Parámetros posológicos según fármaco.....	64
Gráfico 15	Adherencia al principio de desescalamiento terapéutico	65
Gráfico 16	Duración del tratamiento antifúngico	66
Gráfico 17	Ajuste terapéutico.....	67
Gráfico 18	Presencia de interacciones medicamentosas con relevancia clínica ..	68
Gráfico 19	Resultados microbiológicos	69
Gráfico 20	Fuentes microbiológicas.....	70
Gráfico 21	Descenlaces clínicos.....	75
Gráfico 22	Factores clínicos asociados a la prescripción de antifúngicos ..	77
Gráfico 23	DDD/100 Anfotericina B.....	86
Gráfico 24	DDD/100 Caspofungina	90
Gráfico 25	DDD/100 Fluconazol EV.....	94
Gráfico 26	DDD/100 Fluconazol VO	98
Gráfico 27	DDD/100 Fluconazol LP.....	102

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ABC	transportadores ATP-binding cassette
ABELCET	Anfotericina B en complejo lipídico
AI	Aspergillosis invasiva
AMBCLI	Anfotericina B complejo lipídico (suspensión)
AMBD	Anfotericina B desoxicolato o convencional
AMBL	Anfotericina B liposomal unilamelar
ARIN	Agenda regional de investigación.
ATC	Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química
ATP	Adenosin trifosfato
AUC	Área bajo la curva
BSI	Blood stream infection
CDR	Candida Drug Resistance
CDR1	Bomba de eflujo CDR1
CDR2	Bomba de eflujo CDR2
Child-Pugh	Sistema empleado para la evaluación del pronóstico de la hepatopatía crónica.
CI	Candidiasis invasiva
CIM	Concentración inhibitoria mínima
CIMs	Concentraciones inhibitorias mínimas.
CIQ	Centro intensivo quirúrgico.
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
C _{máx}	Concentración máxima
CVC	Catéter venoso central
CYP2C19	Enzima miembro sistema de oxidación del citocromo P-450.
CYP2C9	Enzima miembro sistema de oxidación del citocromo P-450.
CYP3A4	Enzima miembro sistema de oxidación del citocromo P-450.
CYP51	Enzima miembro de la superfamilia de enzimas que contienen grupos hemo.
DCI	Denominación común universal
DCr	Depuración de creatinina
DDD	Dosis diaria definida
DURG	Drug Utilization Research
ECVs	Epidemiological cut-off value
ED	Dosis individual efectiva
EFI	Enfermedad fúngica invasiva.

ERG11	Gen que codifica la enzima 14 α -lanosterol desmetilasa.
EUCAST	European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing
EUM	Estudio de utilización de medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
FKS1	Gen responsable de la codificación la enzima β -(1,3)-glucano sintetasa
g	Gramo
GPC	Guía de práctica clínica.
HNAGV	Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco
HNCASE	Hospital Nacional Carlos Seguí Escobedo
IFI	Infección fúngica sistémica.
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IOM	Institute of medicine
INSN	Instituto Nacional de Salud del Niño.
ITS	Infección del Torrente Sanguíneo
LCR	Líquido cefalorraquídeo
mcg	Microgramo
MDR	Multiple Drug Resistance
ME	Millones de unidades
MF	Transportadores facilitadores mayores
MFS	Major Facilitator Superfamily
Mg	Miligramo
MICs	Concentraciones mínimas inhibitorias.
mmol	Milimol.
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud.
P-450	Citocromo P-450
Pk	Magnitud fisicoquímica que mide la capacidad de las moléculas a disociarse en un medio acuoso.
SENTRY	Red mundial de laboratorios que monitorean los patrones de susceptibilidad/resistencia a los antimicrobianos en bacterias que causan infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad.
SNC	Sistema Nervioso Central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TE	Miles de unidades
TRRC	Terapia de reemplazo renal continua.
UCI	Unidad de medicina intensiva.

UCIN	Unidad de cuidados intermedios
UFC	Unidad formadora de colonias.
µg	Microgramo
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
WHO	Organización mundial de la salud. (OMS)

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la incidencia y mortalidad de las infecciones fúngicas sistémicas ha venido incrementándose (1), esto debido a casuística multifactorial y de variada idiosincrasia, desde aspectos cuantitativos (Incidencia, mortalidad, consumos, costos, etc.) hasta otros de índole cualitativa.

Si bien las infecciones fúngicas sistémicas son enfermedades oportunistas, cabe resaltar que se tratan también de agentes comunes de la flora humana (2). son especialmente peligrosas para cierto grupo de pacientes p.ej.: pacientes inmunosuprimidos. (2). La mortalidad debido a la Candidemia en países de EE.UU. y Europa es de alrededor del 30%, sin embargo, en países de Latino América (LA) llega hasta un 54%. (3). Además, el diagnóstico de la Candidiasis invasiva es un desafío para el cuerpo médico, debido a los fenómenos de colonización y/o contaminación, además de la baja especificidad de los cultivos, sumado a una clínica inespecífica de los pacientes. (3). Asimismo, desde la perspectiva de la disciplina fármacoepidemiológica, la OMS define a estos estudios de utilización de medicamentos (EUM); como aquellos que hacen énfasis en la prescripción y el uso de los medicamentos en una sociedad y pueden ser de idiosincrasia cualitativa y cuantitativa. Los primeros evalúan aspectos relacionados con la calidad de utilización de los medicamentos, considerando: indicación, dosis, vía de administración, etc. Con respecto a un estándar. Los cuantitativos emplean métodos estandarizados por la OMS. siendo la unidad de medida internacional la Dosis Diaria Definida (DDD). En un hospital en Francia, por medio de un EUM, se encontró que la incidencia global de uso apropiado de la terapia antifúngica era sólo de un 34%, siendo el 22% de las prescripciones inapropiadas en relación a la indicación y elección del fármaco y un 21% en relación a la dosis. (3). En la actualidad, se cuenta con un arsenal terapéutico para el tratamiento de las infecciones fúngicas, estando este compuesto por tres principales familias de compuestos denominados: Equinocandinas, Polienos y azoles. (3). Es debido a los hallazgos realizados en la literatura que encuentro de gran importancia la comprensión del modo en el que manejamos y aprovechamos los recursos terapéuticos en nuestra localidad, sobre todo en un contexto en constante cambio debido a fenómenos tales como: La resistencia a antifúngicos, la aparición de nuevas especies del género *Cándida*, la introducción de enfermedades que influyen directa o indirectamente en el empleo de los antifúngicos). Por ello el objetivo de este estudio fue el perfil de uso de antifúngicos en el área de hospitalización en un hospital ubicado en Cusco.

CAPÍTULO I

GENERALIDADES

1.1. Planteamiento del problema

Las infecciones fúngicas sistémicas constituyen un problema de salud grave en algunos pacientes hospitalizados. Su manejo se realiza empleando antifúngicos sistémicos. Sin embargo, su empleo inadecuado o en exceso pueden provocar efectos deletéreos en los pacientes, tales como la aparición de reacciones adversas y la resistencia antifúngica. Por ello es fundamental elucidar el perfil de uso de estos medicamentos en el contexto intrahospitalario.

Un perfil de uso de antifúngicos recoge información acerca de la frecuencia de uso, indicaciones, consumo, medicamentos más comúnmente utilizados, etc. Con el propósito de optimizar el empleo de este grupo farmacológico. Para ello, este se vale de distintas metodologías que abarcan desde herramientas epidemiológicas hasta el análisis de los datos de dispensación en farmacias de hospitales.

Las infecciones fúngicas sistémicas emergieron como una causa significativa de morbilidad desde la década de los años 1980, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades subyacentes. Las infecciones fúngicas invasivas son una amenaza seria para la salud de los pacientes hospitalizados, provocando el alza de la morbilidad y la mortalidad. (1)

La candidiasis invasiva es la causa más común de infecciones fúngicas, con una proporción que ronda entre el 70 – 90% de todas las infecciones fúngicas sistémicas. Siendo la candidemia su forma más común de presentación y a su vez la que se encuentra entre las cinco primeras causas de infecciones sanguíneas en los Estados Unidos de Norteamérica. (4)

La incidencia de esta patología en el Cusco es de 7 casos en 2019, 11 en 2020, 29 en 2021, 17 en 2022 y 16 en 2023, según un reporte de la DIRESA – Cusco. (5)

Cándida albicans es la especie dominante a nivel mundial. Sin embargo. Recientemente, la incidencia de las especies de *Cándida no albicans* ha estado incrementándose rápidamente en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas. Este cambio ha sido atribuido al incremento en el uso de agentes antifúngicos azólicos y de procedimientos invasivos. (4)

En el 2018 un mapa microbiológico realizado en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco recogió datos sobre la frecuencia con la que se aisló *Candida spp* en el área de laboratorio. Obteniéndose. En un período de estudio de 243 días. Un total de 283 aislamientos. (6)

En el 2018 un informe de consumo de medicamentos del área de Hospitalización del HNAGV, expuso datos sobre el consumo de los fármacos con mayor demanda en los últimos cinco años. En el que se expone al fluconazol endovenoso de 2 mg/mL x 50mL para infusión endovenosa como uno de los fármacos con mayor demanda. Cuyo consumo en el año 2014 fue de 1367 ampollas y para el 2017 pasó a ser de 3805 ampollas. Denotando una tendencia al incremento en el consumo de este medicamento. (7)

Por las razones anteriormente mencionadas, el presente trabajo tiene por finalidad describir el perfil de uso de antifúngicos en el área de hospitalización del HNAGV. Estas razones son suficientes para realizar el trabajo titulado “PERFIL DE USO DE ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO ESSALUD – CUSCO ENERO 2017 – DICIEMBRE 2019”.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cómo esta caracterizado el perfil de uso de los antifúngicos sistémicos, en el área de hospitalización del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud – Cusco en los periodos de enero 2017 a diciembre de 2019?

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo general

Describir los patrones de prescripción, consumo, tipos de terapia, desenlaces clínicos, resultados del tratamiento y la adecuación del tratamiento con antifúngicos en el área de hospitalización del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud – Cusco en los años 2017, 2018 y 2019.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de las prescripciones de antifúngicos sistémicos en el área de hospitalización del HNAGV.
2. Clasificar y describir los tipos de tratamiento con antifúngicos sistémicos (Empírico, empírico - microbiológico, dirigido)

3. Evaluar la adecuación de las prescripciones a los estándares IDSA 2016 (Apropiado – No apropiado.)
4. Caracterizar los patrones de prescripción en relación con los resultados microbiológicos disponibles.
5. Describir el desenlace clínico del tratamiento con antifúngicos sistémicos (Alta, evolución favorable, shock séptico, fallecimiento) según el tipo de terapia antifúngica.
6. Identificar factores clínicos asociados a la prescripción de antifúngicos y al diagnóstico de candidiasis invasiva.
7. Identificar comorbilidades asociadas a la prescripción de antifúngicos y al diagnóstico de candidiasis invasiva.
8. Cuantificar el consumo de antifúngicos sistémicos a través de DDD/100 camas-día por principio activo y año.

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

- **EN CONOCIMIENTOS.** – Los datos obtenidos otorgaron información real y objetiva sobre la realidad regional en cuanto al perfil de uso de antifúngicos y a las principales características clínicas a la prescripción de antifúngicos en uno de los principales nosocomios de nuestra localidad. Que a su vez constituirán una base para programas de optimización de terapia antifúngica. (8).
- **EN LA DIMENSIÓN SOCIAL.** - La agenda regional de investigación Cusco (ARIN - Cusco) (9) identifica como una de sus demandas en investigación en el rubro de la salud a aquellos estudios que investiguen la prevalencia de las enfermedades no transmisibles. Por lo tanto, este estudio y otros que compartan la misma naturaleza son de necesaria aplicación en nuestra localidad. Pues, la información obtenida de este estudio es un reflejo de las prácticas de uso racional de antimicrobianos en nuestra localidad. Asimismo, estudios similares podrían aplicarse en otros hospitales de nuestra región.
- **EN APLICABILIDAD.** - La información obtenida en este estudio genera nuevas cuestiones que pueden dar lugar a futuras investigaciones relacionadas a la implementación de programas de gestión de la calidad en el uso en la prescripción de fármacos antifúngicos u otros antimicrobianos de uso nosocomial. Al constituir un antecedente, que puede servir de base para futuras investigaciones que compartan la misma naturaleza y que tengan lugar en nuestra localidad- región.

- **EN CONVENIENCIA.** - Se pretende que los datos obtenidos aporten en la implementación de programas de uso racional, lo que a su vez permitirá la resolución de objetivos clínicos y económicos ajustados al escenario de los nosocomios locales.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2.1. VISIÓN HISTÓRICA

La historia de los estudios de uso racional de medicamentos se remonta a algunas décadas en el pasado, desde su definición formal en 1985 por la OMS hasta nuestros días en los que constituyen un desafío sobre todo en aquellos países en vías de desarrollo con dificultades para garantizar la disponibilidad de los mismos (10)

En el año 2007 la OMS estableció las bases de la estrategia farmacéutica para el uso racional de medicamentos. (10)

En la actualidad la tendencia de los estudios de utilización de antifúngicos se centran en aquellos que tienen como objetivo la implementación de programas para la mejora en la calidad de la prescripción (3), mientras que los estudios de perfil de uso buscan identificar patrones en la prescripción, variaciones en el consumo, a raíz del contexto clínico alterado por la introducción de nuevos factores tales como la aparición de nuevas especies del género *Candida* (*Candida auris*), y del Sars-cov-2 que según estudios ha provocado cambios cualitativos en los perfiles de uso de algunas familias de fármacos, tales como los antibióticos y antifúngicos (11)

De allí el propósito de este estudio, que busca describir el perfil de uso de los antifúngicos en pacientes hospitalizados en nuestra localidad.

2.2. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

- ❖ Santarém de Moraes Sabrina; Caribé Badin Rebeka: **“Perfil del uso de antifúngicos sistémicos en una Unidad de Terapia Intensiva de un hospital de alta complejidad”** (artículo de investigación) Revista “Research, society and development” Brasil 2022 **Objetivo:** El objetivo de las investigadoras fue el de evaluar el perfil del uso de antifúngicos en el área de cuidados intensivos de un hospital universitario. **Metodología:** Se trata de un estudio de corte transversal y retrospectivo llevado a cabo en la unidad de cuidados intensivos del hospital universitario de Getulio Vargas en el estado de Amazonas desde marzo de 2019

hasta mayo de 2021. Un total de 100 pacientes fueron incluidos en el estudio. **Resultados:** El 55% eran hombres y el 45% mujeres. La edad media de la muestra fue de $53,86 \pm 16,11$ años y la media de la estancia hospitalaria de $41,08 \pm 29,09$ días. Siendo la principal causa de prescripción la infección por *Candida* spp. Entre los tratamientos prescritos resaltó la micafungina. Al evaluarse el consumo mediante DDD se detectó que últimamente se había incrementado el uso de la micafungina. Además de que las complicaciones provocadas por la infección de Covid-19 alteraron cualitativamente el perfil de uso de los antifúngicos. **Conclusiones:** Las autoras concluyen que el índice CCIH es una base fundamental para la elaboración de criterios idóneos en la elección de un antifúngico. (12)

- ❖ **Lona Reyes Juan; Gomez Ruiz Larissa; Cordero Zamora Araceli, Cortez Gonzalez Sandra. (2021) “Incidencia y factores asociados a candidiasis invasiva” en una unidad de cuidados intensivos neonatales de México” (artículo de investigación)** Revista anales de pediatría 2021. **Objetivo:** Los autores describieron la incidencia y los factores de asociados a la aparición de candidiasis invasiva. **Metodología:** Los autores emplearon un estudio clínico de casos y controles y emparejado en base al peso al nacer. **Resultados:** Los autores reportan que la incidencia de la enfermedad fue de 2,27/1000 nacidos vivos. Las especies de *Cándida* más frecuentemente implicadas fueron: *C. albicans* (20%), *C. parapsilosis* (30,6%) *C. glabrata* (31,8%,) mientras que los factores de riesgo mayormente implicados fueron: ventilación mecánica, antibióticos sistémicos, nutrición parenteral y catéter venoso central. Además, se encontró que el uso de fluconazol como profilaxis disminuyó el riesgo de la enfermedad. **Conclusiones:** Los autores concluyen en que los procedimientos invasivos (catéter venoso central, ventilación mecánica y nutrición parenteral) y el uso de antimicrobianos el riesgo de una infección por *cándida* en pacientes neonatales, mientras que el fluconazol es un protector. (13)
- ❖ **Lagos Peña Matilde “Efecto de un programa de uso racional en la calidad de prescripción de antifúngicos” (tesis de especialidad en Farmacia clínica y atención farmacéutica)** Universidad de Chile facultad de ciencias químicas y farmacéuticas Chile 2019 **Objetivo:** La investigadora determinó el efecto de la evaluación del tratamiento antifúngico por un equipo multidisciplinario en la proporción de prescripciones de antifúngicos inapropiadas en pacientes con sospecha de infecciones fúngicas invasivas. **Metodología:** Se trató de un estudio cuasi experimental, que estuvo constituido por 2 etapas. Una retrospectiva y otra

prospectiva intervencional en las que se estudió el tratamiento antifúngico en pacientes que habían sido hospitalizados y tenían sospecha de una infección fúngica invasora.

Resultados: El tamaño de la muestra fue de 36 pacientes para el grupo pre – intervención y 33 para el grupo intervenido. Siendo 12 de este último grupo excluidos por tratarse de casos de profilaxis, El grupo intervenido fue más joven que el grupo pre-intervención (57 años $\pm$ 16 vs 62 años $\pm$ 17, p valor = 0,15). No encontrándose diferencias significativas entre las características clínicas y demográficas de ambos grupos. Además, en el grupo intervenido el promedio de días de tratamiento fue mayor en comparación al otro grupo (8 días versus 7 días). Respecto a los factores de riesgo y a las comorbilidades, ambos grupos han sido comparables, excepto en el caso de pacientes con quimioterapia cuya proporción fue mayor en el grupo pre- intervención (33% ante 9% valor p = 0,02)

Conclusiones: El trabajo demostró que la implementación de un programa de uso racional de antifúngicos mejora la calidad de la prescripción. Esto mediante la disminución de prescripciones inapropiadas en pacientes con sospecha de infecciones fúngicas, Además de la mejora en otros aspectos como la dosificación, prevención de duraciones de tratamiento prolongadas y la elección de terapias más adecuadas. (3)

- ❖ Sánchez Güete Lilibeth; Pérez Medina María Clareth en su artículo “**Uso de medicamentos antifúngicos en la unidad de cuidados intensivos de adulto en una institución prestadora de servicio.**” Venezuela, Scielo 2019

Objetivo: Determinaron la indicación y frecuencia de prescripción de antifúngicos en la UCI de adultos de una IPS de tercer nivel (Colombia). **Metodología:** Estudio descriptivo de corte transversal en 125 pacientes con al menos una prescripción de antifúngicos en UCI. **Resultados:** La muestra tuvo una alta frecuencia de enfermedades de base: patología hematológica/oncológica (24.8%) e infección por VIH (8.3%), mientras que las frecuencias más altas de tratamientos empíricos fueron de 35% para fluconazol, tratamientos dirigidos 35% y para tratamientos profilácticos 46,7% para Caspofungina. **Conclusiones:** El fluconazol fue el antifúngico más frecuentemente prescrito, seguido de la Caspofungina en la unidad de cuidados intensivos de adultos estudiada. (14)

- ❖ Osorio Lombana Juan Pablo; Cuervo Maldonado Sonia Isabel en su artículo: **“Prescripción inapropiada de antifúngicos y la necesidad de programas para su uso racional”**

Objetivo: Revisión de literatura científica sistemática de artículos de con información de la epidemiología de la EFI, el uso inapropiado de antifúngicos y el impacto de la implementación de programas de uso optimizado de antifúngicos.

Metodología: Los autores realizaron una búsqueda en PubMed con los términos: “antifungal stewardship” “antifungal use”, “antifungal use appropriateness” y “antifungal prescription”. Resultados: La epidemiología de la EFI ha cambiado con el advenimiento de nuevos esquemas de quimioterapia, el uso de terapia biológica y las estrategias de profilaxis antifúngica en pacientes sometidos a inmunosupresión. Conclusiones: Los autores concluyen en que el aumento de la prescripción empírica de antifúngicos conlleva un alto riesgo de uso inapropiado, Se necesita implementar programas de "Antifungal Stewardship" para mejorar resultados, reducir riesgos y controlar costos (15).

ANTECEDENTES NACIONALES

- ❖ Obando Marallano Milagro de Maria Luisa en su tesis **“Evaluación del Impacto de Intervenciones Farmacéuticas en la calidad de atención del paciente hospitalizado en un Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de un Hospital Nacional de Tercer Nivel en Lima-Perú”** (tesis de pregrado). Universidad Cayetano Heredia 2020. **Objetivo:** El investigador evaluó el impacto de cuatro intervenciones farmacéuticas en los indicadores de calidad de atención en pacientes hospitalizados del Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de un Hospital Nacional de Nivel III en Lima, Perú. **Metodología:** Estudio cuasiexperimental con dos grupos (pre y post intervención) a los que analizó once indicadores de calidad de atención y determino la DDD / 100 Estancias **Resultados:** La DDD/100 para fluconazol 150mg fue de 26,4. **Conclusiones:** El investigador determinó un aumento estadísticamente significativo del porcentaje de Errores de prescripción en las recetas del servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales tras la intervención farmacéutica, mostrando una mejora en la detección de errores de prescripción durante el periodo posterior a la intervención (16).
- ❖ Lazo Víctor; Hernández Gina; Méndez Rafael en su artículo **“Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo”** (artículo de investigación) Revista horizonte medico 2018 **Objetivo:** Este artículo de revisión tuvo por objetivo describir las características clínicas, criterios

de diagnóstico, epidemiológicos, factores de riesgo, así como el tratamiento de las candidiasis invasivas mediante la revisión bibliográfica de literatura relacionada.

Metodología: Recopilación bibliográfica. **Conclusiones:** El estudio concluye en que las candidiasis invasoras están entre los primordiales motivos de infección y complicación en pacientes mayores de edad hospitalizados en las unidades de medicina intensiva que necesitan una diagnosis y un tratamiento rápido, pero dicha labor se ve impedida por la limitación tecnológica de los análisis de laboratorio que requieren de una mayor rapidez, objetividad y la capacidad para dar otros datos clínicos relevantes. Se ha vuelto imperante desarrollar diferentes índices pronósticos para la candidiasis invasiva que utilicen criterios clínicos y bioquímicos para identificar a los pacientes en riesgo de adquirir infección fúngica. Los autores además indican que es una prioridad identificar cuál indicador es más eficiente para medir las probabilidades de adquirir candidiasis invasivas en las unidades de medicina intensiva de la región. (2)

- ❖ Macalupú Zurita Susana en su artículo “**Situación de la resistencia antifúngica de especies del género candida en Perú**” (artículo de investigación) Revista peruana de medicina en salud pública 2018 **Objetivo:** Dar a conocer la relevancia de la investigación de las especies *Candida spp* y el impacto sobre la realidad epidemiológica para con la adquisición de resistencia a fármacos antifúngicos. **Metodología:** Recopilación bibliográfica de diferentes estudios que abordan el tema de la resistencia antifúngica en el territorio peruano y Latinoamérica. **Resultados:** Se encontró que un artículo publicado entre los años (2004 y 2006), demostró que los hongos más frecuentes encontrados en los episodios de candidemia son *Candida albicans* 39 % y *Candida no albicans* 61 % (*Candida tropicalis* 26 %; *Candida parapsilosis* 10 %; *Candida guilliermondii* 10 % y *Candida glabrata* 4%) (9). Es en otra investigación realizada con la participación de nueve nosocomios peruanos en los años (2009 al 2011) en la que se encontró el predominio de las especies pertenecientes al conjunto de especies de *Candida no albicans* en un 60,1 % (*Candida parapsilosis* 28 %; *Candida tropicalis* 24 %; *Candida glabrata* 5 %; *Candida guilliermondii* 2 %; *Candida krusei* 0,7 % y *Candida famata* 0,7 %) y tan solo *Candida albicans* en un 39,9 %. Además, se reportó el perfil de susceptibilidad a antifúngicos para *Candida no albicans*; 98 % de las cepas eran sensibles a la anfotericina B, mientras que para azoles la susceptibilidad fue superior al 97%, finalmente la equinocandina Anidulafungina cuya susceptibilidad se dio en el 97,4% de las cepas. Por último, se menciona un estudio llevado a cabo en los años 2012 y 2013, el Laboratorio Referencia Nacional de Micología del Instituto Nacional de Salud (INS) de Perú. Con la

participación de siete nosocomios nacionales, reportaron que las especies de hongos más frecuentes fueron *C. albicans* 67%; *C. tropicalis* 30% y *C. parapsilosis* 11%. Mientras que las menos frecuentes fueron especies del género no albicans como se encontraron a *C. Lusitania*, *C. krusei*, *C. zeylanoides* y *C. guilliermondii*.

Conclusiones: El artículo concluye en que, en la actualidad, estamos haciendo frente a un cambio continuo y constante en la situación epidemiológica de la resistencia de las diferentes especies de levaduras a los diferentes agentes antifúngicos disponibles, haciendo más complicada su atención y manejo. Recomendando finalmente la caracterización de las especies de *Cándida* y su resistencia a fármacos antifúngicos, con el fin de obtener herramientas fundamentales para el control de las micosis invasivas. (17)

- ❖ Chapoñan Castro, Ana Ruth; Leyva Mondragon, Katherine Milagros; Meza Gaspar, Thatiana Rossi en su artículo “**Características epidemiológicas y clínicas de pacientes hospitalizados con fungemia y exploración de factores asociados con mortalidad, género de hongo y especie de *Cándida* en un hospital de tercer nivel de atención entre los años 2013 al 2017**” (Tesina para optar al grado de bachiller en medicina) Universidad peruana Cayetano Heredia. **Objetivo:** Los investigadores buscaron determinar las características clínicas y epidemiológicas en los pacientes ingresados y con diagnóstico de fungemia, para luego estudiar los factores relacionados teniendo como contexto un nosocomio de nivel 3. **Metodología:** Investigación de tipo descriptiva, de la clase serie de casos con análisis de factores de riesgo asociados en los que se estudió alrededor de 115 episodios de fungemia intrahospitalaria en los años 2013 hasta 2017. **Resultados:** De la muestra total de 115 pacientes, no cumplían con los criterios de inclusión 25, estudiándose entonces solo 91 casos en los que hubo ligero predominio masculino (51%), siendo el grupo de edad más frecuente el de 40-64 años. Se encontró que el 94 % de los hongos aislados durante este periodo pertenecían al género *Candida*, con mayor prevalencia reportada para *Candida* no albicans (54%). Fue la unidad de medicina intensiva el servicio de hospitalización con mayor índice de hallazgo, y entre las comorbilidades estudiadas predominó la enfermedad renal crónica (47%). Otras características clínicas comúnmente observadas incluyeron la presencia de Catéter venoso central (68%) y el empleo previo de terapia antibiótica de amplio espectro (81%) y la cirugía previa (52%). **Conclusiones:** Se encontró mayor asociación entre la mortalidad en pacientes ≥ 65 años, neonatos, con enfermedades cardiovasculares y con ventilación mecánica invasiva. De manera similar, aquellos pacientes infectados por el VIH con fungemia adquirida en la comunidad se asocian con

fungemia no por *Candida*; mientras que para *Candida no albicans* se encontró asociación con cirugía no abdominal y uso previo de antifúngicos. (18)

2.3. ANTECEDENTES LOCALES

- ❖ Castro Paredes Rosangelica Teresa; Arana Nieto Gabriela Yoselin **“Factores de riesgo asociados a infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos del Hospital Regional del Cusco, 2021”** (Tesis de titulación) Universidad Nacional Andina del Cusco. **Objetivo:** Las investigadoras buscaron identificar los factores de riesgo implicados en la aparición de infecciones oportunistas (entre ellas la candidiasis) en pacientes con VIH en el hospital regional durante el 2021. **Metodología:** Estudio no experimental de alcance correlacional – retrospectivo.

Resultados: Los factores de riesgo asociados a estas infecciones fueron una edad superior a los 30 años, residencia rural, un recuento de linfocitos T CD4 menor a las 200 células/mililitro, los hábitos nocivos, no adherencia al tratamiento retroviral y finalmente el abandono del tratamiento.

Conclusiones: las autoras concluyen en que los factores de riesgo más resaltantes son: una edad superior a los 30 años, trabajar, residencia rural, el recuento de linfocitos T CD4, la carga viral, los hábitos nocivos y el abandono del tratamiento, etc. (20)

- ❖ Quispe Ramos Mario **“Características clínico epidemiológicas en pacientes VIH positivos que inician TARGA en el Hospital Regional de Cusco, 2010 - 2017”** (Tesis de titulación) Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco **Objetivo:** En este trabajo se buscó determinar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes con VIH en tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad. **Metodología:** Revisión retrospectiva de fichas de atención integral de 207 pacientes, cuyos datos fueron recogidos en tablas de acuerdo a la estadística descriptiva propuesta para el estudio. **Resultados:** Se hallaron 207 episodios entre los años de 2010 y 2017, siendo el grupo compuesto mayoritariamente por individuos de sexo masculino (74.9%) y mujeres (25.1%), Fueron las enfermedades oportunistas identificadas, se halló la diarrea crónica (7,6%), la tuberculosis (6,2%), candidiasis esofágica (3,8%) **Conclusiones:** El autor concluye que los factores de riesgo más resaltantes durante el estudio fueron, ser de sexo masculino, las coinfecciones no son frecuentes, siendo las sífilis la más resaltante 7,2%, las enfermedades oportunistas más frecuentes

fueron, la diarrea crónica (7,6%), tuberculosis (6,2%) y la candidiasis esofágica (3,8%) entre otras. (21)

- ❖ Messco Cusi María Elva **“Colonización e infección por *Candida sp* en cavidad oral de pacientes con diabetes mellitus tipo II, Hospital Regional –Cusco 2017”** (Tesis de titulación) Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

Objetivo: Se determinó la colonización e infección por *Candida sp*. En la cavidad oral de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el hospital regional durante un período de 2 meses en el hospital regional.

Metodología: Estudio de corte transversal y alcance descriptivo mediante la inspección visual de la cavidad bucal y posterior hisopado del dorso de la lengua y/o lesión sospechosa, para luego cultivarse y detectar la presencia del hongo.

Resultados: la investigación arrojó 73% de casos de colonizaciones mientras que 44% fueron infecciones, la especie aislada más frecuentemente fue *C. pseudomembranosa*, además de que fueron los diabéticos sin tratamiento los que eran más propensos a adquirir esta infección.

Conclusiones: La autora concluye que son los pacientes diabéticos los más propensos a adquirir esta infección, siendo *C. pseudomembranosa* más frecuente en aquellos diabéticos no controlados. (22)

- ❖ Masías Bermúdez Milton Cesar **“Relación de las infecciones oportunistas marcadoras de VIH/SIDA y la calidad de vida en usuarios PROCETSS-CERITS Hospital Antonio Lorena Cusco enero marzo 2015”** (Tesis de titulación) Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

Objetivo: El trabajo tuvo por finalidad la determinación el grado de relación entre las infecciones oportunistas en pacientes con VIH/SIDA y la calidad de vida.

Metodología: Se trata de un estudio de tipo descriptivo y alcance correlacional – retrospectivo, constituido por una población de 32 miembros.

Resultados: El grupo etario mayoritario fue el de 30 a 59 años, siendo el 71,9% constituido por el sexo masculino, además se determinó que el 56,2% de los individuos del estudio poseían una mala calidad de vida versus el 43,8% que si poseían una buena calidad de vida. Se detectó además que las infecciones oportunistas más frecuentes eran tuberculosis, neumonía, toxoplasmosis y candidiasis.

Conclusiones: Si bien en no se cumplió la hipótesis propuesta, se encontró una relación significativa entre la terapia antirretroviral de gran actividad y la calidad de vida. (23)

2.4. ESTADO DEL ARTE

En la actualidad, existen varios estudios a nivel internacional que aplican metodologías distintas, y que concluyen en que futuras investigaciones respecto a este tipo de infecciones deben de realizarse con el objetivo de monitorear el comportamiento de estos agentes etiológicos en cada región (24). Pues tienden a variar geográficamente. Si bien es cierto que las tendencias tienden a variar de un escenario a otro. La mayoría de los estudios coinciden en el incremento de la incidencia de las infecciones mediadas por las cepas de *Candida no albicans* (24). Se trata de un fenómeno que crece año a año. Existen estudios enfocados en la comparación de la etiología de las Candidiasis invasivas entre diferentes grupos etarios. Mismos que a su vez concluyen en que existen diferencias significativas entre los grupos objeto de estudio. Existen guías actualizadas sobre el manejo de las candidiasis invasivas que señalan el incremento en la incidencia y los costes de tratamiento de este tipo infecciones. Consecuentemente resaltan la importancia de conocer mejor la epidemiología local y la importancia de desarrollar programas de “Antifungal stewardship”, adquirir métodos de diagnóstico microbiológico más rápidos y específicos. Además de implementar avances en el tratamiento de estas patologías. (25).

A nivel nacional contamos con estudios epidemiológicos muy bien elaborados en cuanto a Candidemia se refiere. Cuyos hallazgos establecen la magnitud del problema, identifican las poblaciones de riesgo y abordan aspectos como la resistencia. Esto sienta los cimientos del problema, cuyo vacío se pretende rellenar con este estudio (25).

A nivel local se cuentan con estudios acerca de la colonización e infección por *Candida sp* en la cavidad oral en grupos específicos de pacientes (Diabetes mellitus tipo 2) o a nivel sistémico, pero en pacientes con enfermedades de base como el VIH, a nivel local no existen estudios de utilización de antifúngicos.

A pesar de la abundante evidencia epidemiológica internacional y nacional, persiste un vacío crítico en la comprensión de los patrones de uso en la prescripción de antifúngicos en el contexto local, En este estudio no se pretende replicar investigaciones previas, sino el abordaje de una dimensión desatendida pero crucial para le manejo de la candidiasis invasiva, es decir, mediante la integración de dimensiones previamente fragmentadas.

2.5. BASES TEÓRICO CIENTÍFICAS

2.5.1. Generalidades

2.5.1.1. Hongos levaduriformes

Hongos unicelulares no filamentosos de forma esférica u oval característica. Distribuidas ampliamente en la naturaleza, con frecuencia aparecen cubriendo las frutas y hojas con una cubierta pulverulenta blanca. Algunas levaduras producen brotes que no se separan y forman una cadena corta de células, llamadas pseudohifas. Por ejemplo, *Candida albicans* se adhiere a las células epiteliales humanas como levaduras, pero para poder invadir los tejidos profundos suele usar la formación de pseudohifas. (26)

2.5.1.2. Cándida

Las especies del género Cándida pertenecen a la *Phylum Ascomycotina* (27) Clase *Saccharomycetes*. Son organismos eucariotas los cuales tienen la particularidad de formar levaduras, *pseudohifas* e hifas, siendo la última una característica de los hongos patógenos para invadir tejidos, a excepción de *Candida glabrata* la cual solo se presenta en forma levaduriforme. (28)

2.5.1.3. Especies del Género Cándida

Cándida es un organismo unicelular perteneciente al *Phylum Ascomycotina*, dentro del cual se han identificado 150 especies aproximadamente (28)

De las cuales 15 han sido considerados como patógenos siendo los siguientes los organismos principales causantes de *candidemias*: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, *Candida pelliculosa*, *Candida lipolytica*, *Candida kefyr*, *Candida famata*, *Candida inconspicua*, *Candida rugosa* y *Candida norvegensis*. (28)

2.5.2. Candidiasis invasiva

Se define como la presencia de *Cándida spp.* En sangre u otros líquidos estériles provocando enfermedad. (29)

La candidiasis invasiva (CI) es una patología importante en la población de pacientes críticos, dada su frecuencia, elevada mortalidad y asociación a un incremento en los costos y estadía hospitalaria. Ésta se define como el aislamiento de alguna especie de *Cándida*, en hemocultivos (candidemia) y/o en algún otro sitio estéril infectado por este patógeno. El cuadro clínico se manifiesta como un complejo

conjunto de síntomas y signos, sin tener en general, elementos clínicos que lo hagan fácilmente distinguible de otras infecciones. (30)

El diagnóstico de las Candidiasis invasivas no siempre cuenta con un cultivo microbiológico correspondiente, este suele determinarse a veces por un diagnóstico por imágenes (Candidiasis esofágica) o por criterios clínicos específicos. (29)

Cándida spp., corresponde a un grupo de hongos, del cual se han identificado más de 100 especies con el potencial de afectar al ser humano. *Candida albicans*, el más tradicional representante de esta familia, forma parte normal del microbiota humano. Sus manifestaciones patológicas más frecuentes son las infecciones superficiales, por ejemplo, vulvovaginitis o candidiasis oral. En una proporción menor de pacientes, en particular aquellos que se encuentran hospitalizados, bajo terapia con antimicrobianos de amplio espectro, que se encuentran invadidos con algún dispositivo biomédico (catéter central, tubo oro-traqueal, entre otros) y/o con otros factores de riesgo, se presentan infecciones fúngicas invasoras. (30)

Para esta última condición se describe una mortalidad cruda del 40 al 70%, y una mortalidad atribuible de 20 a 40%. Además del impacto en mortalidad, su presencia se asocia a un significativo incremento en los costos de la atención y en la duración de la estadía hospitalaria. Lamentablemente, no existe a la fecha un test diagnóstico precoz para esta entidad, quedando su adecuado diagnóstico al buen juicio clínico del equipo médico tratante, quienes deben sopesar la presencia de factores de riesgo clínicos, la presencia de colonización por *Cándida* y la condición clínica del paciente para definir el inicio de terapia antifúngica empírica ante la sospecha de CI. Esta información se complementa con el aislamiento de *Cándida spp.* En el cultivo de sitios estériles, aunque existe una limitación en la sensibilidad y en el tiempo de respuesta de los métodos para diagnóstico microbiológico habitual. (30)

2.5.3. Formas clínicas de candidiasis invasiva (29)

- 1 **Candidemia:** presencia de *Candida spp.* en el torrente circulatorio.
- 2 **Candidiasis localizada:** infección de un órgano específico, con o sin candidemia (infección urinaria, del SNC, peritonitis, endoftalmitis, infección osteoarticular, endocarditis).
- 3 **Candidiasis diseminada:** candidiasis con extensión de vía hematógena y con afectación de dos o más órganos sin relación de contigüidad. Puede cursar con o sin detección de candidemia.
- 4 **Candidiasis diseminada crónica** (conocida también como candidiasis hepatoesplénica): infección por *Candida spp.* no necesariamente hematógena

con afectación predominantemente hepática, esplénica y ocasionalmente de otros órganos (pulmón, riñón, sistema nervioso central (SNC), sinusal, ocular, intestinal). Se trata de una entidad que presentan de forma casi exclusiva los pacientes oncohematológicos.

- 5 **Candidemia relacionada con el catéter:** Hemocultivo positivo a *Candida spp.* Y **Después de la retirada del mismo:** aislamiento del mismo microorganismo en el hemocultivo periférico y en el cultivo de la punta del catéter (semicuantitativo por técnica de Maki (>15 UFC) o cualitativo por inmersión en caldo de cultivo).
 - **Catéter no retirado:** sepsis, sin otro foco evidente, en la que el recuento de UFC de *Cándida spp* recuperadas de hemocultivos cuantitativos obtenidos de alguna de las luces de cada uno de los catéteres es ≥ 5 veces superior al número de UFC recuperadas de un hemocultivo cuantitativo obtenido simultáneamente por venopunción periférica. (29)

Tabla 1 Factores de riesgo asociados a la infección invasora por Cándida en el paciente crítico

Factores de riesgo generales
Gravedad de la enfermedad aguda
Edad: < 1 año ó > 65 años
Estancia prolongada en la UCI
Dispositivos invasivos
Transfusiones múltiples
Nutrición parenteral
Catéter vesical
Ventilación mecánica
Necesidad aguda de inicio de técnicas de depuración extra renal
Uso prolongado de catéter venoso central
Antibióticos de amplio espectro
Colonización previa por Cándida
Comorbilidades: diabetes mellitus, cirrosis, malnutrición, leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos, trasplante alogénico de medula ósea, pacientes con EICH en terapia con inmunosupresores, Infección por VIH-sida sin tratamiento, Enfermedad granulomatosa crónica, EPOC en tratamiento corticoide crónico, Cirrosis hepática, enfermedad hepática avanzada, politraumatismo, gran quemado.

Fuente: (Revista Iberoamericana de Micología) (31)

Aparte de los factores de riesgo comunes, se han descrito otros asociados con la aparición de ciertas especies: trasplante de progenitores hematopoyéticos o neutropenia con *Candida tropicalis* y *Candida krusei*; uso previo de fluconazol con *Candida glabrata* o *C. krusei*; y nutrición parenteral, catéter intravascular y paciente neonato con *Candida parapsilosis*. Evidentemente la incidencia de infección fúngica en cada unidad estará vinculada al tipo de enfermos atendidos en la misma y cada paciente deberá ser evaluado individualmente en función de la presencia de los factores de riesgo conocidos. (31)

La principal fuente de Cándida es endógena, pero existen estudios que demuestran una transmisión horizontal, a partir de pacientes infectados o colonizados, a través de las manos de trabajadores sanitarios. (31)

2.5.4. Características clínicas

La presentación clínica de la candidemia puede simular una infección causada por bacterias, de hecho, esta infección fúngica puede compartir algunos factores de riesgo que conllevan a las infecciones provocadas por bacterias multirresistentes, el problema surge ya que no hay signos o síntomas patognomónicos o específicos que nos permitan diferenciarlas. El diagnóstico oportuno y el tratamiento acertado son de vital importancia para evitar el aumento de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. (2)

Los espectros clínicos de la candidiasis invasiva que se describen en la literatura con mayor frecuencia son: candidemia, endoftalmitis, peritonitis, esofagitis, meningitis y endocarditis infecciosa. La candidiasis diseminada crónica (CDC) se observa a nivel hepatoesplénico y se produce principalmente en pacientes oncohematológicos. La esofagitis por *Candida* es una complicación muy frecuente en inmunodeprimidos, generalmente, se suele acompañar de afectación oral, y las manifestaciones clínicas que incluyen odinofagia, disfagia y dolor retroesternal. En cuanto a las afecciones oculares, la coriorretinitis es la lesión que se encuentra con mayor frecuencia; esto lo expone uno de los mayores estudios prospectivos que se han realizado para observar las anormalidades oculares asociadas a cándida, en este estudio se identificó que las lesiones oculares ocurrieron en el 16 % de 370 pacientes con candidemia; la coriorretinitis fue la más frecuente (9,2 %), mientras que la endoftalmitis fue rara (1,6 %). En la endocarditis con afección valvular la combinación quirúrgica con la terapia antifúngica se asocia con mayor supervivencia mientras que la infección peritoneal por *Cándida* puede conducir hasta el estado de choque y su aislamiento en líquido peritoneal conlleva a un peor pronóstico. Se ha demostrado que la mayoría de los

pacientes con candiduria asociada a sondaje vesical son asintomáticos y la retirada de la sonda vesical es tan eficaz como la administración de tratamiento antifúngico. (2)

2.5.5. Abordaje de la Candidemia y la candidiasis invasiva en el paciente crítico

2.5.5.1. Diagnóstico

- Examen histológico y cultivo para hongos.
- Hemocultivos.
- Pruebas séricas de β -glucano.

Dado que las especies de *Cándida* son comensales, su cultivo del esputo, la boca, la vagina, la orina, las heces o la piel no indica necesariamente una infección invasora y progresiva. En caso de biopsias, también debe identificarse una lesión clínica característica, con evidencias histológicas de invasión tisular (p. ej., levaduras, pseudohifas o hifas en las muestras de tejido) y deben excluirse otras causas. La positividad de los cultivos de muestras obtenidas en sitios normalmente estériles, como sangre, LCR, pericardio o líquido pericárdico o biopsias de tejido, ofrece una evidencia contundente que avala la necesidad de terapia sistémica. El β -glucano sérico es a menudo positivo en pacientes con candidiasis invasiva; por el contrario, un resultado negativo indica baja probabilidad de infección sistémica. Se recomienda un examen oftalmológico para comprobar la endoftalmitis en todos los pacientes con diagnóstico microbiológico de candidemia. (32)

Sin embargo, los cultivos no siempre están disponibles a tiempo para apoyar al diagnóstico por lo que a menudo, se llega a este mediante criterios clínicos establecidos, tales como:

- i. La candidemia consiste en la presencia de al menos un hemocultivo periférico positivo para *Candida spp.* Obtenida en pacientes que presenten signos y síntomas clínicos compatibles (suele causar fiebre, pero ningún síntoma es específico. Algunos pacientes desarrollan un síndrome semejante a una sepsis bacteriana, con evolución fulminante, que puede caracterizarse por shock, oliguria, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada). se manifiesta en pacientes de la UCI, posquirúrgicos, neutropénicos e inmunodeprimidos como sepsis, sepsis grave o shock séptico de origen nosocomial. (2)
- ii. La candidiasis invasiva diseminada consiste en un síndrome febril sin foco claro y sin respuesta al manejo con antibióticos de amplio espectro, en un paciente con factores de riesgo y con dos hemocultivos positivos. (2)

- iii. Esofagitis por *Cándida*: es común en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), inmunodeprimidos o con patología de la motilidad esofágica. Se manifiesta por afección oral, odinofagia, disfagia y dolor retroesternal. (2)
- iv. Candidiasis peritoneal: se presenta en pacientes ingresados a la UCIL, con riesgo aumentado en sexo femenino de perforación del tracto digestivo alto, generalmente como una peritonitis polimicrobiana. (2)
- v. Candidiasis ocular se ha observado una relación con la candidemia, se manifiesta clínicamente como endoftalmitis o coriorretinitis, siendo esta última la más frecuente. No hay afección de la agudeza ni el campo visual. (2)
- vi. Endocarditis e infección de dispositivos cardíacos se puede manifestar como una endocarditis de válvula nativa o protésica, en ambos casos requieren tratamiento quirúrgico y antifúngico. (2)
- vii. Infección urinaria, se relaciona con sondaje vesical en pacientes hospitalizados y pacientes inmunocomprometidos, la principal manifestación clínica es la candiduria, acompañada clínicamente de cistitis, pielonefritis o bolas fúngicas. (2)
- viii. Candidiasis osteoarticular se presenta como una osteomielitis o artritis dependiendo de la zona afectada. (2)
- ix. Candidiasis del sistema nervioso central, puede ser causada por procedimientos neuroquirúrgicos, candidiasis diseminada o infección aislada. Su principal manifestación es la meningitis. (2)
- x. Candidiasis crónica diseminada o hepatoesplénica, es casi exclusiva de los pacientes oncohematológicos cuando se recuperan de la neutropenia. Se puede considerar como un síndrome de reconstitución inmune. (2)

2.5.5.2. Tratamiento

- i. En pacientes clínicamente estables, que no hayan recibido profilaxis con fluconazol ni la infección esté producida por una *Cándida* resistente a fluconazol se recomienda tratamiento con fluconazol, inicialmente por vía intravenosa y posteriormente por vía oral. (33)
- ii. En pacientes inestables desde un punto de vista clínico, con enfermedad refractaria, que hayan recibido profilaxis con fluconazol o que la infección esté producida por una *Cándida* resistente a fluconazol se recomienda anfotericina B liposomal hasta la estabilidad clínica, seguido de fluconazol oral si la especie es sensible. La guía IDSA no contempla la posibilidad de que la especie sea resistente a fluconazol, pero en este caso el tratamiento se debería continuar con

voriconazol. Otra posibilidad es hacer un tratamiento de inducción con anfotericina B durante 1 o 2 semanas, seguido de fluconazol oral si la especie es sensible o voriconazol si es resistente. (33)

iii. Alternativas

Equinocandinas en la fase inicial, seguido de fluconazol oral si la especie es sensible o voriconazol si es resistente, cuando el paciente esté estable clínicamente. (33)

iv. Duración del tratamiento

El tratamiento debe ser muy prolongado, de varios meses de duración, hasta que las lesiones desaparezcan o calcifiquen. Habitualmente, se requieren 2-3 meses para apreciar una respuesta radiológica y un promedio de 6 meses para obtener la curación. La suspensión precoz del tratamiento puede llevar a la recurrencia de la infección. Sin embargo, no hace falta esperar a la curación total de la infección para reiniciar el tratamiento quimioterápico de la enfermedad de base. Una vez lograda la estabilidad clínica éste puede reiniciarse. (33)

v. Por otra parte, los pacientes que requieren tratamiento quimioterápico o trasplante de progenitores hematopoyéticos con antecedentes de CDC deben recibir profilaxis secundaria con antifúngicos durante el período de riesgo, para evitar recurrencia de la infección. (33)

2.5.6. Estudio de utilización de medicamentos

La toma de decisiones para conseguir un uso eficiente de los recursos terapéuticos, requiere disponer de información y la aplicación conocimientos técnicos. Los conceptos y las herramientas metodológicas provenientes del campo de la epidemiología han mostrado su gran utilidad, de forma que en los últimos años se han incorporado de una forma masiva a disciplinas como la farmacoeconomía, la evaluación de tecnologías médicas o la medicina basada en la evidencia. (34)

La importancia de los estudios estadísticos de utilización de medicamentos ha aumentado considerablemente en los últimos años, debido al rápido incremento del número de medicamentos disponibles en el mercado, así como por su repercusión en la economía sanitaria. Esto ha motivado la necesidad de conocer y hacer un seguimiento de qué medicamentos se utilizan, en qué cantidad y cómo son utilizados para a partir de ello propiciar una aproximación a una terapéutica más racional. (34)

2.5.6.1. Objetivos de los estudios de utilización de medicamentos

Los estudios de utilización de medicamentos, tienen por objeto describir sus resultados en términos cuantitativos y otorgar una perspectiva general respecto a las tendencias actuales. Este aporte, junto con los conocimientos sobre la terapéutica, morbilidad, reacciones adversas, etc., sirven para interpretar los datos disponibles y emplearlos en numerosas posibilidades de aplicación dentro del campo hospitalario: (34)

1. Conocer qué medicamentos y en qué cantidad son utilizados en cada hospital y en cada servicio de este para poder tener información específica sobre ellos, así como evaluar, después, la eficacia de dicha información. (34)
2. Encontrar discrepancias importantes entre la utilización de fármacos específicos y su relación con la incidencia real de determinadas enfermedades. (34)
3. Ayudar a determinar la relación riesgo-beneficio y costo-eficacia de algunos medicamentos. (34)
4. Si se dispone de datos de consumo de estudios similares en otros hospitales, llevar a cabo un estudio comparativo para determinar las discrepancias. (34)

2.5.6.2. Clasificación (33)

No existe una clasificación unánimemente aceptada. Diferentes autores han propuesto clasificaciones que atienden a dos características, el tipo de información que se obtiene y el elemento fundamental que describen

Desde el punto de vista de la información obtenida, son dos:

- **Cuantitativos.** Cuando su objetivo es obtener información como la cantidad de medicamento vendido, prescrito, dispensado o consumido.
- **Cualitativos.** Cuando valoran la calidad terapéutica del medicamento. (33)

En función del elemento principal que pretenden describir se pueden distinguir:

- a) **Estudios de consumo:** describen los medicamentos que se utilizan y en qué cantidad.
- b) **Estudios prescripción-indicación:** describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.
- c) **Estudios indicación-prescripción:** describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.
- d) **Estudios sobre la pauta terapéutica (o esquema terapéutico):** describen las características de utilización práctica de los medicamentos (dosis, duración del tratamiento, cumplimiento de la pauta, monitorización del tratamiento, etc.).

- e) **Estudios de factores que condicionan los hábitos de utilización (prescripción, dispensación, automedicación, etc.):** describen características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos vinculados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos.
- f) **Estudios de consecuencias prácticas de la utilización:** describen beneficios, efectos indeseados o costes reales del tratamiento farmacológico; también pueden describir su relación con las características de la utilización de los medicamentos (33)

2.5.6.3. Objetivos de los EUM

Uno de los objetivos de los EUM es conocer la realidad de la utilización de los medicamentos con la finalidad de diseñar una intervención para modificar el patrón de utilización. (35)

- El objetivo general o principal del EUM será dar respuesta a la pregunta formulada. Este es el motivo que nos ha llevado a iniciar la investigación.
- Los objetivos secundarios o específicos permiten dar respuestas a preguntas derivadas de la pregunta general. (35)

2.5.6.4. Metodología de los EUM

La realización de los EUM se hace mediante alguno de los diseños y tipos de estudios que utiliza la epidemiología. Los primeros EUM realizados fueron de tipo cuantitativo, generaron la necesidad de estandarizar la metodología con objeto de hacer estudios comparativos entre profesionales áreas, regiones o países, esto obligo a definir la forma de denominar e identificar los fármacos, utilizar una clasificación común y proponer unidades susceptibles de comparación. Así, los expertos del DURG de la OMS adoptaron la DCI (Denominación común internacional), la clasificación ATC (Anatómica Terapéutica Química) y la DDD (Dosis Diaria Definida) en los EUM. WHO (Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) se encarga de la revisión, actualización y publicación a nivel internacional de la clasificación ATC y de las DDD. (35)

2.5.7. Dosis Diaria Definida (DDD)

Se define como la “Dosis media diaria habitual de un medicamento cuando se utiliza para su indicación principal en adultos”. No refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita, aunque se intenta que sea lo más aproximada posible según datos de la bibliografía, del fabricante y de la experiencia con el fármaco, de ahí que para los medicamentos de reciente comercialización exista un período de tres años en que se puede modificar su DDD, tras el cual se procura que las modificaciones sean mínimas. (35)

La DDD refleja solamente un cálculo aproximado del consumo y no un dato exacto del uso real; proporciona una unidad de medida fija e independiente del precio y de la presentación, permitiendo al investigador determinar tendencias. En el consumo y realizar comparaciones entre grupos de la población. Siempre que es posible. (35)

La DDD se expresa en peso de principio activo g (gramo), mg (miligramo), mcg (microgramo), mmol (milimol), E (unidad, tanto si se trata de utilización de medicamentos unidades internacionales como de otras unidades), TE (miles de unidades), ME (millones de unidades)]. Para las asociaciones o preparados en los que la DDD no se pueda expresar en cantidad de principio activo, se utiliza la unidad ED (dosis individual efectiva, por ejemplo. 1 comprimido, 5 mL de jarabe, 1 mL de un preparado inyectable, 1 aplicación de una crema). (34)

No se establecen DDD para las preparaciones tópicas, sueros, vacunas, agentes antineoplásicos, extractos del alérgico, anestésicos generales y locales y medios de contraste. (35)

Los resultados de los estudios cuantitativos se expresan en DDD/100 estancias/día si se trata del medio hospitalario. Indican la proporción de población que recibe tratamiento estándar diariamente, la DDD se calcula de la siguiente manera. (35)

$$N^{\circ} DDD = \frac{\text{Consumo de antifúngico en (mg)}}{DDD \text{ del antifúngico (mg)}}$$

$$DDD/100 \text{ camas} - \text{día} = \frac{\text{Total de DDD del antifúngico en el hospital en el período "a"}}{\text{Total de día - cama - ocupada en el hospital en el período "a"}} \times 100$$

Los trabajos de investigación en consumo describen los volúmenes y costos de los medicamentos que fueron dispensados, adquiridos y hasta financiados por una

entidad reguladora de los servicios de salud (EsSalud para este estudio). Este tipo de estudios son útiles como sistemas de alerta, para identificar desviaciones de consumo, para comparar áreas de salud o médicos, y para evaluar la calidad de los medicamentos prescritos en base a datos añadidos. (36)

2.5.8. Antifúngicos

Los agentes antifúngicos se clasifican en dos grupos según el modo de uso sea sistémico o local. Los fármacos antimicóticos sistémicos se administran por vía oral o intravenosa y se utilizan para tratar micosis subcutáneas, sistémicas y oportunistas. Por el contrario, los agentes antifúngicos tópicos están destinados al manejo de las micosis superficiales. Pero, si el paciente tiene micosis superficial generalizada, como en la onicomiosis, el abordaje de la infección debe ser combinado. (37)

2.5.8.1. Antifúngicos sistémicos

Los fármacos más relevantes para el manejo de las infecciones fúngicas invasivas son: Azoles, equinocandinas, anfotericina B, flucitosina, nistatina, terbinafina, etc. (37).

2.5.8.2. Anfotericina B

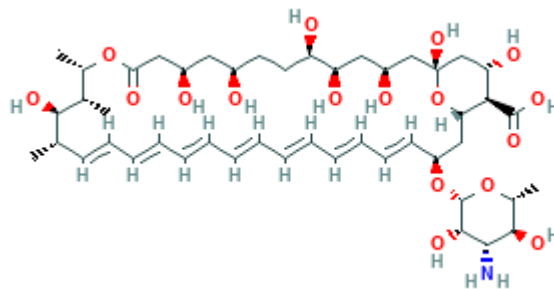


Gráfico 1 Anfotericina B Fuente Pubchem (38)

Correspondiente al grupo de los polienos, es un fungistático y fungicida dependiendo de la concentración en el medio extracelular y la sensibilidad de los agentes fúngicos. (37)

❖ Farmacodinamia

El efecto antifúngico resulta de un cambio en la permeabilidad de la membrana celular compuesta de ergosterol un análogo del colesterol. La anfotericina B se une al ergosterol alterando las propiedades de la membrana celular, lo que conlleva a la pérdida de varios metabolitos esenciales para el hongo. (37)

❖ Farmacocinética

Cuando se administra por vía intravenosa, se distribuye por todo el cuerpo, pero solo pasa por el sistema nervioso central (SNC) en una pequeña porción que va del 2-3%. Tiene una vida media equivalente a 15 días. Se liga en un 95% a las proteínas

plasmáticas. Se excreta lentamente por los riñones es por esto que la eliminación de este fármaco en la bilis constituye una ruta importante de eliminación. (37)

❖ **Indicaciones**

Se indica para el tratamiento de infecciones fúngicas progresivas que pueden ser graves, como la blastomycosis; candidiasis diseminada; coccidioidomicosis; aspergilosis; criptococosis, leishmaniasis mucocutánea, aunque no es un tratamiento de primera línea; meningitis criptocócica; meningitis fúngica de otro origen; mucormicosis; micosis; esporotricosis diseminada; infecciones fúngicas del tracto urinario. (39)

❖ **Reacciones adversas**

Aunque algunos pacientes toleran sin dificultad la dosis completa de anfotericina B, la mayoría experimenta algún grado de intolerancia, especialmente al comenzar el tratamiento. Su intolerancia se puede minimizar mediante la administración de ácido acetilsalicílico, AINES como paracetamol, antihistamínicos o antieméticos. Se ha usado meperidina (25-50 mg IV) para reducir los escalofríos y la pirexia en algunos pacientes después del tratamiento con anfotericina B. Administración intravenosa de corticosteroides en dosis bajas inmediatamente antes o durante la infusión de anfotericina. Esto puede ayudar a reducir las reacciones febriles. El tratamiento con corticoides debe ser mínimo. (39)

❖ **Contraindicaciones**

La contraindicación de la anfotericina B se halla en los sujetos que son hipersensibles al fármaco y en los asmáticos. (37)

2.5.8.3. Azoles

Los antifúngicos azoles son agentes sintéticos que funcionan bien por vía oral, pero los antiácidos impiden su absorción. Según el número de átomos de nitrógeno en el anillo de azol de cinco miembros, se clasifican como imidazoles o triazoles. (37)

2.5.8.4. Imidazoles

Contienen dos átomos de nitrógeno y el grupo de fármacos incluye ketoconazol, clotrimazol, oxiconazol, terconazol, feniconazol e isoconazol. Todos los imidazoles se administran por vía tópica, excepto el ketoconazol, que puede ser administrado por vía enteral. (37)

2.5.8.5. Triazoles

Los triazoles son compuestos sintéticos que en su estructura molecular presentan tres átomos de nitrógeno. Tienen un espectro más amplio y son más efectivos que los imidazoles. Este grupo está comprendido por el itraconazol, fluconazol, voriconazol y posaconazol. (37)

2.5.8.6. Fluconazol

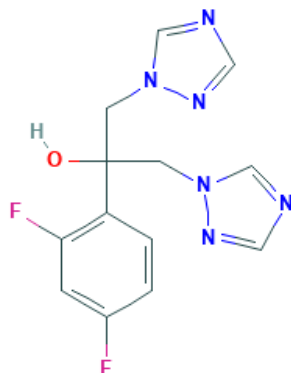


Gráfico 2 Fluconazol Fuente Pubchem (38)

Es el último fungicida de amplio espectro con la mejor tolerancia. Se diferencia de otros azoles en su solubilidad en agua, capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar el líquido cefalorraquídeo y excelente biodisponibilidad oral. (37)

❖ Farmacodinamia

Inhabilita las enzimas catalizadoras del complejo citocromo P-450 del hongo, bloqueando la biosíntesis del ergosterol. (37)

❖ Farmacocinética

El fluconazol se administra por vía oral e intravenosa. Se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal, penetra fácilmente en los fluidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo. Su vida media es de 25-30 horas. Apenas se metaboliza en el hígado y se excreta sin cambios en la orina en un 80%. (37)

❖ Indicaciones

Fluconazol se emplea para el tratamiento de: (40)

- Candidiasis invasivas.
- Candidiasis en las mucosas tales como las candidiasis de la zona orofaríngea y del esófago.

- Candidiasis oral secundaria al empleo de prótesis dentales
- Meningitis por *Criptococcus*.
- Fiebre del Valle de San Joaquín. (40)

Se emplea en la profilaxis de: (40)

- Recaídas por Candidiasis de la boca, la orofaringe y del esófago especialmente en pacientes con VIH.
- Recaídas de meningitis por *Criptococcus*.
- Prevención de infecciones producidas por *Cándida spp* en pacientes con neutropenia de larga duración (p. ej., pacientes con enfermedades neoplásicas hematológicas que reciben tratamiento con quimioterapia o pacientes que se someten a un trasplante de células madre hematopoyéticas). (40)

❖ **Reacciones adversas (40)**

Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia (> 1/10) son: cefalea, abdominalgia, disentería, vómitos, aumento de los niveles de ALT y AST elevación de los niveles de fosfatasa alcalina en sangre y erupciones cutáneas.

Frecuentes: Cefalea, Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea, erupción.

Poco frecuentes: Anorexia, estreñimiento, anemia, insomnio, parestesias, mareos, alteraciones en la precepción de los sabores, convulsiones, mareos, mialgia, dispepsia, agotamiento, debilidad, fiebre, flatulencia.

Raros: Neutropenia, trombocitopenia, anafilaxia, hipopotasemia, leucopenia, temblores, torsades de pointes, fallo hepático, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome de Stevens-Johnson, angiodema, edema facial, caída de cabello.

Frecuencia no conocida: síntomas sistémicos acompañados de eosinofilia. (40)

❖ **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al fluconazol y/o a otros derivados azólicos similares o a algún excipiente.

Según los resultados de interacción de dosis repetidas, la terfenadrina está contraindicada en pacientes que reciben dosis diarias repetidas de fluconazol de 400 mg o más. El uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT y son metabolizados por el citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej, quinidina, eritromicina, cisaprida y astemizol) está contraindicado en pacientes que usan fluconazol. (40)

2.5.8.7. Voriconazol

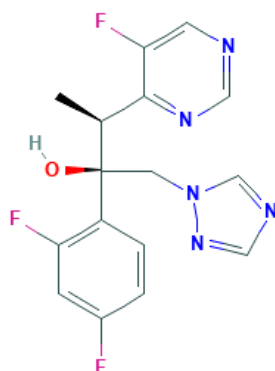


Gráfico 3 Voriconazol. Fuente Pubchem (38)

El voriconazol es un triazol más nuevo y se administra por vía oral o intravenosa. Se metaboliza en el hígado. Se usa particularmente para la aspergilosis invasiva y la candidiasis sistémica causada por cepas resistentes a otros medicamentos antimicóticos. La dosis recomendada es de 400 mg una vez al día. Voriconazol se asocia con disfunción hepática. Está contraindicado durante el embarazo. (37)

❖ Farmacodinamia

El voriconazol es un antifúngico que tiene como mecanismo de acción inhibir la biosíntesis del 14- α -esterol dependiente del citocromo P50, una etapa fundamental para la síntesis del ergosterol. Posee actividad antifúngica contra especies de *Cándida* (incluyendo *C. krusei* resistente a fluconazol y cepas resistentes *C. glabrata* y *C. albicans*) y actividad fungicida contra todas las especies de *Aspergillus*. (41)

❖ Farmacocinética

- **Absorción:** Después de la administración por vía oral, se absorbe rápido en alcanza su concentración máxima (Cmax) en casi 2 horas. La biodisponibilidad es equivalente al 96%. La dieta rica en grasas retarda la absorción del voriconazol y reduce la concentración máxima y el área bajo la curva (de 34% a 24% respectivamente) (41)
- **Distribución:** El volumen de distribución es de 4,6 l/kg y se distribuye significativamente en los fluidos corporales (incluido el líquido cefalorraquídeo) y tejidos. Se liga a las proteínas plasmáticas en un 58%.
- **Metabolismo:** Su metabolismo se da en el hígado por el sistema del citocromo P-50, por lo que se debe tener en cuenta posibles interacciones con otros fármacos que comparten la misma vía metabólica. (41)

- **Eliminación:** Se excreta en el curso del metabolismo hepático y menos del 2% es eliminada en la orina de forma intacta. Alrededor del 94% se excreta en las primeras 96 horas después de la administración oral o endovenosa. La semivida de eliminación es de 6 horas y depende de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 2,5 mg/dL), se puede dar lugar a la acumulación del vehículo intravenoso. En estos casos, se recomienda administrar voriconazol por vía enteral, a menos que sea imprescindible el uso endovenoso. En insuficiencia hepática, los autores recomiendan utilizar las dosis habituales de carga. Sin embargo, no se ha estudiado la reducción a la mitad de la dosis de mantenimiento en pacientes con cirrosis leve a moderada y en pacientes con cirrosis crónica grave. (41)

❖ **Indicaciones**

- o Aspergilosis invasiva.
- o Candidemia no neutropénica.
- o Candidiasis sistémicas en pacientes no neutropénicos.
- o Candidiasis del esófago.
- o Infección causada por *Scedosporium apiospermum* y *Fusarium* spp. En pacientes refractarios. (42)

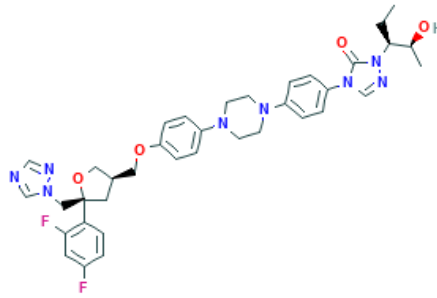
❖ **Reacciones adversas**

Fotopsia: Ocurre en el 30% de pacientes. No deja lesiones permanentes y se revierte espontáneamente o al suspender el tratamiento. Las reacciones alérgicas de la piel son en su mayoría leves y bien toleradas (~8%). Estos ocurren durante el tratamiento prolongado y causan que la piel expuesta al sol se enrojezca, especialmente en la zona facial, generando ojos y labios secos, especialmente en caucásicos. Las enzimas hepáticas aumentan en un 10-15%. Este aumento parece estar asociado con concentraciones plasmáticas elevadas (> 6,000 µg/mL). Desaparecen con la interrupción del tratamiento y parece ocurrir con más frecuencia que con el fluconazol. (42)

❖ **Contraindicaciones**

- La formulación endovenosa está contraindicada en pacientes con fallo renal moderado y severo. Esto debido al excipiente ciclodextrina que se acumula en este tipo de pacientes.
- Pacientes con insuficiencia hepática. (42)

2.5.8.8. Posaconazol



Graficos 4 Posaconazol. Fuente pubchem (38)

Es un agente antifúngico de reciente introducción derivado de un núcleo de triazol.

❖ **Farmacodinamia** (43)

Posaconazol bloquea la biosíntesis del homólogo esteroideo del colesterol (ergosterol), un componente clave de la membrana celular fúngica, a través de la anulación de la enzima lanosterol 14 α -demetilasa dependiente del complejo del citocromo P-450 encargada de la transformación del lanosterol en ergosterol en la membrana celular fúngica. Esto da como resultado una acumulación de precursores del ergosterol y a los escasos del mismo a nivel de la membrana, debilitándose así la integridad estructural y perdiéndose sus cualidades fisiológicas. (43)

❖ **Farmacocinética**

- **Absorción**

Pastillas de disgregación retardada

Las pastillas de disgregación demorada de posaconazol son absorbidas en un tiempo máximo de 4 a 5 horas. Los niveles de fármaco en plasma durante la fase estacionaria se alcanzan al sexto día con dosis de 300 mg. La biodisponibilidad absoluta de la tableta de liberación retardada. Es aproximadamente de un 54% en ayunas. Parámetros como Concentración máxima y el Área bajo la curva de posaconazol siguientes a la administración de las tabletas aumenta un 16% y un 51%, respectivamente, cuando son administradas con una comida rica en grasas. (43)

- **Distribución**

El volumen medio de distribución de posaconazol tras la administración de solución intravenosa es igual a 261 L. El posaconazol está altamente unido a las proteínas plasmáticas humanas (> 98%), predominantemente a la albúmina. (43)

- Metabolismo

Posaconazol circula principalmente inalterado en plasma. De los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados formados por glucoronización. Los metabolitos excretados en orina y heces representan el 17% de la dosis administrada. (43)

El posaconazol se metaboliza principalmente por glucoronización y es un sustrato para el flujo de salida de la glicoproteína p (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de eliminación pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol. (43)

- Excreción

Después de la administración de la suspensión oral de Posaconazol, el posaconazol se elimina predominantemente en las heces (71% de la dosis hasta en 120 horas) siendo el fármaco inalterado el 66%. El aclaramiento renal es una vía de eliminación menor, con el 13% de la dosis excretada en la orina hasta en 120 horas. La inyección de posaconazol cuenta con una duración media de 27 horas y un aclaramiento corporal total (CL) de 7.3 L / h.

La tableta de liberación retardada de posaconazol tiene una vida media que oscila entre 26 y 31 horas. (43)

❖ Indicaciones

Se utiliza en el tratamiento de la aspergilosis resistente a otros antifúngicos. También se usa para tratar la candidiasis orofaríngea. (37)

❖ Reacciones adversas

Los efectos secundarios asociados con el consumo de drogas incluyen dolor abdominal, disentería, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. (37)

2.5.8.9. Caspofungina

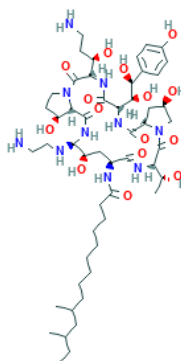


Gráfico 5 Caspofungina Fuente Pubchem (38)

Es el primer representante de un nuevo grupo de principios activos, denominados como equinocandinas. El fármaco ha demostrado eficacia contra diversas especies de hongos como *Candida* y *Aspergillus*. (37)

❖ Farmacodinamia

La caspofungina es una equinocandina que bloquea la biosíntesis del (1,3)- beta D-glucano, que es uno de los constituyentes primordiales de las paredes celulares de especies como *Aspergillus* y *Candida*. (1,3) beta-D-glucano están ausentes en células de mamíferos. (44)

❖ Farmacocinética

- Distribución

Las concentraciones plasmáticas de caspofungina disminuyen de manera polifásica después de una infusión intravenosa de 1 hora. Una fase α corta ocurre inmediatamente después de la infusión, seguida por una fase β (De 9 a 11 horas) que caracteriza gran parte del perfil y exhibe un claro comportamiento logarítmico lineal. Finalmente tiene lugar una fase de vida media más larga, fase γ , (De 40 a 50 horas). La Caspofungina circula ampliamente unida a la albúmina (aproximadamente en un 97%), y la distribución en los glóbulos rojos viene a ser muy limitada.

- Metabolismo

Al igual que otras equinocandinas se metaboliza en el hígado por acetilación e hidrolización. La Caspofungina también sufre una degradación química espontánea, reduciéndose en un compuesto peptídico de anillo abierto. En unos 5 o más días después de la dosis. Subsiguientes procesos de metabolización dan lugar produce la descomposición en aminoácidos constitutivos y degradados, incluyendo dehidro-oxihomotirosina y N-acetildihidroxihomotirosina. Ambos subproductos del metabolismo

de la tirosina se encuentran solo en la orina, sugiriendo la eliminación rápida de estos derivados por los riñones. (44)

- Excreción

En plasma, las concentraciones de caspofungina tienden a caer por debajo del límite de cuantificación después de 6 u 8 días después de la inyección, Después de la administración intravenosa de acetato de caspofungina, la excreción de caspofungina y sus metabolitos es del 35% en heces y del 41% en orina. Solo una reducida porción de caspofungina es eliminada durante la micción (aproximadamente < 1,5%). El aclaramiento total de caspofungina es de 12 mL / min. (44)

❖ Indicaciones

Este fármaco está indicado para pacientes con aspergilosis invasiva que no responden ni toleran la anfotericina B y/o voriconazol. Además, se usa para tratar la candidiasis del esófago. (37)

❖ Reacciones adversas

Se ha reportado la aparición de pirexia, tromboflebitis en el lugar de la administración, náuseas, vómitos o dolor de cabeza y aumento de las transaminasas hepáticas. (37)

❖ Contraindicaciones

Solo en caso de hipersensibilidad. (37)

2.5.8.10. Micafungina

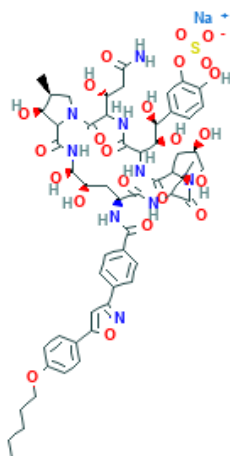


Gráfico 6 Micafungina Fuente Pubchem (38)

❖ Farmacodinamia

La inhibición no competitiva de la (1→3)-β-glucano sintasa anula la síntesis del principal polisacárido estructural D-glucano, que constituye del 50 al 60% de la membrana celular. Esto genera inestabilidad estructural, osmótica y por ende la muerte celular. El D-glucano no se produce en los mamíferos, lo que lo hace menos tóxico para las células de estos últimos. (45)

❖ Farmacocinética

La micafungina es una molécula grande con una masa molar de 1270.28 g/mol. Aunque no se ha informado de la biodisponibilidad oral de micafungina, se predice que es análoga a la anidulafungina, que tiene una masa molar similar y una biodisponibilidad de 2 a 7%. Debido a la escasa biodisponibilidad esperada, la micafungina solo está destinada para uso parenteral. (45)

- Distribución

En pacientes VIH positivos con candidiasis esofágica, tratados con una dosis intravenosa de micafungina entre 50 y 150 mg / día, el volumen de distribución fue de aproximadamente 0,4 L / kg, El volumen de distribución después de una dosis única fue similar al volumen de distribución en estado estacionario, indicando que el equilibrio entre plasma y tejido se alcanza rápidamente. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 4 ó 5 días. La micafungina es ligada a las proteínas en el plasma (99.8%), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida α-1, que es independiente de la concentración en un rango de 10 a 100 mg / L. A concentraciones clínicamente relevantes, se demostró que la unión a la albúmina no es competitiva, no desplazó a la bilirrubina unida a la albúmina y no mostró interacción con otros medicamentos unidos a proteínas. La micafungina no es captada significativamente por los glóbulos rojos, con una relación célula/plasma de 0.7. Las concentraciones intracelulares de micafungina en células mononucleares de sangre periférica y leucocitos polimorfonucleares fueron aproximadamente diez veces más altas en comparación con las concentraciones plasmáticas correspondientes. (45)

- **Metabolismo**

La micafungina es metabolizada en al menos 11 compuestos (M1 – M11). Es el principal compuesto circulante, pero también se han detectado en el plasma M1 (forma de catecol), M2 (derivado metoxilado) y M5 (con un grupo hidroxilo en una cadena). Tanto M1 como M2 son metabolitos farmacológicamente activos, el metabolito M1 es producido por la arilsulfatasa y además es metabolizado a M2 por la catecol-O-metiltransferasa. Se cree que todos los demás metabolitos están inactivos. El principal metabolito inactivo es M5, con una proporción del 9 al 14% en relación con el compuesto original; Este metabolito está formado principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4, pero también por varias otras isoenzimas CYP (CYP1A2, 2B6 y 2C). Al igual que el fármaco original, todos los metabolitos muestran PK lineal. (45)

- **Eliminación**

El aclaramiento sistémico después de la perfusión endovenosa es de aproximadamente 12 mL/ h/ kg, que para un adulto de 70 kg es equivalente a 840 mL/ h. El tiempo de vida media es de 14 a 15 h y es independiente de la dosis. El metabolito principal, M5, tiene una vida media de 32 h. Es detectable hasta 28 días después de la administración. Se elimina en un 71% por las heces y 12% en orina. El tiempo de vida media para todos los metabolitos se estimó en 340 horas. (45)

❖ **Indicaciones**

- Candidiasis invasivas y candidemias.
- Candidiasis del esófago.
- Profilaxis en trasplantados de órganos hematopoyéticos. (42)

❖ **Reacciones adversas**

Generalmente son bien tolerados. La erupción y los delirios mediados por histamina son reacciones que conducen a la interrupción de la micafungina. Reacción en el lugar de la inyección. (42)

❖ **Contraindicaciones**

- Embarazo. Categoría C. (42)

2.5.8.11. Anidulafungina

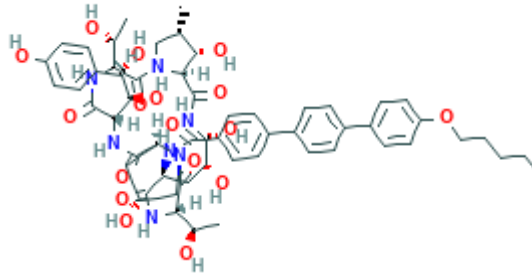


Gráfico 7 Anidulafungina

Fuente Pubchem (38)

❖ Farmacodinamia

La inhibición no competitiva de la (1→3)- β -glucano sintasa evita la formación de D-glucano. Es el principal polisacárido estructural y representa entre 50 y 60 % de la membrana celular. Esto genera la inestabilidad osmótica de la membrana y muerte celular. (42)

❖ Farmacocinética

Anidulafungina se ha administrado en voluntarios sanos, poblaciones especiales y enfermos. Se pudo comprobar una mínima variabilidad interindividual en la administración sistémica, Se observó que el estado estacionario es alcanzado 24 tras la administración de la dosis de ataque. Se pudo apreciar que la vida media de distribución se alcanza rápidamente (media a 01 horas), tiende además volumen de distribución de 30-50 L. La anidulafungina se liga a proteínas plasmáticas fuertemente (>99 %). No se ha determinado la capacidad de este fármaco para difundir a través hasta el líquido cefalorraquídeo y/o si puede cruzar la barrera hematoencefálica. No se observó metabolismo hepático de anidulafungina. La anidulafungina no es un sustrato ni un inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P 450. La anidulafungina sufre una degradación química lenta a pH y temperatura fisiológicos para producir un péptido con anillo abierto sin actividad antifúngica. La vida media de eliminación in vitro de la anidulafungina en condiciones fisiológicas es de aproximadamente 02 horas. In vivo, y se elimina principalmente por excreción biliar. La anidulafungina tiene un aclaramiento de alrededor de 1 L/h. (46)

❖ Indicaciones

- Candidiasis esofágica.
- Profilaxis de Cándida en trasplante
- hematopoyético. (42)

❖ Reacciones adversas

Los efectos secundarios son generalmente de leves a moderados y rara vez conducen a la interrupción del tratamiento. Se han informado efectos secundarios con

las inyecciones de anidulafungina. Estos incluyeron sofocos (2,3 %), picazón (2,3 %), sarpullido (1,5 %) y urticaria (0,8 %). Otros efectos secundarios durante el tratamiento que ocurrieron en al menos un paciente fueron hipokalemia (3,1 %), diarrea (3,1 %) (46)

❖ **Contraindicaciones**

- Embarazo. Categoría C. (42)

2.5.9. Dosis de Antifúngicos.

Tabla 2 Dosificación de Antifúngicos

Antifúngico	Presentación	V.A	Dosis Adultos
Anfotericina B deoxicolato (AMBD)	Polvo para inyección, 50 mg.	E. V	Dosis desde 0,5 mg/kg hasta 1,5 mg/kg/día. Debe administrarse como una infusión de 2 a 6 horas diluida en dextrosa al 5%, preferiblemente por vía venosa central antes de la medicación. Irrigación de la vejiga: 10-50 mg/l administrados continuamente durante 2 - 8 horas como infusión continua. 20-50 mg o 5-200 mg/l intermitentemente cada 8 horas durante 3 días y mantenido durante 90 minutos. Intraocular: 5–10 µg como inyección intravítrea o intracavitaria, repetir si la infección activa no responde.
Anfotericina liposomal (AMBL)	Polvo liofilizado 50mg.	E. V	3-5 mg/kg/día. 6 mg/kg/día para meningitis criptocócica; Diluir en dextrosa al 5% y administrar, preferentemente por vía intravenosa central, sin premedicación durante 30-60 minutos.
Anfotericina B complejo lipídico (AMBLI)	Cada frasco ampolla contiene 50 mg en 10 mL de suspensión o 100 mg en 20 mL.	E. V	5 mg/kg/día. Concentración máxima de inyección: 2 mg/mL Dextrosa al 5%. Tasa de infusión de 2 horas; Si supera las 2 horas, se debe agitar la bolsa para evitar que el fármaco se pegue al envase.
Fluconazol	Tabletas de 50, 100, 150 y 200 mg. Polvo para suspensión oral: 10 y 40 mg/mL cuando es reconstituido. Solución para perfusión: contiene 2 mg/mL. Bolsa de 50 mL: contiene 100 mg; bolsa de 100 mL: contiene 200 mg de fluconazol.	E.V V.O	Para el tratamiento de infecciones sistémicas se emplean dosis de entre 400 y 800 mg/24h. La primera dosis debe ser una dosis de carga equivalente al doble de normal, esto para asegurar concentraciones estacionarias a partir segundo día. Para la candidemia y otras infecciones graves por Cándida se recomienda una dosis mínima de 400 mg/día, tras una dosis de carga de 800 mg. En meningitis criptocócica, tras el tratamiento inicial con anfotericina B, se utiliza una dosis mínima de 400 mg/día hasta que el paciente esté estable, para luego pasar a 200 mg/día. Dosis más elevadas, entre 800 y 1200 mg/día, se utilizan como tratamiento primario alternativo o en caso de fracaso del tratamiento primario. En meningitis por Coccidioides se han utilizado dosis más elevadas entre 800 y 1200 mg/día.
Voriconazol	Tabletas 200 mg para administración oral. Polvo para suspensión oral 45g (40mg/mL luego de la reconstitución). Polvo liofilizado para inyección intravenosa 200 mg	V.O E. V	Por vía intravenosa: una dosis de carga de 6 mg/kg/dosis cada 12 horas durante las primeras 2 horas, luego una dosis de mantenimiento de 3- mg/kg/dosis cada 12 horas durante 1-2 horas. Oral: se deben administrar 200 mg cada 12 horas, 1 hora antes o 1 hora después de las comidas.

Posaconazol	Suspensión oral 40 mg/mL. ** Para inyección intravenosa 300mg (18 mg/mL). ** Tabletas 100 mg.	V.O E. V	Suspensión oral. Tratamiento: la dosis recomendada es 400 mg vía oral cada doce horas. Profilaxis de las infecciones fúngicas: en la leucemia aguda y en los trasplantados de progenitores hematopoyéticos se utiliza solución en dosis de 200 mg cada ocho horas. * Tabletas de liberación retardada: debe administrarse en dosis de 300 mg cada doce horas el primer día (dosis de ataque) para luego continuar con 300 mg cada 24 horas. ** Solución intravenosa: se administra una dosis de carga de 300 mg endovenosa cada doce horas el primer día y luego se continúa con 300 mg cada 24 horas (dosis de mantención).
Caspofungina	Frasco-ampolla de 50 y 70 mg de polvo liofilizado.	E. V	Adultos: administración en infusión intravenosa lenta de una hora. 70 mg como dosis de carga el primer día, seguido de 50 mg/día. Niños de 3 meses a 17 años: dosis de carga de 70 mg el primer día, continuando con 50mg/m2. Tiempo de infusión de 60 minutos
Micafungina	Frasco-ampolla de 50 y 100 mg de polvo liofilizado.	E. V	Tratamiento de candidemia y candidiasis invasiva: 100 mg/día. Tratamiento de esofagitis por Cándida: 150 mg/ día. Profilaxis trasplante hematopoyética: 50 mg/día.
Anidulafungina	Frasco-ampolla de 50 y 100 mg de polvo liofilizado.	E. V	Candidemia: 200 mg de carga en día 1 seguido de 100 mg/día. Candidiasis esofágica: 100 mg de carga día 1 continuando con 50 mg/día. Tiempo de infusión: 60 minutos.

Fuente: Manual práctico Infecciones fúngicas sistémicas asociación panamericana de infectología, (42)

* Posaconazol en tabletas de liberación retardada no disponible en Latinoamérica.

** Posaconazol fue aprobado por la FDA en el año 2014 para uso endovenoso, aún no disponible en Latinoamérica

Tabla 3 Dosificación de Antifúngicos en situaciones especiales.

Antifúngico	Emb. Categoría según FDA	Lactancia	Método (ver)	Ajuste de dosis en insuficiencia hepática	Ajuste por insuficiencia renal Depuración de creatinina estimada (DCr), mL/min		
					> 50 - 90	10 -50	< 10
Anfotericina B y anfotericina B en formulaciones lipídicas	B	No se sabe si ABELCET se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, y debido a la posibilidad de efectos secundarios graves en lactantes alimentados con leche materna. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de suspender el medicamento. Teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre. (47)	I	No requiere.	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
Fluconazol	C	Los datos disponibles de estudios en seres humanos no sugieren un aumento del riesgo de problemas durante el embarazo o anomalías en el desarrollo de los bebés cuando las mujeres están expuestas a una dosis única de 150 mg de fluconazol oral para tratar las infecciones vaginales por levaduras. Sin embargo, dosis altas de fluconazol oral (400-800 mg/día) en mujeres embarazadas por tiempo prolongado han dado lugar a informes de anomalías en el nacimiento. (48)	D	Fluconazol debe ser administrado únicamente con especial cuidado y bajo monitorización estricta en pacientes con insuficiencia hepática.	100%	50%	50%
Voriconazol I. V	D	Descontinuar Voriconazol o interrumpir la lactancia. (49)	-	Evaluar las pruebas funcionales hepáticas antes de comenzar y durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis de mantenimiento debe disminuirse a la mitad en pacientes con cirrosis leve a moderada (Child-Pugh A y B).	Sin cambios	Si DCr < 50 mL por min, existe una acumulación del excipiente IV (ciclodextrina). Cambiar a po o suspender Para TRRC: 4 mg/kg po c/12 hrs.	
Posaconazol	C	Descontinuar el medicamento o la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. (50)	-	Evaluar las pruebas funcionales hepáticas antes de comenzar y durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis de mantenimiento debe disminuirse a la mitad; en pacientes con cirrosis, debe ir de leve a moderada (Child-Pugh A y B).	No requiere cuando se administra por vía oral. En la forma intravenosa, el vehículo Betadex Sulfobutyl Ether Sodium puede acumularse en personas con clearance de creatinina <30.		
Caspofungina	C	La caspofungina se encontró en la leche de ratas lactantes tratadas con fármacos. No se sabe si caspofungina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución Cuando se administra caspofungina a una mujer en lactancia. (51)	-	Reducir la dosis en insuficiencia moderada (ChildPoug 7 a 9). Dosis recomendada: 35 mg/día de mantenimiento siguiendo con la misma dosis de carga de 70 mg.	No requiere.		
Micafungina	C	Se debe tener precaución si se administra a una mujer lactante. (52)	-	No requiere.	No requiere.		
Anidulafungina	C	No hay datos sobre la excreción de anidulafungina en la leche humana. Se encontró anidulafungina en la leche de ratas lactantes. El fabricante recomienda que se tome precaución al administrar anidulafungina a mujeres en período de lactancia. (53)	-	No requiere.	No requiere.		

D= ajuste de dosis. **I=** ajuste del intervalo.

Fuente: Compilación propia en base a la guía de uso de antimicrobianos Sanford (54)

2.5.10. Clasificación de los mecanismos de resistencia a antifúngicos en *Candida spp*

Se entiende como resistencia a los fármacos antimicóticos, la capacidad de un hongo de reproducirse en contacto con un antifúngico. Los tipos de resistencia a antifúngicos se pueden clasificar de la siguiente manera:

- ❖ **Resistencia innata:** (Intrínseca) Todas las cepas de la misma especie muestran resistencia. Por ejemplo, *C. krusei* es naturalmente resistente al fluconazol.
- ❖ **Resistencia primaria:** Algunas cepas de especies que son normalmente susceptibles pueden volverse resistentes sin exposición previa a antimicóticos.
- ❖ **Resistencia secundaria o adquirida:** Las cepas previamente susceptibles se vuelven resistentes después de exponerse al fármaco antimicótico. (55)

En la actualidad, existen distintos métodos para medir la CIM, entre los que encontramos los de microdilución en caldo, difusión en agar (disco de antifúngicos y/o E-test) y algunas pruebas comerciales automatizadas (Ej. Vitek®). El método de referencia o gold standard es el método de microdilución en caldo. Existen dos estándares disponibles, la norma americana CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (CLSI, 2008) y la norma europea EUCAST (European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing) (EUCAST et al., 2003) los cuales fijan los puntos de corte clínicos utilizados para *Candida spp*. (Tabla 2). Además, recientemente se han propuesto nuevos puntos de corte llamados Puntos de corte epidemiológicos o ECVs (Epidemiological cut-off value) para distintas especies de *Cándida* (Tabla 3). Los ECVs son los puntos de corte establecidos para diferenciar entre *Cándida spp*. Silvestre o wild-type (WT) y las no silvestres. Las cepas no silvestres, o que se encuentran sobre el ECV, se han definido previamente como aquellas cepas que han adquirido algún tipo de mecanismo de resistencia. (56)

Es importante hacer la distinción entre los puntos de corte clínicos y ECVs. Y Los puntos de corte clínico se establecen en base a estudios de la respuesta clínica del paciente (éxito o fracaso) e incorporan la farmacocinética y farmacodinamia del agente antifúngico. En cambio, los ECVs derivan de estudios de distribución de las CIMs en una determinada especie y permiten separar la población con y sin mecanismos de resistencia, independiente del posible éxito terapéutico en su tratamiento. (55)

Los puntos de corte clínico y epidemiológico han sido muy útiles para guiar la terapia antifúngica según la especie *Cándida* y permiten detectar una emergente resistencia a los distintos antifúngicos. (56)

Tabla 4 Puntos de corte clínicos para especies del género *Cándida* de acuerdo al criterio CLSI (2014) y EUCAST (2014)

Puntos de corte (µg/mL)				
Antifúngico	Hongos	S	SDD	R
Fluconazol	<i>C. albicans</i>	≤ 2	4	≥ 8
	<i>C. glabrata</i>	-	≤ 32	≤ 64
	<i>C. krusei</i>	-	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	≤ 2	4	≥ 8
	<i>C. tropicalis</i>	≤ 2	4	≥ 8
Voriconazol	<i>C. albicans</i>	≤ 0.12	0.25 – 0.5	≥ 1
	<i>C. glabrata</i>	-	-	-
	<i>C. krusei</i>	≤ 0.5	1	≥ 2
	<i>C. parapsilosis</i>	≤ 0.12	0.25 – 0.5	≥ 1
	<i>C. tropicalis</i>	≤ 0.12	0.25 – 0.5	≥ 1

S; Sensible; SSD; Sensible dosis dependiente; R; Resistente.

Puntos de corte clínicos EUCAST para <i>C. albicans</i> (µg/mL)			
Agente antifúngico	S	I	R
Fluconazol	< 2	2 – 4	> 4
Voriconazol	≤ 0,12		> 0,12
Caspofungina	*	*	*
Anidulafungina	< 0,03		> 0,03
Anfotericina B	≤ 1		> 1

S: Sensible, I: Intermedio y R: Resistente. * No se ha determinado punto de corte. Fuente International journal of antimicrobial agents (56)

Tabla 5 Puntos de corte epidemiológicos (ECVs) para *Candida* spp.

Puntos de corte epidemiológicos para <i>Candida</i> spp. (µg/mL)					
Especie	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungina	Anidulafungina	Anfotericina B
<i>C. albicans</i>	0,5	0,03	0,125	0,125	2
<i>C. tropicalis</i>	2	0,125	0,125	0,125	2
<i>C. parapsilosis</i>	2	0,125	1	4	2
<i>C. lusitaniae</i>	2	0,06	0,5	2	4
<i>C. glabrata</i>	32	1	0,125	0,25	2
<i>C. krusei</i>	128	1	0,25	0,125	4

Fuente: International journal of antimicrobial agents (56)

2.5.11. Mecanismos de *C. albicans* para la resistencia a antifúngicos.

1. **Capacidad de adhesión.** Esta capacidad es esencial para la virulencia, ya que facilita la formación de complejos llamados biopelículas, facilita la invasión y propagación de infecciones y sirve como un mecanismo clave de resistencia a los hongos. Los estudios han informado una mayor resiliencia de las células en biopelículas en comparación con las células cultivadas en suspensión, lo que sugiere que la formación de una capa celular brinda protección a los microbios subyacentes. (57)
2. **Características genómicas modificadas.** *C. albicans* ha mostrado mutaciones en sus genes que codifican la biosíntesis del ergosterol en su membrana plasmática y/o sobreexpresión de los genes que codifican las bombas de salida de antifúngicos fuera del hongo. Se sabe que hay dos mecanismos por los cuales *Candida spp* puede desarrollar resistencia a los fármacos azólicos. El primer mecanismo consiste en alteraciones moleculares en la estructura proteica de la diana del agente antifúngico, Así como cambios en la estructura molecular de las enzimas encargadas de la biosíntesis del ergosterol; Otro mecanismo consiste en la formación de barreras de permeabilidad y/o bombas que expulsan los antifúngicos fuera del medio intracelular del hongo, como por ejemplo el desarrollo de bombas de eflujo: Cassettes ligadores de ATP- (ABC) y facilitadores principales (MF). (57)
3. **Alteración estructural de las enzimas biosintetizadoras de ergosterol**

El estudio de los esteroides de la membrana puede proporcionarnos información crítica sobre las nuevas adaptaciones en cepas que han adquirido resistencia. Los cambios en la ruta del ergosterol conducen a la resistencia no solo a los antifúngicos azólicos a los que ya han sido expuestos, sino también a otras drogas a las que pueden estar expuestos más adelante.

Es en la vía metabólica de la síntesis de ergosterol y sus derivados, la enzima alfa-14-lanosterol demetilasa actúa como el sustrato, esta es la enzima que produce 14- α -metilesteroides, en particular 14- α -metilfacosterol y 14 α -metil-diolergosta 8,24 (28)-dieno-3b, 6 α -diol. En las células tratadas con azoles, la presencia de 14 α -metilesteroides puede alterar la función y/o la fluidez de la membrana citoplasmática, y su acumulación provoca la detención del crecimiento fúngico, pero *C. albicans* puede tolerarlo. Estudios recientes sugieren que la acumulación de los derivados diol también frenan el crecimiento de *C. albicans*, pero la efectividad de estos compuestos se ven reducidos producto de mutaciones en el gen ERG3, que codifica la enzima C-5 esterol desaturasa responsable de la resistencia a fármacos azólicos

y a otros antifúngicos como la Anfotericina B. La enzima 14-alfa-lanosterol desmetilasa pertenece a la familia de genes CYP51 y es el producto del gen CYP51/ERG11, que codifica una proteína que cataliza la 14-alfa-desmetilación de lanosterol. Las secuencias de genes ya están disponibles y se han encontrado unas alteraciones genéticas asociadas con el gen ERG11 de *C. albicans*. Esto incluye mutaciones puntuales en regiones codificantes, sobreexpresión y amplificación (que conducen a la sobreexpresión), reconversión de genes o recombinación mitótica. Se ha identificado una mutación puntual en ERG11, una sustitución de lisina por arginina en el aminoácido 467 del gen ERG11, en aislados clínicos resistentes que contribuye a la resistencia a los azoles. La sobreexpresión del gen ERG11 también provoca resistencia a los azoles, ya que se ha demostrado un aumento de la transcripción durante la exposición a los antifúngicos azoles incluso en células sensibles. Se cree que este aumento se debe a respuestas celulares, disminución de ergosterol o acumulación de esteroides tóxicos. Los cambios en los niveles de expresión de CYP51 pueden desencadenar el desarrollo progresivo de resistencia a los azoles, ya que se ha demostrado la presencia de activadores transcripcionales del promotor CYP51 en cepas resistentes. El número de copias de esta repetición en tándem es resistente al itraconazol y se correlaciona con los plásmidos que contienen el gen CYP51. Por tanto, parece claro que la resistencia a los azoles se genera por amplificación o sobreexpresión de la diana de azoles. (57)

- 4. Alteración en las bombas de expulsión:** Los transportadores de casete de unión a ATP (ABC) y de facilitador principal (MF) están presentes en la membrana citoplasmática y son sistemas de bombeo activos mediados por ATP que contribuyen a la resistencia de casi todos los azoles, por lo que expulsan los fármacos de la célula. Los transportadores ABC están codificados por genes CDR (resistencia a fármacos de *Cándida*) y los transportadores MF están codificados por genes MDR (resistencia a múltiples fármacos). La sobreexpresión del transportador es la causa más común de resistencia a los antimicóticos (todos los azoles), pero la sobreexpresión mediada por el gen MDR confiere resistencia solo al fluconazol. Entra en las células susceptibles por difusión pasiva al dirigirse a la enzima lanosterol demetilasa, un gen producto que inhibe la síntesis de ergosterol. Estas células sensibles muestran baja expresión de genes CDR y MDR. En las células resistentes, los azoles son menos efectivos contra la lanosterol-1-alfa-desmetilasa debido a la sobreexpresión de los genes CDR y MDR. Las células resistentes pueden poseer uno o ambos mecanismos de resistencia. (57)

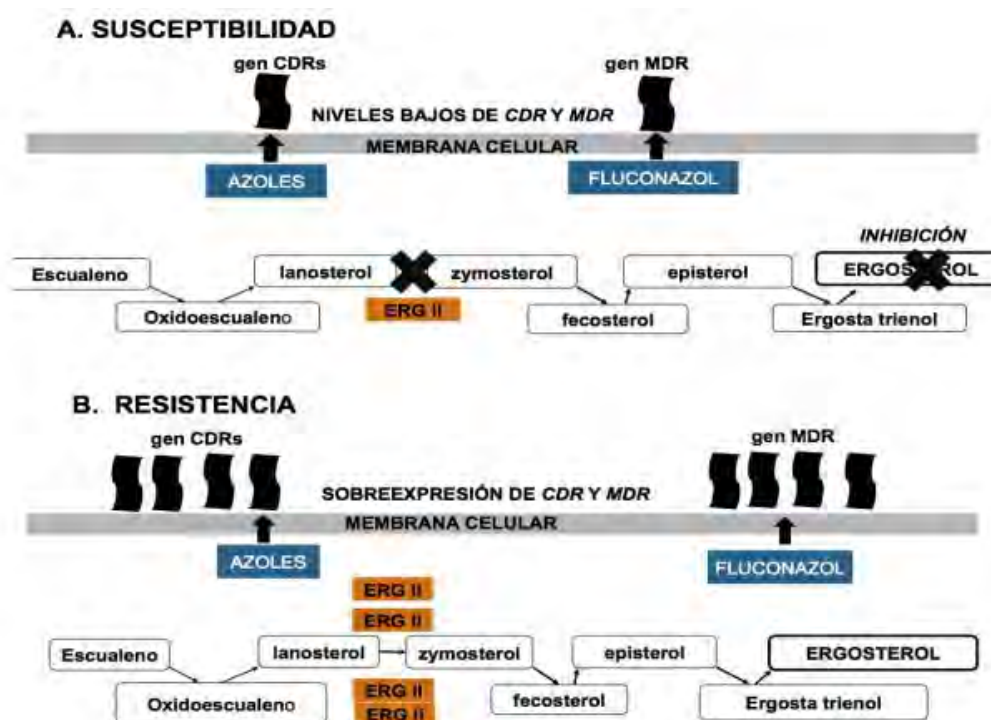


Gráfico 8 Cambios en la difusión de fármacos, sobreexpresión de las bombas y transportadores tipo ABC Fuente Revista Biomed (57)

2.5.12. Microorganismos sensibles a derivados azólicos, equinocandinas y anfotericina B.

Tabla 6 Indicaciones clínicas de Antifúngicos

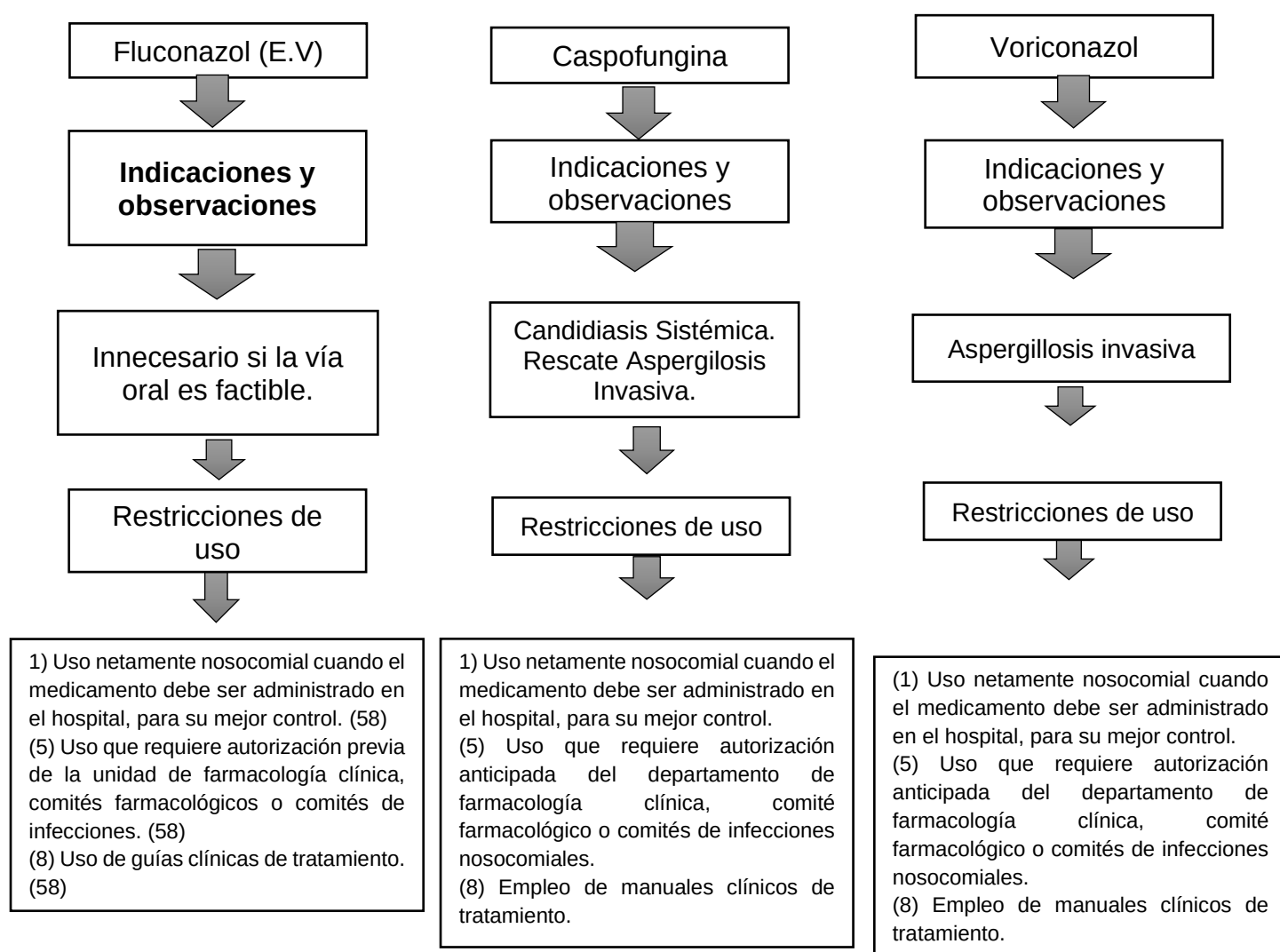
Fluconazol	<i>Candida albicans, Candida dublinensis, Candida Guillermondi, Candida Lusitaniae, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Criptococcus sp, Coccidioides</i>
Voriconazol	<i>Aspergillus fumigatus, Aspergillus terreus, Aspergillus flavus, Candida guillermondii, Dematlaceous molds.</i>
Caspofungina	<i>Candida albicans, Candida dublinensis, Candida glabrata, Candida Guillermondi, Candida krusei, Candida Lusitaniae, Candida tropicalis.</i>
Anidulafungina	<i>Candida albicans, Candida dublinensis, Candida glabrata, Candida Guillermondi, Candida krusei, Candida Lusitaniae, Candida tropicalis.</i>
Micafungina	<i>Candida albicans, Candida dublinensis, Candida glabrata, Candida Guillermondi, Candida krusei, Candida Lusitaniae, Candida tropicalis.</i>
Anfotericina B	<i>Candida dublinensis, Candida glabrata, Candida Guillermondi, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Cryptococcus sp., Mucormycosis, Blastomyces Coccidioides, Hystoplasma, Sporothrix.</i>

Fuente: Tomado y Modificado de Guía Sanford. (54)

2.5.13 Uso de antifúngicos según el petitorio farmacológico de EsSalud – Cusco 2017

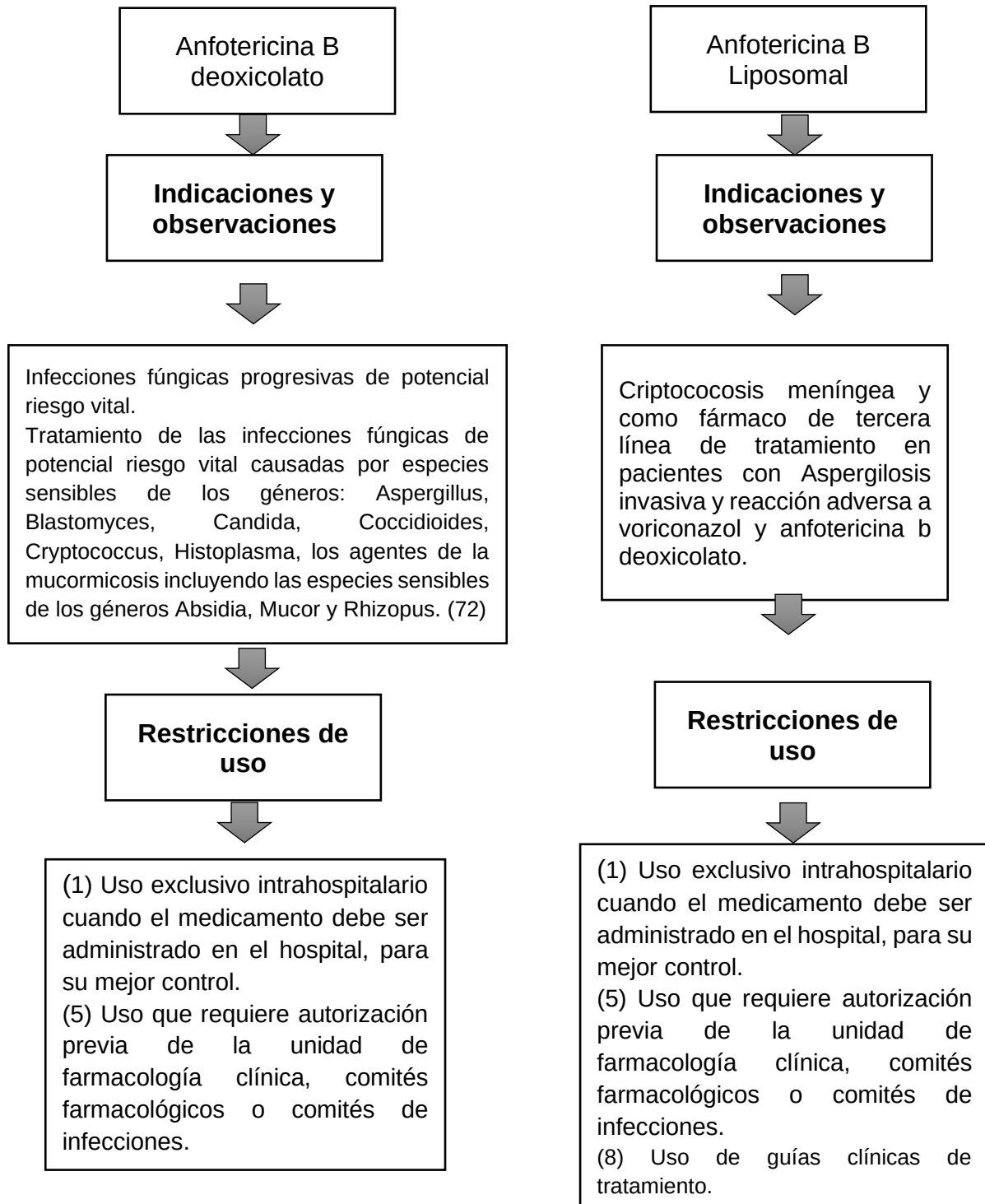
El Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud – Cusco, cuenta con su propio petitorio de medicamentos (Petitorio Farmacológico 2017), en el cual se especifican las condiciones de uso de los medicamentos (Anexo N° 01) Para el caso de algunos antifúngicos, (Fluconazol, anfotericina B desoxicolato) No existen restricciones de uso. Pero con otros antifúngicos como (Caspofungina y Anfotericina B liposomal) que pertenecen al grupo de medicamentos que requieren supervisión, donde se observa las condiciones de uso de estos medicamentos, que a continuación se muestra en el flujograma.

2.5.14 Flujograma: Uso de Antifúngicos según Petitorio Farmacológico de EsSalud – Cusco 2017



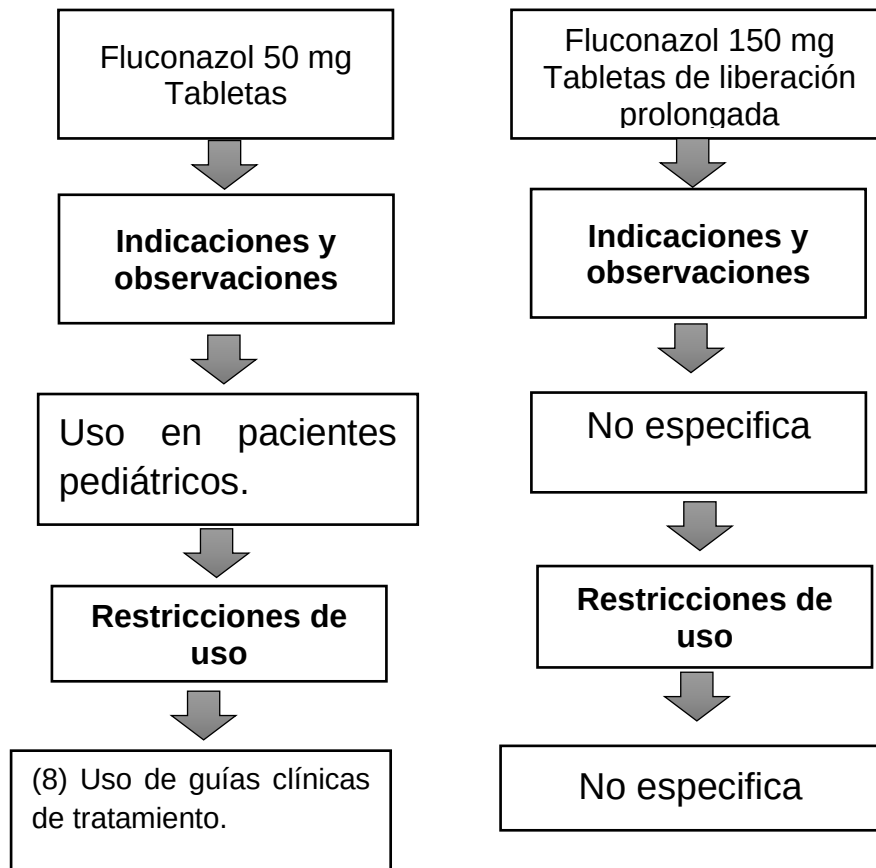
Fuente: Petitorio Farmacológico EsSalud 2017 (58)

Flujograma continuación



Fuente: Petitorio Farmacológico EsSalud 2017 (58)

Flujograma continuación



Fuente: Petitorio Farmacológico EsSalud 2017 (58)

2.7 Marco Conceptual

- 1) **Azoles:** Un compuesto heterocíclico aromático similar en estructura al 1,3-ciclopentadieno, pero en el cual algunos de los átomos de carbono son reemplazados por átomos de nitrógeno o elementos distintos al carbono. (59)
- 2) **Candidemia:** Se trata de un tipo de candidiasis invasiva en la que se produce la proliferación de cándida en la sangre. (60)
- 3) **Comorbilidad:** Se define como la existencia de dos o más enfermedades en un mismo tiempo en la misma persona. Llamada también morbilidad asociada. (61)
- 4) **Equinocandinas:** Lipopéptidos modificados sintéticamente obtenidos de la fermentación de varios caldos fúngicos. (62)
- 5) **Dosis diaria definida:** Se entiende como la dosis media diaria habitual de un medicamento cuando se utiliza para su indicación principal en un adulto. (35)
- 6) **Estudios de utilización de medicamentos (EUM):** Conjunto de metodologías estandarizadas para medir la calidad de prescripción de los medicamentos. (34)

- 7) **Interacción medicamentosa:** Es el contacto entre dos (o más) medicamentos o entre un medicamento y un alimento, que puede alterar la manera cómo actúa un determinado medicamento y/o causar efectos secundarios no deseados. (63)
- 8) **Levaduras:** Hongos nucleados unicelulares que se reproducen por gemación. (64)
- 9) **Perfil de uso de medicamentos:** Tipo de estudio que es útil para evaluar el consumo de un medicamento en un determinado contexto y/o servicio. (65)
- 10) **Polienos:** Moléculas orgánicas con varios dobles enlaces en su estructura. (66)

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODO

3.1 DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1 Ubicación, tiempo, Espacio.

La investigación se realizó en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud - Cusco, en un período retrospectivo de tres años, enero 2017 - diciembre 2019.

3.1.2 Diseño

Se trata de un estudio observacional descriptivo transversal de alcance retrospectivo, consistente en una única etapa no intervencional, en la que se hizo una recopilación documentaria que describe el perfil de uso y el consumo de los antifúngicos sistémicos en el área de hospitalización del HNAGV.

3.1.2.1 Tipo de estudio.

El presente trabajo de investigación es de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo.

- **Descriptivo:** Se describieron ciertas variables como el perfil de uso, las características clínicas de los pacientes a los que se les prescriben los antifúngicos y el consumo de estos medicamentos.
- **Transversal:** Los datos se recolectaron en un único periodo de tiempo establecido, no existen periodos de seguimiento.
- **Retrospectivo:** Se revisaron las historias clínicas de los años 2017 al 2019.

3.1.3 Ámbito de estudio

El ámbito de estudio fueron los servicios de hospitalización del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco-Cusco: Medicina interna, medicina especialidades, oncología, cirugía general, cirugía especialidades, UCI - UCIN, traumatología, ginecología, cardiología, durante los periodos de enero 2017 – diciembre 2019.

3.1.4 Unidades de estudio

Pacientes hospitalizados con candidiasis invasivas que hayan recibido tratamiento antifúngico sistémico durante los períodos de enero del 2017 hasta diciembre del 2019.

3.1.5 Población y muestra

3.1.5.1 Universo: Constituido por todos los episodios de tratamientos con antifúngicos sistémicos que ocurrieron en el área de hospitalización del HNAGV durante el periodo enero 2017- diciembre 2019.

3.1.5.2 Población: Historias clínicas de pacientes que recibieron prescripciones de antifúngicos sistémicos en el área de hospitalización del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud – Cusco a excepción de los servicios de (Emergencia, Neonatología y pediatría), identificados a partir del sistema de dispensación de farmacia de hospitalización. durante los períodos de enero del 2017 hasta diciembre del 2019. Se hallaron 814 historias clínicas.

3.1.5.3 Muestra

Se trabajó con una muestra equivalente a 666 historias clínicas de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. 148 historias no se encontraban disponibles o no cumplían con los criterios de inclusión.

3.1.5.4 Tipo de muestreo

No aplica (censo), muestreo consecutivo no probabilístico de la población accesible.

3.1.6 Criterios de selección

3.1.6.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio las historias clínicas de los pacientes que cumplían con los siguientes criterios.

1. Historias clínicas de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años que fueron hospitalizados por más de 24 horas, que recibieron tratamiento antifúngico sistémico empírico o dirigido y que ocurrieron en el área de hospitalización del HNAGV con excepción de los servicios de pediatría, neonatología o emergencia (debido a su abordaje personalizado y al difícil seguimiento respectivamente). Durante el período de estudio (enero 2017 – diciembre 2019)

3.1.6.2 Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes menores de 18 años.
- Historias clínicas ilegibles, historias incompletas o no ubicables en el archivo central del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud- Cusco.
- Historias clínicas que se encuentren en la fiscalía y/o en auditoría.

3.1.6.3 Limitaciones

1. Se realizó el estudio de todos los casos disponibles. A partir del registro de dispensación de antifúngicos sistémicos de la farmacia de hospitalización. Identificándose 814 episodios potenciales. La recolección de datos fue a partir de historias clínicas físicas para los años 2017,2018 y parte de 2019, siendo el remanente recolectado a partir de historias clínicas digitales.
2. Al momento de la recolección de los datos, el HNAGV, había actualizado su sistema por lo que el registro histórico previo con los datos de dispensación de farmacia de hospitalización tuvo que ser recompilado en colaboración con el departamento de informática.
3. La reconstrucción de la base de datos previa no fue completa, si bien los datos brutos permanecieron, la capacidad del sistema para aplicar filtros tales como el de área de hospitalización se perdió, imposibilitando dicha evaluación en el presente trabajo de investigación.
4. La evaluación de la adherencia a los criterios de la guía IDSA 2016 no captura plenamente la adecuación terapéutica en contextos clínicos complejos, debido a que las guías de práctica clínica no pueden reemplazar el juicio clínico experto. Por ello se recomienda en futuras investigaciones que se complemente la evaluación basada en guías con la revisión por expertos en enfermedades infecciosas.
5. La alta prevalencia de fluconazol 150mg LP incluye prescripciones para el alta, lo que podría diferir de estudios que solo reportan uso intrahospitalario.

3.1.6.4 Operacionalización de las variables

Tabla 7 Operacionalización de variables

VARIABLES IMPLICADAS	DIMENSIONES	DEF. CONCEPTUAL	INDICADOR(ES)	DEF. OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO	Forma de medición	EXPRESIÓN FINAL
Perfil de uso de los antifúngicos sistémicos.	Forma de uso	Conjunto de características que incluyen la frecuencia de antifúngico prescrito, tipo de prescripción, dosis, duración del tratamiento, la eficacia del tratamiento con fármacos antifúngicos y la adherencia a guías clínicas.	- Frecuencia de prescripciones.	Define la frecuencia absoluta y relativa (%) por antifúngico.	Razón	Mediante la revisión de historias clínicas.	Ficha de recolección de datos. Anexo N.º 01	Indirecta	- Porcentaje (%)
			- Tipo de prescripción.	Define el tipo de prescripción médica del agente antifúngico. (Empírico, Empírico-microbiológico, Dirigido)	Nominal	Mediante la revisión de historias clínicas.	Ficha de recolección de datos. Anexo N.º 01	Indirecta	-Empírico, empírico-microbiológico, dirigido (%)
			- Adecuación de las prescripciones a los estándares IDSA 2016	Define la adherencia a guías clínicas. IDSA 2016.	Nominal	Mediante la revisión de historias clínicas.	Ficha de recolección de datos. Anexo N.º 01	Indirecta	- Apropiado. - No apropiado (%)
			- Desenlace clínico.	Define el beneficio obtenido del empleo del antifúngico.	Ordinal	Mediante la revisión de historias clínicas.	Ficha de recolección de datos. Anexo N.º 01	Directa	- Exitoso. - No exitoso.
			-Factores clínicos.	- Edad: < 1 año>65 años. - Cirugía (gastrointestinal) previa. - Estancia prolongada en UCI. - Dispositivos invasivos - Respiración mecánica. - Estancia hospitalaria. - Nutrición parenteral. - Ventilación mecánica. - Cirugía mayor previa. - Uso prolongado de catéter venoso central. - Uso previo de antibioticoterapia de amplio espectro. - Colonización previa por Candida spp. - Enfermedad Renal. -Quimioterapia, corticoides e inmunosupresores - Uso de antagonistas H-2. - Neutropenia.	Nominal	Mediante la revisión de historias clínicas.	Ficha de recolección de datos. Anexo N.º 01	Indirecta	Tabla de contingencia y valor - p
			- Comorbilidades	-Enfermedades gastrointestinales. -Enfermedades hematológicas. Onco- -Diabetes mellitus. -Malnutrición. -Leucemia mielóide aguda. -Síndromes mielodisplásicos. -Trasplante alogénico de médula ósea.	Nominal	Mediante la revisión de historias clínicas.	Ficha de recolección de datos. Anexo N.º 01	Indirecta	Tabla de contingencia y valor - p

				-Infección por VIH-sida sin tratamiento. -Enfermedad granulomatosa crónica. -EPOC en tratamiento corticoide crónico. -Cirrosis hepática. -Enfermedad hepática avanzada. -Politraumatismo. -Gran quemado					
	Consumo de antifúngicos.		- Consumo de antifúngicos.	Define el total de antifúngico dispensado por el servicio de farmacia.	Razón	Mediante la revisión del Registro informático del departamento de Farmacia.	Ficha de recolección de datos. Anexo N.º 02.	Indirecta	- DDD. (Dosis diaria definida)
VARIABLES NO IMPLICADAS	DIMENSIONES	DEF. CONCEPTUAL	INDICADOR(ES)	DEF. OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO	Forma de medición	EXPRESIÓN FINAL
Características sociodemográficas		Variable que describe la idiosincrasia de una población desde una perspectiva de género.	Sexo	Indicador que distingue la identidad biológica del individuo	Nominal	Mediante la revisión de historias Clínicas.	Ficha de recolección de datos. Anexo N.º 01	Indirecta	1. Masculino - Femenino
Servicio de hospitalización		Variable que permite identificar y distinguir entre las diferentes áreas que conforman el servicio de hospitalización del HNAGV.	•UCI, UCIN. •Medicina interna. •Medicina esp. •Cirugía general, •Cirugía esp. •Traumatología. •Ginecología. •Cardiología.	Indicador que permite clasificar a los pacientes de acuerdo al contexto exacto donde ocurrió su hospitalización.	Nominal	Mediante la revisión de historias Clínicas.	Ficha de recolección de datos. Anexo N.º 01	Indirecta	- Porcentaje (%)

3.2. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variables implicadas

1) Perfil de uso de los antifúngicos sistémicos

- i. **DIMENSIONES**
 - a) Forma de uso.
 - b) Consumo de antifúngicos.
- ii. **Definición conceptual:** Conjunto de características que incluyen la frecuencia de antifúngico prescrito, tipo de prescripción, dosis, duración del tratamiento, la eficacia del tratamiento con fármacos antifúngicos y la adherencia a guías clínicas.
- iii. **Procedimiento de medición.**

En base a la revisión de historias clínicas, hoja terapéutica, kardex de enfermería y el sistema de consumo de medicamentos. Se registrará en el formato de utilización de Antifúngicos. (Ver Anexos N.º 01 y 02)
- iv. **Escala de medición:** Mixta
- v. **Forma de medición:** Indirecta – Directa
- vi. **Instrumento:** Anexos N.º 01 y 02
- vii. **Indicadores:**
 - Frecuencia de prescripciones.
 - Tipo de prescripción.
 - Perfil de uso.
 - Resultado del tratamiento.
 - Asociación clínica.
 - Asociación Comorbilidades.
 - Consumo de antifúngicos.
- viii. **Expresión final de la variable**
 - ✓ **Frecuencia de prescripciones.**
 - Porcentaje (%)
 - ✓ **Tipo de prescripción.**
 - Empírico, empírico-microbiológico, dirigido.
 - ✓ **Resultado del tratamiento.**
 - ✓ **Perfil de uso.**
 - Apropiado.
 - No apropiado (%)

- ✓ **Desenlace clínico.**
 - Exitoso
 - No exitoso.
- ✓ **Indicadores clínicos**
 - Tabla de contingencia y valor - p
- ✓ **Comorbilidades**
 - Tabla de contingencia y valor - p
- ✓ **Consumo de antifúngicos.**
 - DDD. (Dosis diaria definida)

Variables no implicadas

2) Características sociodemográficas

- i. **Definición conceptual:** Conjunto de cualidades, peculiaridades y circunstancias empleadas para denotar a un grupo de personas desde un criterio de género.
- ii. **Procedimiento de medición:** Mediante la revisión de historias clínicas.
- iii. **Nivel de medición:** nominal.
- iv. **Forma de medición:** Indirecta
- v. **Tipo:**
- vi. **Instrumentos:** Ficha de recolección de datos. Anexo 01.
- vii. **Indicadores:**
 - a. Sexo
- viii. **Expresión final de la variable**
 - 1) Femenino.
 - 2) Masculino.

3) Servicio de hospitalización

- i. **Definición conceptual:** Variable que hace referencia a las diferentes especializadas en el alojamiento y atención de los pacientes hospitalizados.
- ii. **Procedimiento de medición.** Mediante la revisión de historias clínicas.
- iii. **Nivel de medición:** Nominal.
- iv. **Forma de medición:** Indirecta.
- v. **Instrumento:** Ficha de recolección de datos. Anexo 01.
- vi. **Indicadores:**
 - UCI.
 - Medicina interna.
 - Medicina esp.

- Cirugía general.
- Cirugía esp.
- Traumatología.
- Ginecología.
- Cardiología.
- Pediatría.
- Neonatología.

vii. Expresión final de la variable

1. - Porcentaje (%)

Procedimiento

1. Elaboración, redacción y aprobación del proyecto de tesis en la escuela profesional de Farmacia y bioquímica.
2. Se presentó el proyecto de investigación al HNAGV mediante mesa de partes.
3. Se revisaron y aprobaron los instrumentos de recolección de datos por expertos.
4. Se revisó y aprobó el proyecto de investigación en los comités de epidemiología y ética del HNAGV.
5. Se obtuvo la resolución de EsSalud que permitió el acceso a la base de datos y a las historias clínicas del HNAGV.
6. Se ubicó, selecciono y recolectó las historias clínicas a partir del sistema de registro informático del HNAGV. (anexos N.º 01 y 02)
7. Se recopilaron los datos a partir de las historias clínicas en el anexo 01, de acuerdo al registro obtenido del sistema informático del HNAGV. (años 2017, 2018 y parte del 2019).
8. Se determinó el perfil de uso de antifúngicos con ayuda del anexo 03, guías de práctica clínica (IDSA 2016) y consulta con profesional médico.
9. Se accedió al nuevo sistema informático del HNAGV instaurado desde abril de 2019 para la recopilación de la información restante en el anexo 01.
10. Se recolectaron los datos necesarios en las fichas de recolección de datos (anexo N.º 01) a partir de las historias clínicas digitales correspondientes.
11. Los datos obtenidos, fueron ingresados, analizados y procesados a través de software estadístico. Mediante el programa denominado "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS).
12. Estos datos se representaron mediante el uso de tablas, gráficos y otros según el tipo análisis empleado.

13. Los datos analizados, fueron posteriormente utilizados para análisis y conclusiones.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

A) Técnica: Mediante la observación experimental, la técnica utilizada fue el análisis documental.

B) Instrumentos

Se utilizaron los siguientes instrumentos:

- 1. Ficha 01.-** Instrumento de recolección de datos, diseñados para llevar a cabo la recopilación de los datos clínicos y epidemiológicos.

La ficha de recolección recopila datos tales como:

- a) Datos generales del paciente.
- b) Edad.
- c) Género.
- d) Número de historia clínica.
- e) Servicio de hospitalización.
- f) Días de hospitalización.
- g) Factores de riesgo.
- h) Comorbilidades.
- i) Evolución del paciente.
- j) Uso de antifúngicos.

- 2. Ficha 02.-** Instrumento de recolección de datos, diseñados para llevar a cabo la recopilación de los datos microbiológicos tales como:

- a) Datos generales del paciente.
- b) Edad.
- c) Género.
- d) Número de historia clínica.
- e) Servicio de hospitalización de procedencia de la muestra.
- f) Tipo de muestra.
- g) Sensibilidad a antifúngicos.
- h) Especie(s) de Candida aislada(s).

3. Ficha 03.- Recopilación y adaptación de manuales de práctica clínica y de uso de antifúngicos que contiene datos tales como:

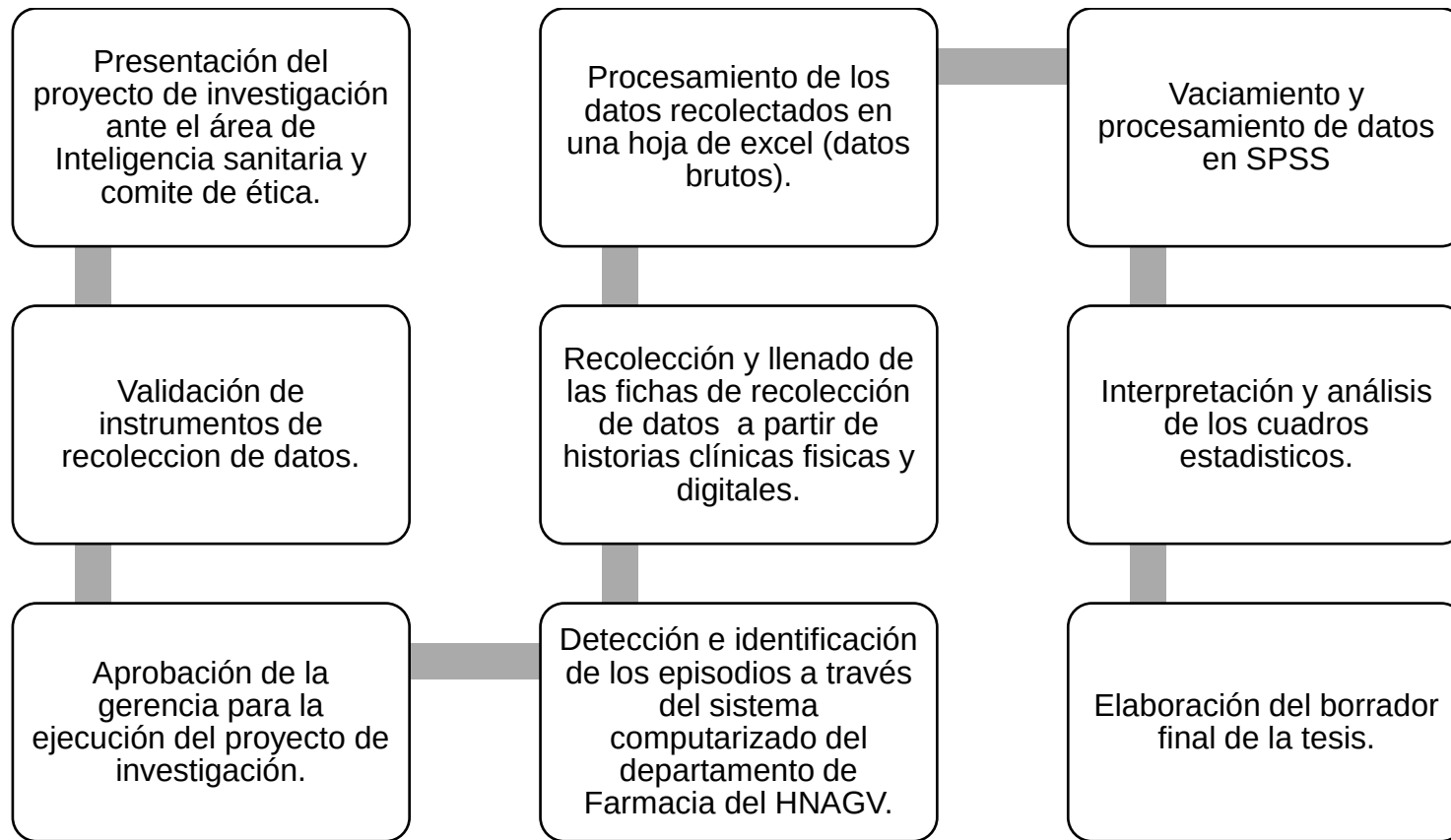
- a) Tipo de antifúngico.
- b) Indicaciones.
- c) Posología.
- d) Recomendaciones.

3.4. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

Se utilizó el programa informático para el análisis estadístico y procesamiento de datos Statistical Package for Social Sciences (SPSS) y Microsoft Excel para gráficos.

- Los datos cualitativos fueron transformados a cuantitativos mediante la asignación de códigos numéricos en Excel.
- La consistencia de los datos recolectados se validó cruzadamente mediante la comparación entre ambas fuentes (historia clínica vs sistema de farmacia)
- La base de datos final fue una matriz de 666 filas (casos) x 73 columnas (variables).
- Las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas (n, %) y el intervalo de confianza fue del 95%. Fueron analizadas utilizando el test de chi cuadrado (test de X^2), la prueba de Fisher, mientras que para las variables continuas se empleó el coeficiente de correlación de Pearson.
- Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

3.5. FLUJOGRAMA DEL PROCEDIMIENTO



Fuente elaboración propia

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1.FRECUENCIA DE LAS PRESCRIPCIONES DE ANTIFÚNGICOS EN EL ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN DEL HNAGV

Tabla 8 Frecuencia de las prescripciones

ANTIFÚNGICOS	Frecuencia	Porcentaje (%)
ANFOTERICINA B 50mg.	24	3,6
CASPOFUNGINA 50mg	34	5,1
FLUCONAZOL 2mg/mL	291	43,7
FLUCONAZOL 50mg	231	34,7
FLUCONAZOL 150mg	86	12,9
Total	666	100,0

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS

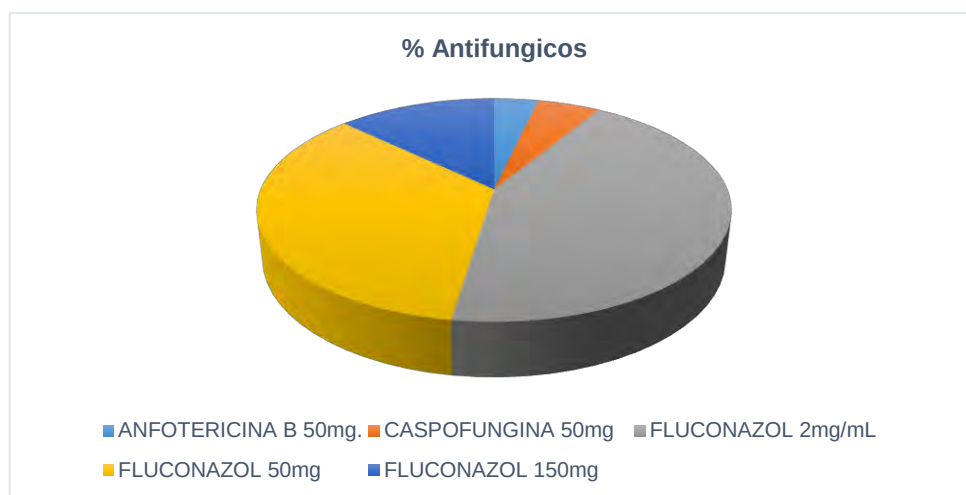


Gráfico 9 Frecuencia de prescripciones

En la tabla 8. Los mayores porcentajes de antifúngicos empleados en el área de hospitalización del HNAGV corresponden al fluconazol 2mg/ml (endovenoso) y 50mg (oral) representando el 78% del total. En tanto, el 22% corresponde al resto de antifúngicos. Esta distribución muestra una predominancia del uso de Fluconazol (oral y endovenoso) dentro de la población evaluada, lo cual debe a que es el antifúngico de primera elección en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas establecido en el petitorio de medicamentos de EsSalud (67). Lagos Peña (3) en su estudio reporta a la Anidulafungina y al Fluconazol como los más prevalentes (38-21%), Santarém de Moraes (12) reporta a Micafungina y fluconazol como los más prevalentes (42-34%), Sanchez Güete (14) reporta a fluconazol y caspofungina (51-40,8%) como los más

prevalentes. Los resultados muestran que en el HNAGV es el antifúngico con mayor preferencia, que puede atribuirse a factores internos tales como (Menor coste, Disponibilidad en forma oral) y a externos como diferencias epidemiológicas y de sensibilidad en los pacientes de otros contextos.

4.2. CLASIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LOS TIPOS DE TRATAMIENTO EN EL ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN DEL HNAGV

Tabla 9 Distribución de tipos de tratamiento según fármaco antifúngico

		ANFOTERICINA B 50mg.		CASPOFUNGIN A 50mg		FLUCONAZOL 2mg/mL		FLUCONAZOL 50mg		FLUCONAZOL 150mg		TOTAL		Valor-p
		F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	
TIPO DE TRATAMIENTO	Empírico	4	1,2%	0	0	147	43,8%	113	33,6%	72	21,4%	336	100%	0,000
	Empírico/Microbiológico	0	0	0	0	1	11,1%	5	55,6%	3	33,3%	9	100%	
	Dirigido	20	6,2%	34	10,6%	143	44,5%	113	35,2%	11	3,4%	321	100%	
TOTAL		24	3,6%	34	5,1%	291	43,7%	231	34,7%	86	12,9%	666	100%	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS

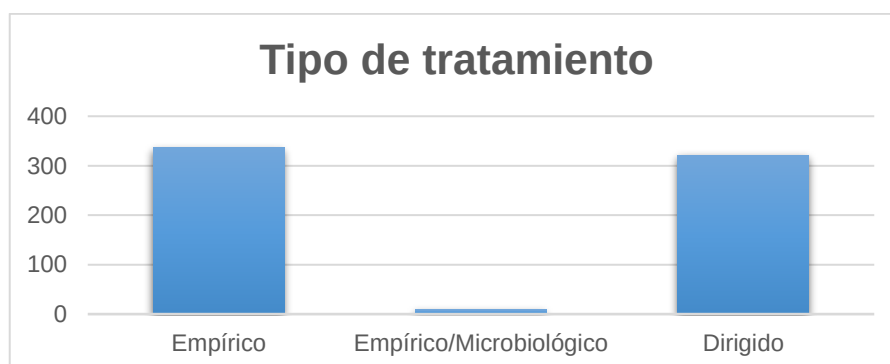


Gráfico 10 Tipo de tratamiento

En la tabla 9 se muestra la distribución de las estrategias terapéuticas (empírico, empírico/microbiológico y dirigido) en función de los antifúngicos utilizados. El enfoque empírico predomina (50,5%) seguido de enfoque dirigido (48,1%). Y el enfoque empírico – microbiológico (1,4%). El fluconazol 2mg/mL es el más empleado en tratamientos empíricos (43,8%) seguidos de fluconazol 50mg (33,6%) y fluconazol 150mg LP (21,4%). Tendencia similar ocurre para los tratamientos dirigidos fluconazol 2mg/mL (44,7%), fluconazol 50mg (35,3%) y caspofungina 50mg (10,6%). De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se concluye que hay asociación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento y el antifúngico utilizado ($p\text{-valor} = 0,001 < 0,05$). En el abordaje empírico la preferencia por fluconazol es producto de su perfil de seguridad, buena disponibilidad y bajo coste. Mientras que en tratamientos dirigidos se emplean antifúngicos de espectro más amplio (equinocandinas y polienos) aunque el fluconazol es igualmente predominante debido a su eficacia. La baja frecuencia de tratamientos empíricos- microbiológicos podría indicar que la transición de terapia empírica a terapia dirigida es poco común en la

práctica clínica, atribuible a limitaciones en el diagnóstico microbiológico (sensibilidad y/o disponibilidad de cultivos). Los hallazgos se alinean con las recomendaciones de las recomendaciones de la guía IDSA 2016 para candidiasis invasiva que señala al fluconazol como agente de primera elección en pacientes estables. (68), Lagos Peña (3) reporta en su trabajo una caracterización comparable a la obtenida (Empíricos 62%, empírico - microbiológico 5% y dirigido 33%).

4.3.ADECUACIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES CON ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS SEGÚN IDSA 2016

4.3.1 Análisis de estrategias terapéuticas antifúngicas

Tabla 10 Distribución de la adecuación terapéutica según fármaco antifúngico

		ANFOTERICIN A B.	CASPOFUNGIN A 50mg	FLUCONAZO L 2mg/mL	FLUCONAZO L 50mg	FLUCONAZO L 150mg	TOTAL	p-valor
Adecuación	Apropiado	20 (3,2%)	30 (4,9%)	280 (45,5%)	207 (33,6%)	79 (12,8%)	616 (100%)	0,001
	Inapropiado	0	0	11 (26,2%)	24 (81,1%)	7 (16,7%)	42 (100%)	
	No aplica	4 (50%)	4 (50%)	0	0	0	8 (100%)	
TOTAL		24 (3,6%)	34 (5,1%)	291 (43,7%)	231 (34,7%)	86 (12,9%)	666 (100%)	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS



Gráfico 11 Adecuación terapéutica

En la tabla 10. Se evalúa la adecuación de la indicación antifúngica en base a la guía IDSA 2016 para candidiasis invasivas. Los usos apropiados representaron el 92,5%, mientras que los usos no apropiados representaron el 6,3% del total. Indicando una alta adherencia a las recomendaciones de la guía IDSA 2016, que a su vez refleja una práctica clínica alineada con evidencias. Fluconazol 50mg VO fue el antifúngico con el mayor porcentaje de usos inapropiados (81,1%). Caspofungina y Anfotericina B se asociaron únicamente a las categorías de “apropiado” y no “aplica” lo que denota un empleo de los mismos en contextos clínicos delimitados. De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se detecta una asociación estadística significativa entre el antifúngico y la adecuación según la guía IDSA 2016. Lagos Peña (3) reporta en su

trabajo un porcentaje del (33,3%) de usos no apropiados para los antifúngicos orales, superior al 14% determinado en este estudio.

4.3.2 Adecuación de la indicación antifúngica según la cobertura microbiológica y las guías clínicas

Tabla 11 Evaluación de la indicación terapéutica por fármaco antifúngico

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGIN A 50MG	FLUCONAZOL 2MG/ML	FLUCONAZOL 50MG	FLUCONAZOL 150MG	TOTAL	p-valor
INDICACION	SI	19 (3,3%)	33 (5,7%)	259 (44,4%)	193 (33,1%)	79 (91,9%)	583 (100%)	0,000
	NO	1 (1,3%)	1 (1,3%)	32 (40,5%)	38 (48,1%)	7 (8,9%)	79 (100%)	
	No aplica	4 (100%)	0	0	0	0	4 (100%)	
TOTAL		24 (3,5%)	34 (5,1%)	291 (43,7%)	231 (34,7%)	86 (12,9%)	666 (100%)	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS



Gráfico 12 Indicación

En la tabla 11. Se evalúa la adecuación de la terapia con antifúngicos en base a la pregunta “¿El paciente necesita el antifúngico?”. El porcentaje de adecuación fue de 87,5%, mientras que el porcentaje de inadecuación fue 11,9%. Siendo fluconazol el antifúngico que domina en sus distintas formulaciones, lo que es esperable considerando que es el tratamiento de primera línea para el manejo de infecciones fúngicas comunes según la guía IDSA. Fluconazol 50mg es el antifúngico que registró el mayor índice de inadecuación, que podría sugerir un uso empírico o profiláctico excesivo. De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se concluye que existen una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de antifúngico y la indicación. (p-valor= 0,000 < 0,05). Lagos Peña (3) reporta en su estudio prescripciones inapropiadas con una tasa del (14 - 34%). Mientras que en el presente estudio fue inferior 11,9%. Este hallazgo, aunque inferior, es crucial porque supone una oportunidad para la implementación de programas de gestión de optimización del uso de antifúngicos.

4.3.3 Evaluación de la adecuación en la elección del antifúngico según criterios microbiológicos y guías Clínicas

Tabla 12 Adecuación de la elección terapéutica por fármaco antifúngico

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGINA 50MG	FLUCONAZOL 2MG/ML	FLUCONAZOL 50MG	FLUCONAZOL 150MG	TOTAL	p-valor
ELECCIÓN	SI	20 (3,1%)	34 (5,3%)	289 (44,7%)	225 (34,8%)	79 (12,2%)	647 (100%)	0,000
	NO	0	0	2 (14,3%)	6 (42,9%)	6 (42,9%)	14 (100%)	
	NO APLICA	4 (80%)	0	0	0	1 (20%)	5 (100%)	
TOTAL		24 (3,6%)	34 (5,1%)	291 (43,7%)	231 (34,7%)	86 (12,9%)	666 (100%)	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS



Gráfico 13 Cobertura del hongo sospechoso

En la tabla 12. Se evalúa la adecuación de la terapia con antifúngicos en base a dos criterios: 1) cobertura del hongo sospechoso, y 2) selección como primera opción según guías clínicas o consenso de expertos. La elección de los antifúngicos fue apropiada en el 97,1% de los casos y no apropiada en el 2,1% de los casos, lo que indica sugiere una alta adherencia a las recomendaciones según la guía IDSA 2016. fluconazol 50 mg y 150 mg LP muestran el mayor porcentaje de inadecuación (42,9%), atribuibles a su empleo en el tratamiento de hongos intrínsecamente residentes, la selección de la formulación y/o dosis incorrecta. De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se concluye que existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo de antifúngico y la adecuación de su elección. (p-valor= 0,000 < 0,05). Se puede que en el HNAGV hay una excelente tasa de selección de los antifúngicos en general con un uso impecable de los antifúngicos de segunda línea (Caspofungina – Anfotericina B), sin embargo, fluconazol es la única fuente de elecciones inapropiadas. Lagos Peña (3) reporta en su estudio una tasa de prescripciones inadecuadas del 8%. Mientras que en el presente estudio fue de 2,1%, que es inferior, pero que también supone una oportunidad para la optimización del empleo de antifúngicos (fluconazol 50mg VO).

4.3.4 Evaluación de la adecuación según dosis y frecuencia de antifúngicos

Tabla 13 Cumplimiento de parámetros posológicos según fármaco

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGINA 50MG	FLUCONAZOL 2MG/ML	FLUCONAZOL 50MG	FLUCONAZOL 150MG	TOTAL	p-valor
DOSIS Y FRECUENCIA	SI	20 (3,2%)	34 (5,5%)	291 (47,2%)	228 (34,8%)	83 (12,7%)	656 (100%)	0,000
	NO	0	0	0	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)	
	No aplica	4 (100%)	0	0	0	0	4 (100%)	
TOTAL		24 (3,6%)	34 (5,1%)	291 (43,7%)	231 (34,7%)	86 (12,9%)	666 (100%)	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS

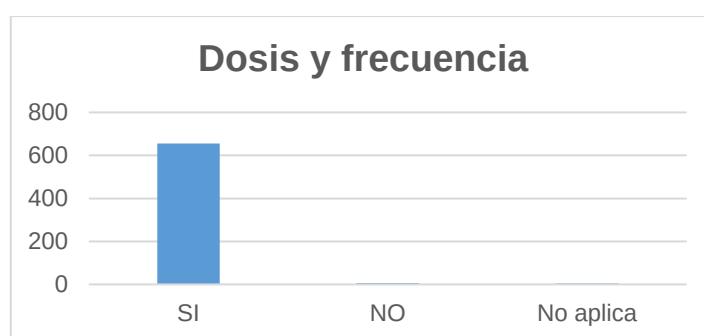


Gráfico 14 Parámetros posológicos según fármaco

En la tabla 13. Se evalúa la adecuación de la dosis y la frecuencia con las que se administran los antifúngicos considerando parámetros fisiológicos como el peso corporal, la funcional renal y la función hepática. El 92,7% de las prescripciones tuvieron una dosificación y frecuencia apropiadas mientras que 6,8% de los casos no fueron apropiadas según la guía IDSA 2016. Esto indica una buena adherencia global a los criterios posológicos. Es destacable que Anfotericina B y Caspofungina muestren un 100% de adecuación, lo que sugiere que los fármacos con un margen terapéutico más estrecho y especializado se prescriben con extremo cuidado. Mientras fluconazol 50mg VO concentra el 50% de las prescripciones inapropiadas en el ajuste de la dosis. De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de antifúngico y la adecuación de su dosis y frecuencia ($p\text{-valor} = 0,000 < 0,05$). Lagos Peña (3). Reporta una tasa de prescripciones inadecuadas (dosis) del 15%. Superior el obtenido en el presente estudio 6,8%, por lo que se concluye que en el HNAGV se gestiona cuidadosamente los parámetros clínicos a la hora de prescribir, pero que existe un punto débil crítico (fluconazol 50mg VO) que supone la principal fuente de error en la dosificación.

4.3.5 Evaluación de la optimización de la vía de administración del antifúngico

Tabla 14 Adecuación en la transición de terapia endovenosa a oral

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGINA 50MG	FLUCONAZOL 2MG/ML	FLUCONAZOL 50MG	FLUCONAZOL 150MG	TOTAL	p-valor
VIA DE ADMINISTRACION	SI	3(5,9%)	13 (25,5%)	35 (68,6%)	0	0	51 (100%)	0,001
	NO	0	2 (100%)	0	0	0	2 (100%)	
	NO APLICA	21(3,4%)	19 (3,1%)	256 (41,8%)	231(37,7%)	86 (14%)	613 (100%)	
TOTAL		24 (100%)	34(5,1%)	291 (43,7%)	231(34,7%)	86 (12,9%)	666 (100%)	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS

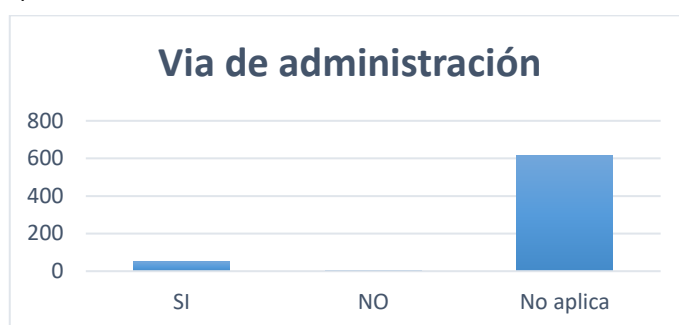


Gráfico 15 Adherencia al principio de desescalamiento terapéutico

En la tabla 14. Se evalúa la adherencia al principio de desescalamiento terapéutico mediante la rotación oportuna de un fármaco por vía endovenosa o una oral cuando es clínicamente posible. El cambio oportuno a antifúngicos orales se dio en el 7,7% de las prescripciones, mientras que no se cambió cuando era posible en el 0,3% de los casos. El 92% eran prescripciones en las que no era posible el desescalamiento terapéutico. De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se concluye que existen una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de antifúngico y la adecuación de la vía de administración. (p valor= 0,001 < 0,05). Los resultados hallados muestran que el desescalamiento se realizada apropiadamente en los casos en los que es posible. Lagos Peña (3) reporta una tasa de prescripciones relacionados con la vía de administración (switch terapia). Inapropiadas del 1%. Superior al obtenido en el presente trabajo 0,3%. Esto se puede atribuir a que este ítem solo aplica a un reducido grupo de las prescripciones, limitando la utilidad del mismo. Por lo que se propone que en futuros estudios se evalúe este componente solo en la subpoblación de pacientes que emplearon antifúngicos endovenosos y que son candidatos a cambio por antifúngicos orales.

4.3.6 Evaluación de la duración del tratamiento antifúngico según guías clínicas

Tabla 15 Adecuación de la duración terapéutica por antifúngico

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGINA 50mg	FLUCONAZOL 2mg/mL	FLUCONAZOL 50mg	FLUCONAZOL 150mg	TOTAL	p-valor
DURACIÓN	SI	20 (3,2%)	34 (5,4%)	279 (44,6%)	212 (33,9%)	80(12,8%)	625 (100%)	0,001
	NO	0	0	5 (16,7%)	19 (63,3%)	6 (20%)	30 (100%)	
	NO APLICA	4 (36,4%)	0	7 (63,6%)	0	0	11 (100%)	
TOTAL		24 (3,6%)	5,1 (100%)	291 (43,7%)	231 (34,7%)	86 (12,9%)	666 (100%)	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS



Gráfico 16 Duración del tratamiento antifúngico

En la tabla 15. Se evalúa la adecuación de la duración del tratamiento antifúngico en relación con estándares basados en la guía clínica IDSA 2016. La duración del tratamiento fue apropiada en el 93,8% de los casos y fue inapropiada en el 4,5% de los casos, destacando Caspofungina y Anfotericina B con un 100% de adecuación. Lo que indica una excelente adherencia general a las recomendaciones sobre la duración del tratamiento antifúngico. Sin embargo, fluconazol 50mg VO es el antifúngico con la mayor tasa de inadecuación (63,3%). De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se puede concluir que existe una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de antifúngico y la adecuación de la duración del tratamiento. (p-valor= 0,001 < 0,05). Estos resultados denotan una excelencia en la gestión de la duración y un manejo preciso de los tiempos de tratamiento. Siendo el fluconazol 50mg VO nuevamente el punto donde se concentran las desviaciones. A diferencia de los antifúngicos de segunda línea cuyo manejo es impecable. Según Lagos Peña (3) reporta duraciones de prescripciones inapropiadas del (1 – 4%). Comparando este resultado mencionado en la literatura con el obtenido en el presente estudio (4,5%) se observa una tendencia similar en el HNAGV.

4.3.7 Evaluación del ajuste terapéutico basado en resultados microbiológicos

Tabla 16 Adecuación del ajuste del antifúngico según la sensibilidad del hongo

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGINA 50mg	FLUCONAZOL 2mg/mL	FLUCONAZOL 50mg	FLUCONAZOL 150mg	TOTAL	p- valor
AJUSTE	SI	3 (3,9%)	13 (16,9%)	35 (45,5%)	20 (26%)	6 (7,8%)	77 (100%)	0,000
	NO	0	2 (40%)	0	3 (60%)	0	5 (100%)	
	NO APLICA	21 (3,6%)	19 (3,3%)	256 (43,8%)	208 (35,6%)	80 (13,7%)	584 (100%)	
TOTAL		24 (3,6%)	34 (5,1%)	291 (43,7%)	231 (34,7%)	86 (12,9%)	666 (100%)	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS

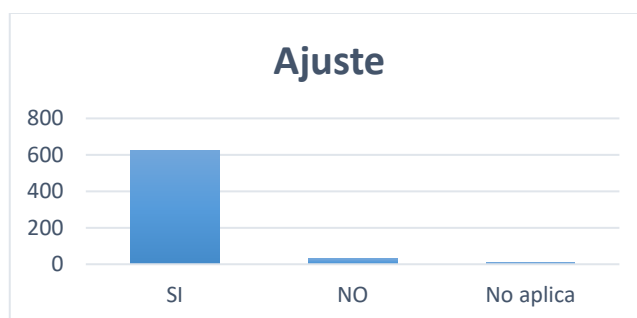


Gráfico 17 Ajuste terapéutico

En la tabla 16. Se evalúa la adecuación del ajuste terapéutico posterior a la obtención de los resultados microbiológicos. La tasa de ajustes apropiados fue de 11,6%, mientras que la tasa de ajustes inapropiados fue de 0,8% del total. Y la tasa de casos en los que no fue posible realizar ajustes fue de 87,4%. La inmensa mayoría de casos en la categoría “No aplica”, sugiere que la mayoría para la mayoría de los tratamientos, no hubo resultados microbiológicos que requirieran un ajuste, o que el tratamiento fue empírico sin posterior confirmación microbiológica. Fluconazol 2mg/mL EV, fue el antifúngico más ajustado cuando el contexto clínico lo permitió. Mientras que fluconazol 50mg VO fue el principal foco de ajustes no realizados, 60%. De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de antifúngico y la realización de ajustes basados en resultados microbiológicos. ($p\text{-valor} = 0,000 < 0,05$). El hecho de que la mayoría de las prescripciones (87,4%) no hayan requerido un ajuste es coherente con el predominio de los enfoques empírico y dirigido en el perfil de uso de antifúngicos en el HNAGV. Pero a su vez, es digno de considerar otros factores tales como retrasos y disponibilidad de los resultados microbiológicos. Lagos Peña (3) reporta una tasa de inadecuación en el ajuste de antifúngicos del 1%, similar al obtenido en el presente estudio 0,8%. Si bien este componente representa una importante oportunidad para mejorar la precisión de los tratamientos, su baja tasa, reduce su impacto.

4.3.8 Evaluación de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes

Tabla 17 Incidencia de interacciones medicamentosas que requieren de ajuste del antifúngico

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGIN A 50mg	FLUCONAZOL 2mg/mL	FLUCONAZOL 50mg	FLUCONAZOL 150mg	TOTAL	p- valor
INTERACCION	SI	1 (10%)	1 (10%)	6 (60%)	2 (20%)	0	10 (100%)	0,001
	NO	19 (2,9%)	32 (5%)	284 (44%)	229 (35,4%)	82 (12,7%)	646 (100%)	
	NO APLICA	4 (40%)	1(10%)	1 (10%)	0	4 (40%)	10 (100%)	
TOTAL		24 (3,6%)	34 (5,1%)	291 (43,7%)	231 (34,7%)	86 (12,9%)	666 (100%)	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS

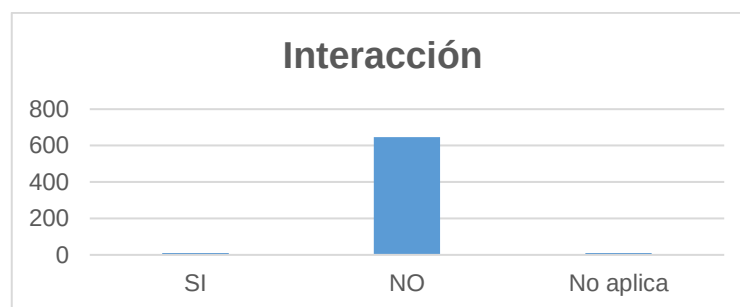


Gráfico 18 Presencia de interacciones medicamentosas con relevancia clínica

En la tabla 17, se evalúa la presencia de interacciones medicamentosas con relevancia clínica que requirieron de ajustes en la terapia antifúngica. Mayoritariamente se encontraron tratamientos en los que no existían interacciones medicamentosas relevantes que requirieran de ajustes 97%. La tasa de interacciones manejadas apropiadamente fue del 1,5% y la tasa de tratamientos en los que la evaluación de interacciones no era aplicable fue del 1,5% (p.ej.: monoterapia, pacientes sin otros medicamentos, o tratamientos paliativos). De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de antifúngico y el manejo de interacciones medicamentosas. Lagos Peña (3). Reporta una tasa de prescripciones inapropiadas debido a interacciones farmacológicas del 2%. Los resultados sugieren que el manejo de interacciones medicamentosas es apropiado cuando estas son identificadas. Sin embargo, la baja frecuencia de interacciones manejadas activamente 1,5% podría indicar tanto un bajo riesgo real de interacciones farmacológicas como una posible sub identificación de las mismas. Además, la distribución de los datos obtenidos reduce la potencia de los resultados estadísticos obtenidos. Por lo que se sugiere que en futuras investigaciones se implemente un estudio específicamente diseñado para evaluar el potencial de interacciones medicamentosas en el uso de antifúngicos, con un tamaño muestral más adecuado.

4.4 PATRONES DE PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS Y RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

Tabla 18 Distribución de esquemas antifúngicos según identificación microbiológica

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGIN A 50MG	FLUCONAZOL 2MG/ML	FLUCONAZO L 50MG	FLUCONAZOL 150MG	Total	Valor - p
Prueba microbiológica	Si	17 (4,3%)	31 (7,8%)	167 (41,9%)	158 (39,6%)	26 (6,5%)	399	0,000
	No	6 (2,3%)	3 (1,1%)	124 (46,6%)	73 (27,4%)	60 (22,6%)	266	
	No aplica	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1	
	TOTAL	24 (3,6%)	34 (5,1%)	291 (43,7%)	231 (34,7%)	86 (12,9%)	666	
Resultado	CANDIDA ALBICANS	3 (1,4%)	10 (4,7%)	109 (51,4%)	82 (38,7%)	8 (3,8%)	212	0,000
	CANDIDA NO ALBICANS O MIXTA	1 (12,5%)	0	0	7 (87,5%)	0 (0,0%)	8	
	CANDIDA GLABRATA	2 (7,7%)	17 (65,4%)	4 (15,4%)	3 (11,5%)	0 (0,0%)	26	
	HIFAS, LEVADURAS Y/O ESTRUCTURAS MICOTICAS	5 (10,6%)	0 (0,0%)	21 (44,7%)	18 (38,3%)	3 (6,4%)	47	
	INF. FÚNGICAS NO CANDIDIÁSICAS	4 (40%)	1 (10%)	3 (30%)	2 (20%)	0 (0,0%)	10	
	NEGATIVO PARA HONGOS	2 (1,9%)	3 (2,9%)	37 (35,9%)	46 (44,7%)	15 (14,6%)	103	
	NO APLICA	7 (2,7%)	3 (1,2%)	117 (45%)	73 (28,1%)	60 (23,1%)	260	
	TOTAL	24 (100%)	34 (100%)	291 (100%)	231 (100%)	86 (100%)	666	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS.

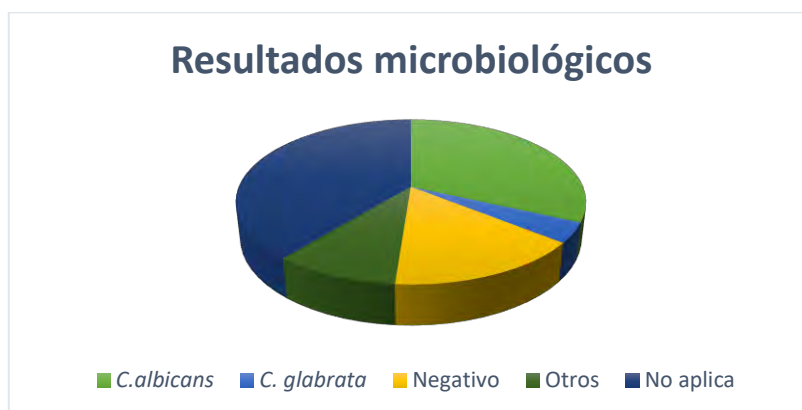


Gráfico 19 Resultados microbiológicos

En la tabla 18. Se describe como la realización y resultados de los estudios microbiológicos influyen en la prescripción de antifúngicos. Es fluconazol 2mg/mL EV. El fármaco más empleado tanto en situaciones en las que hay evidencia microbiológica, como en las que no (41,9% y 46,6%) respectivamente. *C. albicans* fue el agente mayormente aislado (31,8%), los casos negativos representaron el (15,5%), mientras que *C. glabrata* represento el (3,9%). De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se concluye que existe una asociación altamente significativa entre el resultado microbiológico y el antifúngico prescrito ($p < 0,001$). 39% de las prescripciones no tenían resultado microbiológico aplicable que es coherente con terapia empírica o profiláctica. Lagos Peña (3) , reporta en su estudio que *C. albicans* representó (59-67%) y *C. no albicans* el (3,1%). Lona Reyes (13)

reporta en su estudio aislamientos de *C. albicans* (20%), mientras que *C. glabrata* (31,8%). Se puede observar en la literatura que la prevalencia de los hongos es variable, por lo que se puede concluir que la “huella” digital fúngica y la realidad epidemiológica tienden a variar geográficamente, de allí la divergencia entre resultados.

4.4.1 INFLUENCIA DE LA FUENTE MICROBIOLÓGICA EN LA SELECCIÓN DE ANTIFÚNGICOS

Tabla 19 Distribución de antifúngicos prescritos según resultado de la fuente microbiológica

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGINA 50MG	FLUCONAZOL 2MG/ML	FLUCONAZOL 50MG	FLUCONAZOL 150MG	TOTAL	Valor-p
Urocultivo (+)	Si	3 (4,8%)	7 (11,3%)	39 (62,9%)	1 (1,6%)	12 (19,4%)	62	0,000
	No	21 (3,5%)	27 (4,5%)	252 (41,7%)	230 (38,1%)	74 (12,3%)	604	
Hemocultivo (+)	Si	0 (0,0%)	3 (4,3%)	11 (15,9%)	54 (78,3%)	1 (1,4%)	69	0,000
	No	24 (4,0%)	31 (5,2%)	280 (46,9%)	177 (29,6%)	85 (14,2%)	597	
Cultivo de esputo (+)	Si	8 (6,0%)	22 (16,5%)	88 (66,2%)	9 (6,8%)	6 (4,5%)	133	0,000
	No	16 (3,0%)	12 (2,3%)	203 (38,1%)	222 (41,7%)	80 (15,0%)	533	
Aspirado bronquial (+)	Si	2 (2,0%)	1 (1,0%)	12 (11,9%)	86 (85,1%)	0 (0,0%)	101	0,000
	No	22 (3,9%)	33 (5,8%)	279 (49,4%)	145 (25,7%)	86 (15,2%)	565	
Punta de catéter (+)	Si	0 (0,0%)	2 (14,3%)	4 (28,6%)	7 (50,0%)	1 (7,1%)	14	0,291
	No	24 (3,7%)	32 (4,9%)	287 (44,0%)	224 (34,4%)	85 (13,0%)	652	
Punta de sonda Foley (+)	Si	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	2	0,964
	No	24 (3,6%)	34 (5,1%)	290 (43,7%)	230 (34,6%)	86 (13,0%)	664	
Cultivo de secreción de herida (+)	Si	0 (0,0%)	0 (0,0%)	19 (95,0%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	20	0,000
	No	24 (3,7%)	34 (5,3%)	272 (42,1%)	231 (35,8%)	85 (13,2%)	646	
Fluidos (LCR- líquido ascítico)	Si	5 (20,8%)	0 (0,0%)	6 (25,0%)	7 (29,2%)	6 (25,0%)	20	0,000
	No	19 (3,0%)	34 (5,3%)	285 (44,4%)	224 (34,9%)	80 (12,5%)	646	
Otras muestras (+)	Si	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (57,1%)	5 (35,7%)	1 (7,1%)	14	0,697
	No	24 (3,7%)	34 (5,2%)	283 (43,4%)	226 (34,7%)	85 (13,0%)	652	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS.

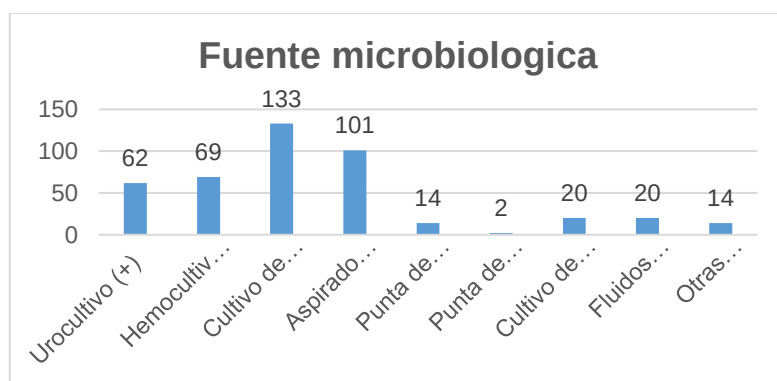


Gráfico 20 Fuentes microbiológicas

En la tabla 19 se evalúa la relación entre el tipo de fuente microbiológica y los patrones de prescripción de antifúngicos. Encontrándose una fuerte asociación estadística en 6 de

9 fuentes. (urocultivo, hemocultivo, cultivo de esputo, aspirado bronquial, cultivo de secreción de herida y fluidos (LCR- líquido ascítico), se puede apreciar que, en cultivos de esputo (+), fluconazol 2mg/mL EV. Es el antifúngico predominante, en hemocultivos (+) fluconazol 50mg es predominante (78,3%), en cultivos de esputo (+) (62,9%), en aspirado bronquial (+), fluconazol 50mg es predominante (85,1%). En secreción de herida (+), fluconazol 2mg/mL EV. Es predominante (95%). Para líquidos estériles (+). Se aprecia un perfil más diverso: Anfotericina B (20%), fluconazol E.V (25%), fluconazol 50mg (29,2%) y fluconazol 150mg LP (25%). En general se puede apreciar una alineación con las guías de práctica clínica en el manejo de urocultivo (+), ya que el fluconazol se concentra en la orina. La guía IDSA 2016 recomienda equinocandinas como primera elección y fluconazol oral o endovenoso como alternativa en pacientes no neutropénicos y clínicamente estables. Se concluye que la localización de la infección influye en la decisión terapéutica 6 de 9 fuentes ($p < 0.001$).

4.4.2 ASOCIACIÓN ENTRE HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE CANDIDIASIS

Tabla 20 Asociación entre resultado microbiológico y diagnóstico de candidiasis

		CANDIDIASIS				Valor-p
		SI		NO		
		f	%	f	%	
Prueba microbiológica	Si	55	13,8%	344	86,2%	0.044
	No	23	8,6%	243	91,4%	
	Total	78	11,7%	587	88,3%	665
Resultado	CANDIDA ALBICANS	37	47,4%	172	29,3%	0,000
	CANDIDA NO ALBICANS O MIXTA	4	26.7%	11	73.3%	
	CANDIDA GLABRATA	6	7,7%	19	3,2%	
	HIFAS, LEVADURAS Y/O ESTRUCTURAS MICOTICAS	4	5,1%	41	7,0%	
	INF. FÚNGICAS NO CANDIDIÁSICAS	0	0,0%	9	100%	
	NEGATIVO PARA HONGOS	6	7,7%	97	16,5%	
	NO APLICA	21	26,9%	239	40,6%	
	Total	78	11.7%	588	88.3%	666

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS.

En la tabla 20 se describe la relación entre la obtención de resultados microbiológicos y el diagnóstico de candidiasis invasiva. Encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($p=0.044$), los pacientes a los que se les realizó una prueba microbiológica tuvieron una mayor tasa de diagnóstico (13,8% vs 8,6%). Se encontró además una fuerte asociación ($p=0.000$) entre el aislamiento de *C. albicans*. Y el diagnóstico de candidiasis (47.4%) que es relativamente menor a lo reportado por Lagos Peña en su estudio (59 – 67%) (3). Pero que a su vez valida su rol como principal patógeno productor de candidiasis. 24% de los aislamientos de *C. glabrata* fueron diagnosticados como CI. Que es un porcentaje inferior al esperado, aunque superior a lo reportado por Lagos Peña (3) (3-10%) Pero que puede atribuirse a factores clínicos tales como la confusión entre colonización e infección, por lo que un aislamiento a partir de cultivos de orina o esputo sin signos clínicos de invasión (síndrome séptico) puede llevar a subestimar su rol patogénico.

4.5 DESCRIPCIÓN DE LOS DESENLACES CLÍNICOS DEL TRATAMIENTO CON ANTIFÚNGICOS SISTEMICOS

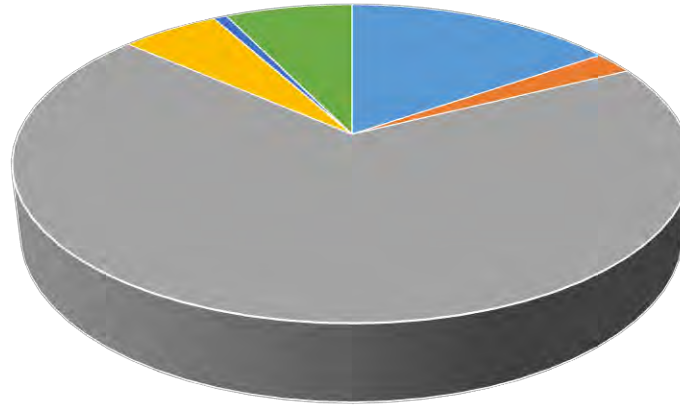
Tabla 21 Desenlaces clínicos por antifúngico

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGINA 50MG	FLUCONAZOL 2MG/ML	FLUCONAZOL 50MG	FLUCONAZOL 150MG	TOTAL	Valor p
Resultado del tratamiento	Alta domiciliaria.	1 (1,0%)	11 (10,8%)	18 (17,6%)	38 (37,3%)	34 33,3% ()	102 (100%)	0,000
	Cambio a otro antifúngico por vía oral	1 (6,7%)	1 (6,7%)	9 (60,0%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	15 (100%)	
	Evolución favorable	19 (4,2%)	20 (4,4%)	216 (47,4%)	165 (36,2%)	39 (8,6%)	456 (100%)	
	Rotación a antifúngico EV.	2 (5,4%)	0	14 (37,8%)	17 (45,9%)	4 (10,8%)	37 (100%)	
	Se derivó a un servicio de mayor cuidado	0	0	2 (40,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	5 (100%)	
	Shock séptico, desahuciado o fallecimiento.	1 (2,1%)	2 (4,2%)	32 (66,7%)	7 (14,6%)	6 (12,5%)	48 (100%)	
TOTAL		24 (3,6%)	34 (5,1%)	291 (43,7%)	231 (34,7%)	86 (12,9%)	666 (100%)	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS

En la tabla 21. Se analizan los resultados clínicos de los pacientes que recibieron tratamiento con antifúngicos. Siendo el mayor porcentaje para “Evolución favorable” (68.5%). La mayor mortalidad corresponde a fluconazol 2mg/ml endovenoso (11%). El antifúngico con mayor índice de alta domiciliaria fue fluconazol 150mg (capsulas duras) que es coherente con su empleo en el tratamiento de infecciones superficiales (39.5%), la menor mortalidad fue para fluconazol 50mg (3 %) que es coherente con su empleo en el manejo de infecciones no graves. De la prueba de chi cuadrado al 95% de confianza se puede concluir que existen diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces de los tratamientos con antifúngicos. (p-valor= 0,000 < 0,05). Lagos Peña (3), señala en su programa de uso racional de antifúngicos que la mortalidad para ambos grupos de su estudio fue de 14 y 12%, mientras que en el presente estudio la mortalidad osciló del 3 al 11%. En general se puede concluir que Caspofungina fue el antifúngico endovenoso con el mejor perfil de seguridad – efectividad.

Resultado del tratamiento



- Alta domiciliaria.
- Cambio a otro antifúngico por vía oral
- Evolución favorable
- Rotación a antifúngico EV.
- Se derivó a un servicio de mayor cuidado
- Shock séptico, desahuciado o fallecimiento.

Gráfico 21 Descenlaces clínicos

4.6 FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS

Tabla 22 Factores clínicos asociados a la prescripción de antifúngicos

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGINA 50MG	FLUCONAZOL 2MG/ML	FLUCONAZOL 50MG	FLUCONAZOL 150MG	Significación asintótica
Paciente crítico	Si	5 (4,0%)	10 (7,9%)	84 (66,7%)	24 (19,0%)	3 (2,4%)	0,000
	No	19 (3,5%)	24 (4,4%)	207 (38,3%)	207 (38,3%)	83 (15,4%)	
Edad	Mayor de 65	4 (1,4%)	14 (5,0%)	106 (38,1%)	125 (45,0%)	29 (10,4%)	0,000
	Menor de 65	20 (5,2%)	20 (5,2%)	185 (47,7%)	106 (27,3%)	57 (14,7%)	
Cirugía gastrointestinal previa.	Si	0 (0,0%)	1 (1,8%)	37 (67,3%)	9 (16,4%)	8 (14,5%)	0,002
	No	24 (3,9%)	33 (5,4%)	253 (41,5%)	222 (36,4%)	78 (12,8%)	
Dispositivos invasivos	Si	16 (4,5%)	18 (5,1%)	190 (53,5%)	98 (27,6%)	33 (9,3%)	0,000
	No	8 (2,6%)	16 (5,2%)	101 (32,6%)	132 (42,6%)	53 (17,1%)	
Respiración mecánica.	Si	2 (1,9%)	9 (8,6%)	71 (67,6%)	20 (19,0%)	3 (2,9%)	0,000
	No	22 (3,9%)	25 (4,5%)	220 (39,2%)	211 (37,6%)	83 (14,8%)	
Estancia hospitalaria previa al tratamiento antifúngico	Si	11 (3,9%)	13 (4,6%)	119 (41,8%)	118 (41,4%)	24 (8,4%)	0,005
	No	13 (3,4%)	21 (5,5%)	171 (45,0%)	113 (29,7%)	62 (16,3%)	
Catéter venoso central.	Si	4 (4,5%)	8 (9,1%)	56 (63,6%)	16 (18,2%)	4 (4,5%)	0,000
	No	20 (3,5%)	26 (4,5%)	235 (40,7%)	215 (37,2%)	82 (14,2%)	
Uso previo de antibioticoterapia de amplio espectro.	Si	10 (3,6%)	16 (5,8%)	107 (38,5%)	118 (42,4%)	27 (9,7%)	0,004
	No	14 (3,6%)	18 (4,6%)	184 (47,4%)	113 (29,1%)	59 (15,2%)	
Colonización previa por <i>Cándida</i> spp.	Si	1 (5,0%)	2 (10,0%)	8 (40,0%)	9 (45,0%)	0 (0,0%)	0,387
	No	23 (3,6%)	32 (5,0%)	283 (44,4%)	222 (34,8%)	78 (12,2%)	
Enfermedad Renal.	Si	10 (6,6%)	9 (5,9%)	83 (54,6%)	35 (23,0%)	15 (9,9%)	0,001
	No	14 (2,7%)	25 (4,9%)	208 (40,5%)	196 (38,1%)	71 (13,8%)	
Quimioterapia	Si	2 (2,3%)	8 (9,1%)	55 (62,5%)	14 (15,9%)	9 (10,2%)	0,000
	No	22 (3,8%)	26 (4,5%)	236 (40,8%)	217 (37,5%)	77 (13,3%)	
Corticoides e inmunosupresores.	Si	4 (2,5%)	6 (3,7%)	78 (48,1%)	53 (32,7%)	21 (13,0%)	0,592
	No	20 (4,0%)	28 (5,6%)	213 (42,3%)	178 (35,3%)	65 (12,9%)	
Uso de antagonistas H2	Si	6 (2,7%)	18 (8,2%)	88 (40,0%)	81 (36,8%)	27 (12,3%)	0,079
	No	18 (4,0%)	16 (3,6%)	203 (45,5%)	150 (33,6%)	59 (13,2%)	
Neutropenia	Si	3 (3,2%)	5 (5,3%)	54 (56,8%)	23 (24,2%)	10 (10,5%)	0,077
	No	21 (3,7%)	29 (5,1%)	237 (41,5%)	208 (36,4%)	76 (13,3%)	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS

En la tabla 22. Se muestra un análisis bivariado de características clínicas asociadas a los diferentes antifúngicos, en el caso del **fluconazol EV 2mg/mL**, se determinó una fuerte asociación con las características clínicas de Paciente crítico, Cirugía GI previa, Dispositivos invasivos, ventilación Mecánica, catéter venoso central, enfermedad renal y quimioterapia. Siendo el perfil de los pacientes que lo emplean: Pacientes graves,

inestables, que requieren una biodisponibilidad rápida y segura (Es el tratamiento de elección en situaciones complejas). Para **fluconazol 50mg (Oral)**, se determinó una fuerte asociación en pacientes no críticos, Edad > 65 años, ausencia de dispositivos invasivos, Catéter venoso central y respiración mecánica, Uso previo de antibióticos de amplio espectro (profilaxis) y en la ausencia de enfermedad renal. Mientras que el perfil de los pacientes que lo emplearon fue: Individuos estables, vía gastrointestinal inalterada en general en el tratamiento de infecciones menos graves. El **fluconazol 150mg** (cápsulas de liberación prolongada) tuvo una prescripción baja (2-17%), no se encontró asociación significativa con ninguna característica clínica, aunque su mayor empleo se dio en pacientes < 65 años (14,7%) y sin dispositivos invasivos (17,1%). **Anfotericina B** y **Caspofungina** tuvieron las prescripciones más bajas (< 10%), Anfotericina B tuvo una fuerte asociación en pacientes < 65 años y con dispositivos invasivos. Caspofungina tuvo una fuerte asociación en pacientes críticos (7.8%), > 65 años (5.0%), con respiración mecánica (8.6%) y catéteres venosos central (9.1%). En la literatura Lona Reyes (13) reporta que los factores clínicos más implicados fueron; ventilación mecánica, antibióticos sistémicos, nutrición parenteral y catéter venoso central. Sánchez Güete (14) reporta una alta frecuencia de enfermedades de base: patología hematológica/oncológica (24.8%) e infección por VIH (8.3%). Los resultados obtenidos coinciden con la literatura, sin embargo, la variabilidad epidemiológica de nuevo puede atribuirse a factores geográficos.

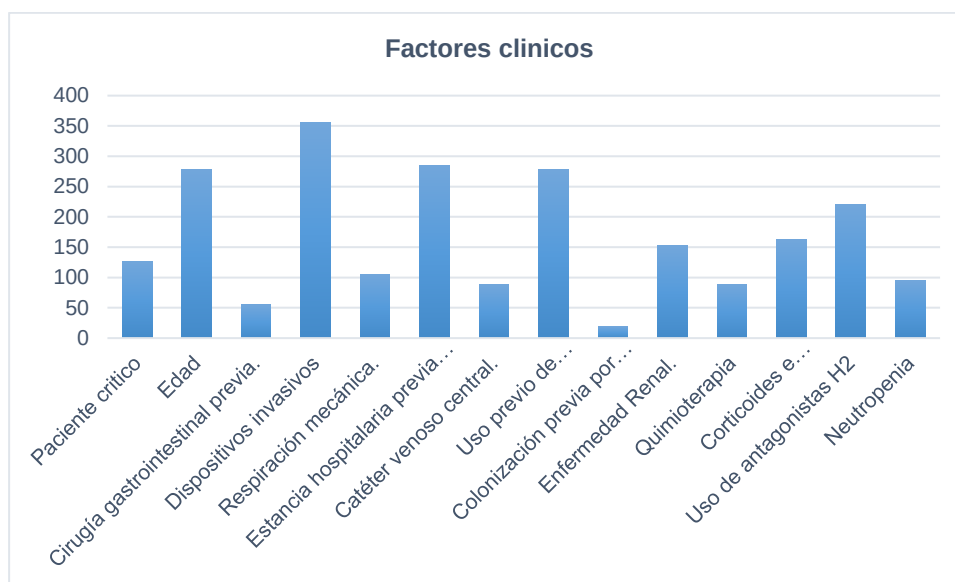


Gráfico 22 Factores clínicos asociados a la prescripción de antifúngicos

4.6.1 FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE CANDIDIASIS INVASIVA

Tabla 23 Factores clínicos asociados al desarrollo de candidiasis invasiva en el HNAGV del 2017 al 2019

Características clínicas		Candidiasis				p- valor
		SI		NO		
		f	%	f	%	
Paciente critico	Si	14	11,1%	112	88,9%	0,816
	No	64	11,9%	476	88,1%	
Edad	Mayor de 65	32	11,5%	246	88,5%	0,891
	Menor de 65	46	11,9%	342	88,1%	
Cirugía gastrointestinal previa.	Si	3	5,5%	52	94,5%	0,131
	No	75	12,3%	535	87,7%	
Dispositivos invasivos	Si	45	12,7%	310	87,3%	0,417
	No	33	10,6%	277	89,4%	
Respiración mecánica.	Si	11	10,5%	94	89,5%	0,668
	No	67	11,9%	494	88,1%	
Estancia hospitalaria previa al tratamiento antifúngico	Si	31	10,9%	254	89,1%	0,554
	No	47	12,4%	333	87,6%	
Catéter venoso central.	Si	10	11,4%	78	88,6%	0,913
	No	68	11,8%	510	88,2%	
Uso previo de antibioticoterapia de amplio espectro.	Si	33	11,9%	245	88,1%	0,914
	No	45	11,6%	343	88,4%	
Enfermedad Renal.	Si	17	11,2%	135	88,8%	0,818
	No	61	11,9%	453	88,1%	
Quimioterapia	Si	10	11,4%	78	88,6%	0,913
	No	68	11,8%	510	88,2%	
Corticoides e inmunosupresores.	Si	24	14,8%	138	85,2%	0,158
	No	54	10,7%	450	89,3%	
Uso de antagonistas H2	Si	26	11,8%	194	88,2%	0,952
	No	52	11,7%	394	88,3%	
Neutropenia	Si	16	16,8%	79	83,2%	0,093
	No	62	10,9%	509	89,1%	

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS

En la tabla 23. Se analiza la asociación entre las características clínicas y el desarrollo de candidiasis invasiva, concluyendo en que ninguna característica clínica mostró alguna asociación estadísticamente significativa con la aparición de candidiasis invasiva. Lo que podría sugerir una efectiva gestión del riesgo mediante prácticas clínicas preventivas. A pesar de que muchas de estas características clínicas son conocidos factores de riesgo señalados en la literatura (2). El empleo de terapia antifúngica profiláctica podría haber influido de manera atenuante en el desarrollo de estas infecciones y por ende explicar la baja incidencia y la falta de asociación con factores tradicionales.

4.7 COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIFÚNGICOS

Tabla 24 Patrones de prescripción antifúngica según comorbilidades (n ≥ 20)

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGINA 50MG	FLUCONAZOL 2MG/ML	FLUCONAZOL 50MG	FLUCONAZOL 150MG	P-valor
Enfermedades Onco- hematológicas.	Si	3 (1,9%)	9 (5,8%)	95 (61,7%)	31 (20,1%)	16 (10,4%)	0,000
	No	21 (4,1%)	25 (4,9%)	196 (38,3%)	200 (39,1%)	70 (13,7%)	
Malnutrición.	Si	4 (2,6%)	11 (7,1%)	98 (63,2%)	36 (23,2%)	6 (3,9%)	0,000
	No	20 (3,9%)	23 (4,5%)	193 (37,8%)	195 (38,2%)	80 (15,7%)	
Enfermedad hepática avanzada.	Si	3 (13,0%)	0	6 (26,1%)	13 (56,5%)	1 (4,3%)	0,009
	No	21 (3,3%)	34 (5,3%)	285 (44,3%)	218 (33,9%)	85 (13,2%)	
HTA	Si	1 (0,6%)	8 (4,8%)	71 (42,5%)	67 (40,1%)	20 (12,0%)	0,101
	No	23 (4,6%)	26 (5,2%)	220 (44,1%)	164 (32,9%)	66 (13,2%)	
Enfermedad CV	Si	4 (5,3%)	3 (4,0%)	38 (50,7%)	28 (37,3%)	2 (2,7%)	0,062
	No	20 (3,4%)	31 (5,3%)	251 (42,6%)	203 (34,5%)	84 (14,3%)	
Shock séptico foco respiratorio	Si	4 (3,7%)	9 (8,3%)	58 (53,7%)	34 (31,5%)	3 (2,8%)	0,003
	No	20 (3,6%)	25 (4,5%)	233 (41,8%)	197 (35,3%)	83 (14,9%)	
Shock séptico foco abdominal	Si	1 (2,1%)	0 (0,0%)	39 (83,0%)	7 (14,9%)	0 (0,0%)	0,000
	No	23 (3,7%)	34 (5,5%)	252 (40,7%)	224 (36,2%)	86 (13,9%)	

Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS.

La tabla 24 muestra asociaciones estadísticas entre comorbilidades específicas y patrones de prescripción antifúngica ($p\text{-valor}=0,000 < 0,05$). Siendo fluconazol 2mg/mL EV. El más predominante en las comorbilidades críticas: Enfermedades Onco – hematológicas (61,7%), malnutrición (63,2%), shock séptico foco respiratorio (53,7%) y shock séptico foco abdominal (83%), lo que demuestra una tendencia al empleo de la vía intravenosa en condiciones de inmunosupresión, inestabilidad hemodinámica y alto riesgo de mala absorción. Mientras que la vía oral (fluconazol 50mg y 150 mg LP) es predominante en pacientes con comorbilidades CV y en HTA, debido a la seguridad que supone el ajuste de la dosis con estas formas farmacéuticas. En la literatura se menciona a las enfermedades oncohematológicas como un conocido factor de riesgo para candidiasis invasiva (2). Sea tanto por el mecanismo fisiopatológico propio de ese grupo de enfermedades, así como por la quimioterapia empleada en el tratamiento de las mismas (mucositis).

Tabla 25 Patrones de prescripción antifúngica según comorbilidades (n < 20)

		ANFOTERICINA B.	CASPOFUNGINA 50MG	FLUCONAZOL 2MG/ML	FLUCONAZOL 50MG	FLUCONAZOL 150MG	P-valor
Leucemia mieloide aguda	Si	1 (5,3%)	2 (10,5%)	12 (63,2%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	0,000
	No	23 (3,6%)	32 (4,9%)	279 (43,1%)	229 (35,4%)	84 (13,0%)	
Síndromes mielodisplásicos	Si	0	2 (10,5%)	11 (57,9%)	5 (26,3%)	1 (5,3%)	0,000
	No	24(3,7%)	32 (4,9%)	280 (43,3%)	226 (34,9%)	85 (13,1%)	
Cirrosis hepática.	Si	3 (20,0%)	0	5 (33,3%)	6 (40,0%)	1 (6,7%)	0,010
	No	21 (3,2%)	34 (5,2%)	286 (43,9%)	225 (34,6%)	85 (13,1%)	
Shock séptico foco urinario	Si	0 (0,0%)	1 (5,3%)	9 (47,4%)	8 (42,1%)	1 (5,3%)	0,743
	No	24 (3,7%)	33 (5,1%)	282 (43,6%)	223 (34,5%)	85 (13,1%)	

Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS.

En la tabla 25 se muestra patrones de prescripción en comorbilidades con tamaño muestra insuficiente ($n < 20$) para análisis estadístico inferencial, conservándose solo para fines descriptivos. En las patologías hematológicas se observa una priorización de fluconazol 2mg/mL EV. La ausencia de prescripciones de Caspofungina en cirrosis hepática, es coherente con su contraindicación en insuficiencia hepática severa (Child-Pugh) (2)

4.7.1 COMORBILIDADES ASOCIADAS AL DIAGNÓSTICO DE CANDIDIASIS INVASIVA

Tabla 26 Comorbilidades asociadas al desarrollo de candidiasis

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		Candidiasis				p- valor
		si		no		
		f	%	f	%	
Enfermedades Onco-hematológicas.	Si	20	13,0%	134	87,0%	0,575
	No	58	11,3%	454	88,7%	
Diabetes mellitus.	Si	17	11,3%	134	88,7%	0,844
	No	61	11,8%	454	88,2%	
Malnutrición.	Si	20	12,9%	135	87,1%	0,277
	No	58	11,4%	453	88,6%	
Leucemia mieloide aguda.	Si	3	15,8%	16	84,2%	0,575
	No	75	11,6%	572	88,4%	
Síndromes mielodisplásicos.	Si	2	10,5%	17	89,5%	0,870
	No	76	11,7%	571	88,3%	
Infección por VIH-sida sin tratamiento.	Si	5	18,5%	22	81,5%	0,261
	No	73	11,4%	566	88,6%	
Enfermedad granulomatosa crónica.	Si	1	33,3%	2	66,7%	0,243
	No	77	11,6%	586	88,4%	
Cirrosis hepática.	Si	3	20,0%	12	80,0%	0,313
	No	75	11,5%	576	88,5%	
Enfermedad hepática avanzada.	Si	6	26,1%	17	73,9%	0,029
	No	72	11,2%	571	88,8%	
HTA	Si	19	11,4%	148	88,6%	0,877
	No	59	11,8%	440	88,2%	
Enfermedad CV	Si	7	9,3%	68	90,7%	0,475
	No	71	12,1%	518	87,9%	
Shock séptico foco respiratorio	Si	14	13,0%	94	87,0%	0,659
	No	64	11,5%	494	88,5%	
Shock séptico foco abdominal	Si	1	2,1%	46	97,9%	0,034
	No	77	12,4%	542	87,6%	
Shock séptico foco cutáneo	Si	4	44,4%	5	55,6%	0,002
	No	74	11,3%	583	88,7%	
Shock séptico sin foco	Si	5	35,7%	9	64,3%	0,005
	No	73	11,2%	579	88,8%	
Shock séptico foco urinario	Si	3	15,8%	16	84,2%	0,315
	No	75	11,6%	572	88,4%	
ITU por Candida spp.	Si	1	33,3%	2	66,7%	0,243
	No	77	11,6%	586	88,4%	

Elaboración propia en base a datos obtenidos de IBM SPSS.

En la tabla 26. Se analiza la asociación entre comorbilidades y el desarrollo de candidiasis invasiva, Siendo las comorbilidades con mayor incidencia de esta enfermedad: Shock séptico foco cutáneo (44,4%) (p-valor= 0.002), Shock séptico sin

foco (35,7%) (p-valor= 0.005) y la Enf. hepática avanzada (26,1%) (p-valor= 0.029). Dichas comorbilidades se describen en la literatura como un grupo de conocidos factores de riesgo para candidiasis. (2). Debido a factores fisiopatológicos (Deterioro inmunológico, alteración de la barrera intestinal, inmunoparálisis asociada a sepsis grave y el uso empírico de antibióticos de amplio espectro en estos pacientes). Si bien el resto de comorbilidades se consideran también como factores de riesgo. La no asociación detectada en este estudio puede atribuirse a diversos factores: (Bajos recuentos “n<15”, profilaxis antifúngica, sesgos de detección y limitaciones metodológicas). Lagos Peña (3) en su trabajo reporta a la HTA (50%), shock séptico foco abdominal (31%) y al shock séptico sin foco identificado (28%) como las comorbilidades con mayor incidencia en pacientes con sospecha de diagnóstico de IFI's, que es comparable con los resultados obtenidos. Se concluye que en futuras investigaciones se mida además el efecto de otras variables (intervención clínica, controlar sesgos de indicación y separar en estratos para evaluar el índice de gravedad de las comorbilidades. P.ej.: Estrato 1: 0-1 comorbilidades, Estrato 2: 2-3 comorbilidades, etc.)

4.8 PATRONES DE CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS EN ÁREAS DE HOSPITALIZACIÓN

Tabla 27 Consumo Mensual de Anfotericina B (50mg) en el Área de Hospitalización (HNAGV, 2017)

	VIALES	DDD OMS	mg	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
Anfotericina B 50mg	3	0.035	150	289	100	1	31	ENERO	4.3	0.05
	4	0.035	200	289	100	1	28	FEBRERO	5.7	0.07
	11	0.035	550	289	99.65	0.9965	31	MARZO	15.7	0.18
	0	0.035	0	289	99.3	0.993	30	ABRIL	0.0	0.00
	1	0.035	50	289	98.6	0.986	31	MAYO	1.4	0.02
	14	0.035	700	289	99.3	0.993	30	JUNIO	20.0	0.23
	0	0.035	0	289	99.65	0.9965	31	JULIO	0.0	0.00
	0	0.035	0	289	100	1	31	AGOSTO	0.0	0.00
	6	0.035	300	289	98.6	0.986	30	SEPTIEMBRE	8.6	0.10
	2	0.035	100	289	98.6	0.986	31	OCTUBRE	2.9	0.03
	9	0.035	450	289	100	1	30	NOVIEMBRE	12.9	0.15
	1	0.035	50	289	99.65	0.9965	31	DICIEMBRE	1.4	0.02

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 27. Se puede apreciar que para el año 2017 el consumo de Anfotericina B, fue más elevado en el mes de junio, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0.23). Lo que se puede interpretar como un bajo consumo según la escala de consumo relativo. Es decir. Este medicamento tuvo de un consumo bajo a muy bajo. Lo que puede indicar que el medicamento tiene un uso muy restringido y/o su utilización es muy eficiente. Esto se puede atribuir a que este medicamento se usa en casos muy específicos o poco frecuentes. Lo que es coherente con el petitorio farmacológico de EsSalud que indica a este medicamento como de uso restringido. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (0,108 y 0,269) que es comparable con los resultados obtenidos en el estudio.

Tabla 28 Consumo Mensual de Anfotericina B (50mg) en el Área de Hospitalización (HNAGV, 2018)

Anfotericina B 50mg	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
	4	35	200	0.2	289	99.65	0.9965	31	ENERO	5.7	0.06
	56	35	2800	2.8	289	99.3	0.993	28	FEBRERO	80.0	1.00
	59	35	2950	2.95	289	99.65	0.9965	31	MARZO	84.3	0.94
	0	35	0	0	289	98.95	0.9895	30	ABRIL	0.0	0.00
	0	35	0	0	289	100	1	31	MAYO	0.0	0.00
	11	35	550	0.55	289	100	1	30	JUNIO	15.7	0.18
	12	35	600	0.6	289	98.6	0.986	31	JULIO	17.1	0.19
	13	35	650	0.65	289	99.65	0.9965	31	AGOSTO	18.6	0.21
	2	35	100	0.1	289	98.6	0.986	30	SEPTIEMBRE	2.9	0.03
	11	35	550	0.55	289	100	1	31	OCTUBRE	15.7	0.18
	25	35	1250	1.25	289	100	1	30	NOVIEMBRE	35.7	0.41
	1	35	50	0.05	289	99.3	0.993	31	DICIEMBRE	1.4	0.02

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 28. Se puede apreciar que para el año 2018 el consumo de Anfotericina B, fue más elevado en el mes de febrero, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 1.0. Lo que se puede interpretar como un consumo moderado según la escala de consumo relativo. Lo que puede indicar una tendencia estacional. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (0,108 y 0,269) que fue a inferior a lo obtenido en los meses de mayor consumo en 2018, pero comparable con los resultados obtenidos en el resto de ese año.

Tabla 29 Consumo Mensual de Anfotericina B (50mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2019)

Anfotericina B 50mg	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
	7	35	350	0.35	289	98.95	0.990	31	ENERO	10	0.11
	28	35	1400	1.4	289	100	1.000	28	FEBRERO	40	0.49
	0	35	0	0	289	100	1.000	31	MARZO	0	0.00
	14	35	700	0.7	289	98.95	0.990	30	ABRIL	20	0.23
	26	35	1300	1.3	289	99.3	0.993	31	MAYO	37.1	0.42
	30	35	1500	1.5	289	99.3	0.993	30	JUNIO	42.9	0.50
	14	35	700	0.7	289	100	1.000	31	JULIO	20.0	0.22
	14	35	700	0.7	289	99.65	0.997	31	AGOSTO	20.0	0.22
	12	35	600	0.6	289	99.65	0.997	30	SEPTIEMBRE	17.1	0.20
	17	35	850	0.85	289	100	1.000	31	OCTUBRE	24.3	0.27
	26	35	1300	1.3	289	100	1.000	30	NOVIEMBRE	37.1	0.43
	24	35	1200	1.2	289	100	1.000	31	DICIEMBRE	34.3	0.38

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 29. Se puede apreciar que para el año 2019 el consumo de Anfotericina B, fue más elevado en el mes de junio, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0.50. Lo que se puede interpretar como un consumo bajo según la escala de consumo relativo. Lo que puede indicar que el medicamento tiene un uso muy restringido y/o su utilización es muy eficiente. Esto se puede atribuir a que este medicamento se usa en casos muy específicos o poco frecuentes. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (0,108 y 0,269) que es comparable con los resultados obtenidos en el estudio.

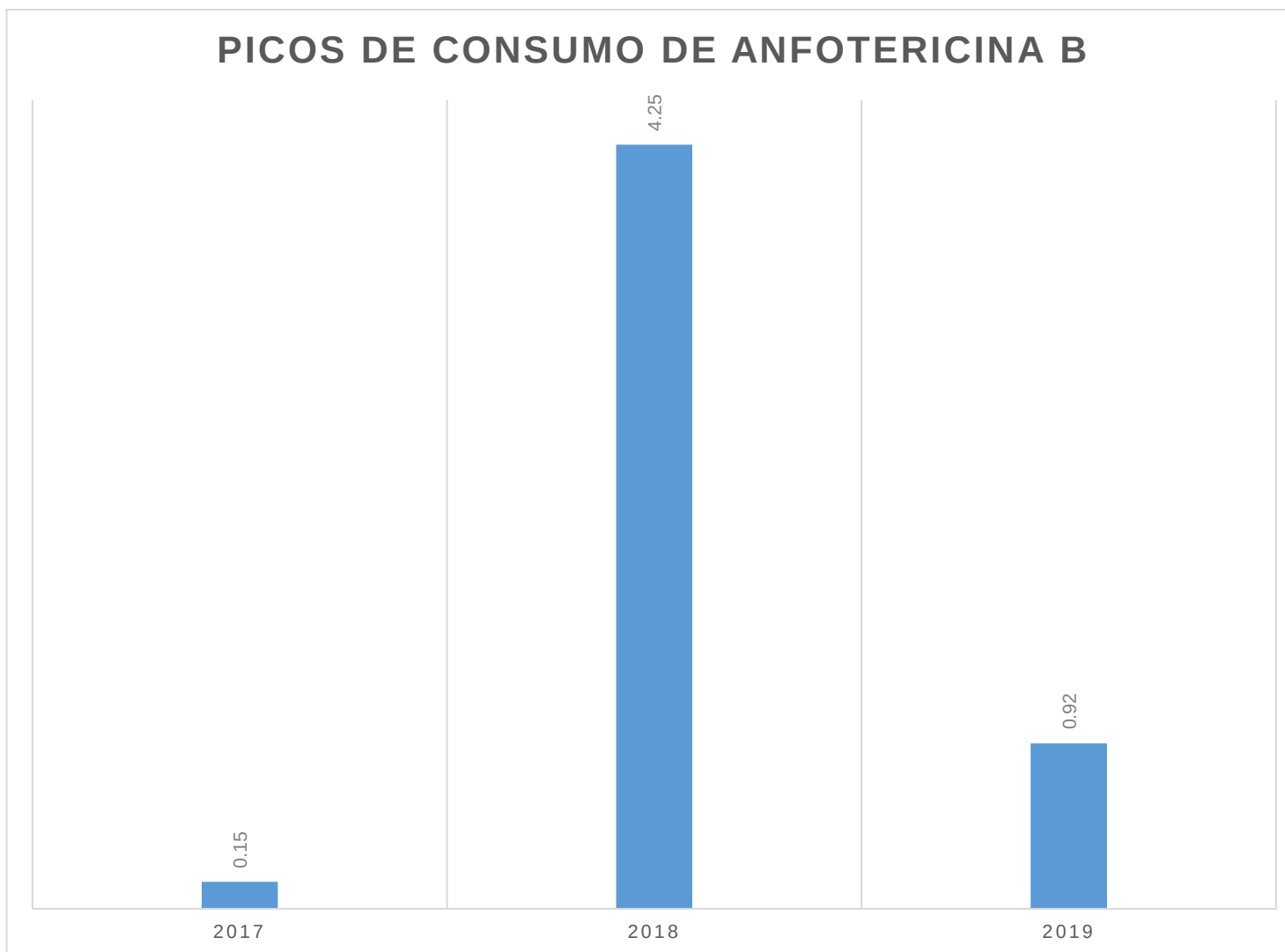


Gráfico 23 DDD/100 Anfotericina B

Tabla 30 Consumo mensual de Caspofungina (50mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2017)

Caspofungina 50mg	VIALES	DDD OMS	mg	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
	12	50	600	289	100	1	31	ENERO	12.0	0.13
	11	50	550	289	100	1	28	FEBRERO	11.0	0.14
	11	50	550	289	99.65	0.9965	31	MARZO	11.0	0.12
	8	50	400	289	99.3	0.993	30	ABRIL	8.0	0.09
	29	50	1450	289	98.6	0.986	31	MAYO	29.0	0.33
	22	50	1100	289	99.3	0.993	30	JUNIO	22.0	0.26
	23	50	1150	289	99.65	0.9965	31	JULIO	23.0	0.26
	4	50	200	289	100	1	31	AGOSTO	4.0	0.04
	22	50	1100	289	98.6	0.986	30	SEPTIEMBRE	22.0	0.26
	6	50	300	289	98.6	0.986	31	OCTUBRE	6.0	0.07
	28	50	1400	289	100	1	30	NOVIEMBRE	28.0	0.32
	18	50	900	289	99.65	0.9965	31	DICIEMBRE	18.0	0.20

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 30. Se puede apreciar que para el año 2017 el consumo de Caspofungina 50mg, fue más elevado en el mes de mayo, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0.33. Lo que se puede interpretar como un bajo consumo según la escala de consumo relativo. Lo que puede indicar que el medicamento tiene un uso muy restringido y/o su utilización es muy eficiente. Esto se puede atribuir a que este medicamento se usa en casos muy específicos o poco frecuentes. Lo que es coherente con el petitorio farmacológico de EsSalud que indica a este medicamento como de uso restringido. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (0,098 y 0,031) que es comparable con los resultados obtenidos en el estudio.

Tabla 31 Consumo mensual de Caspofungina (50mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2018)

	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
Caspofungina 50mg	12	50	600	0.6	289	99.65	0.9965	31	ENERO	12.0	0.13
	2	50	100	0.1	289	99.3	0.993	28	FEBRERO	2.0	0.02
	5	50	250	0.25	289	99.65	0.9965	31	MARZO	5.0	0.06
	8	50	400	0.4	289	98.95	0.9895	30	ABRIL	8.0	0.09
	25	50	1250	1.25	289	100	1	31	MAYO	25.0	0.28
	16	50	800	0.8	289	100	1	30	JUNIO	16.0	0.18
	0	50	0	0	289	98.6	0.986	31	JULIO	0.0	0.00
	0	50	0	0	289	99.65	0.9965	31	AGOSTO	0.0	0.00
	21	50	1050	1.05	289	98.6	0.986	30	SEPTIEMBRE	21.0	0.25
	0	50	0	0	289	100	1	31	OCTUBRE	0.0	0.00
	20	50	1000	1	289	100	1	30	NOVIEMBRE	20.0	0.23
	12	50	600	0.6	289	99.3	0.993	31	DICIEMBRE	12.0	0.13

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 31. Se puede apreciar que para el año 2018 el consumo de Caspofungina 50mg, fue más elevado en el mes de mayo, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0.28. Lo que se puede interpretar como un bajo consumo según la escala de consumo relativo. Lo que puede indicar que el medicamento tiene un uso altamente selectivo y racional. Esto se puede atribuir a que este medicamento se usa en casos muy específicos o poco frecuentes. Lo que es coherente con el petitorio farmacológico de EsSalud que indica a este medicamento como de uso restringido. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (0,098 y 0,031) que es comparable con los resultados obtenidos en el estudio.

Tabla 32 Consumo mensual de Caspofungina (50mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2019)

Caspofungina 50mg	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
	10	50	500	0.5	289	98.95	0.990	31	ENERO	10	0.11
	29	50	1450	1.45	289	100	1.000	28	FEBRERO	29	0.36
	6	50	300	0.3	289	100	1.000	31	MARZO	6	0.07
	0	50	0	0	289	98.95	0.990	30	ABRIL	0	0.00
	11	50	550	0.55	289	99.3	0.993	31	MAYO	11	0.12
	4	50	200	0.2	289	99.3	0.993	30	JUNIO	4	0.05
	0	50	0	0	289	100	1.000	31	JULIO	0	0.00
	28	50	1400	1.4	289	99.65	0.997	31	AGOSTO	28	0.31
	1	50	50	0.05	289	99.65	0.997	30	SEPTIEMBRE	1	0.01
	3	50	150	0.15	289	100	1.000	31	OCTUBRE	3	0.03
	28	50	1400	1.4	289	100	1.000	30	NOVIEMBRE	28	0.32
	0	50	0	0	289	100	1.000	31	DICIEMBRE	0	0.00

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 32. Se puede apreciar que para el año 2019 el consumo de Caspofungina 50mg, fue más elevado en el mes de febrero, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0.36. Lo que se puede interpretar como un bajo consumo según la escala de consumo relativo. Lo que puede coincide con su perfil de uso restringido. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (0,098 y 0,031) que es comparable con los resultados obtenidos en el estudio. Sin embargo, 2019 fue el año en el que se registró un menor consumo.

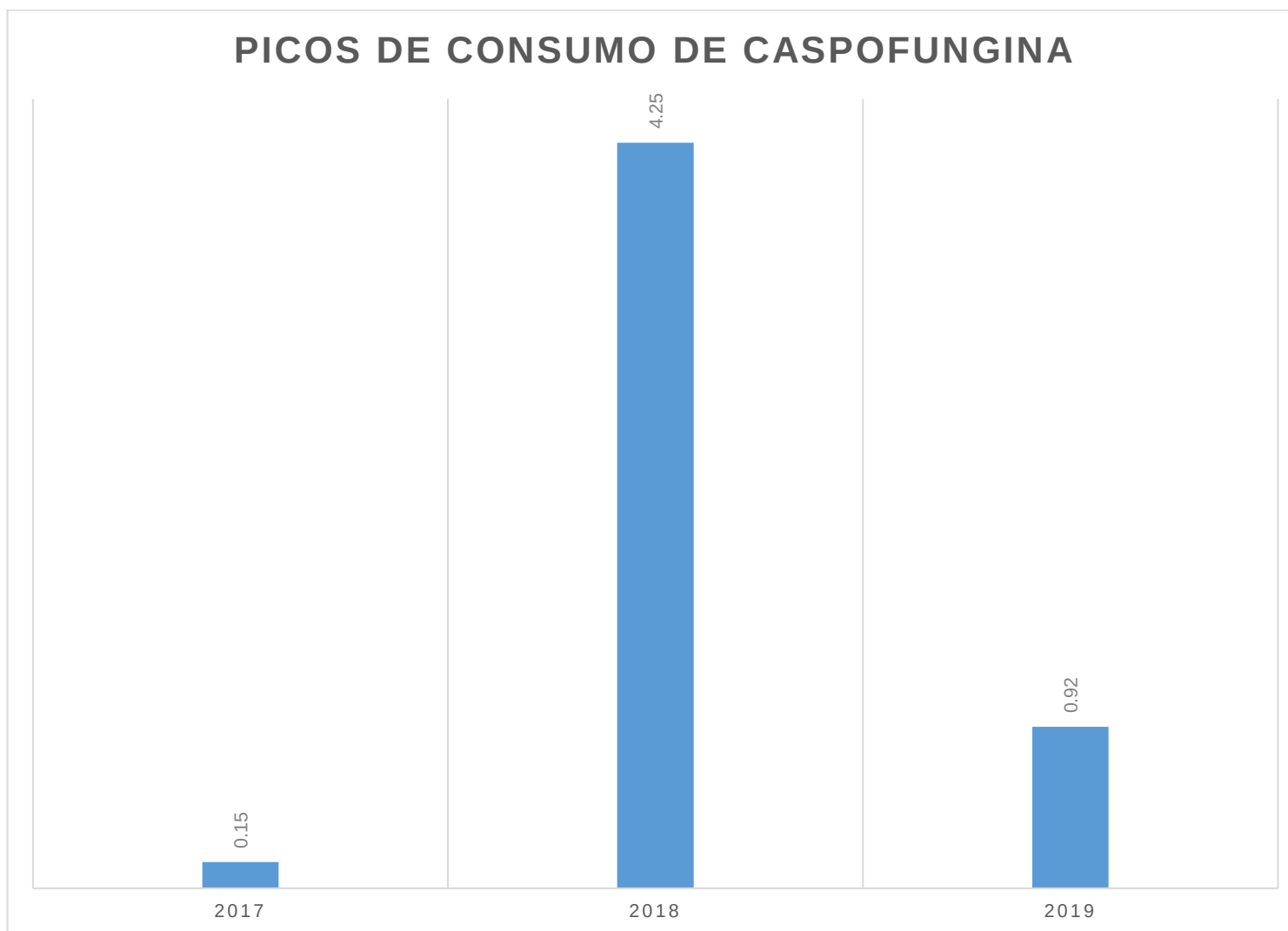


Gráfico 24 DDD/100 Caspofungina

Tabla 33 Consumo mensual de Fluconazol (2mg/mL) en el área de hospitalización (HNAGV, 2017)

Fluconazol 2mg/mL	VIALES	DDD OMS	mg	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
	59	200	5900	289	100	1	31	ENERO	29.5	0.33
	57	200	5700	289	100	1	28	FEBRERO	28.5	0.35
	113	200	11300	289	99.65	0.9965	31	MARZO	56.5	0.63
	64	200	6400	289	99.3	0.993	30	ABRIL	32.0	0.37
	97	200	9700	289	98.6	0.986	31	MAYO	48.5	0.55
	87	200	8700	289	99.3	0.993	30	JUNIO	43.5	0.51
	87	200	8700	289	99.65	0.9965	31	JULIO	43.5	0.49
	116	200	11600	289	100	1	31	AGOSTO	58.0	0.65
	140	200	14000	289	98.6	0.986	30	SEPTIEMBRE	70.0	0.82
	163	200	16300	289	98.6	0.986	31	OCTUBRE	81.5	0.92
	113	200	11300	289	100	1	30	NOVIEMBRE	56.5	0.65
	106	200	10600	289	99.65	0.9965	31	DICIEMBRE	53.0	0.59

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 33. Se puede apreciar que para el año 2017 el consumo de Fluconazol 2mg/mL (parenteral), fue más elevado en el mes de octubre, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0.92. Lo que denota un uso extensivo con tendencia creciente. se puede interpretar como un bajo consumo según la escala de consumo relativo a pesar de su uso más liberal acorde a su perfil de seguridad y costo. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (1,246 y 0,555) que es superior en su fase no intervencionista a lo obtenido, pero comparable con su resultado en la etapa intervencionista.

Tabla 34 Consumo mensual de Fluconazol (2mg/mL) en el área de hospitalización (HNAGV, 2018)

	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
Fluconazol 2mg/mL	119	200	5950	5.95	289	99.65	0.9965	31	ENERO	29.8	0.33
	80	200	4000	4	289	99.3	0.993	28	FEBRERO	20.0	0.25
	96	200	4800	4.8	289	99.65	0.9965	31	MARZO	24.0	0.27
	139	200	6950	6.95	289	98.95	0.9895	30	ABRIL	34.8	0.41
	125	200	6250	6.25	289	100	1	31	MAYO	31.3	0.35
	124	200	6200	6.2	289	100	1	30	JUNIO	31.0	0.36
	96	200	4800	4.8	289	98.6	0.986	31	JULIO	24.0	0.27
	94	200	4700	4.7	289	99.65	0.9965	31	AGOSTO	23.5	0.26
	94	200	4700	4.7	289	98.6	0.986	30	SEPTIEMBRE	23.5	0.27
	182	200	9100	9.1	289	100	1	31	OCTUBRE	45.5	0.51
	72	200	3600	3.6	289	100	1	30	NOVIEMBRE	18.0	0.21
	80	200	4000	4	289	99.3	0.993	31	DICIEMBRE	20.0	0.22

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 34. Se puede apreciar que para el año 2018 el consumo de Fluconazol 2mg/mL (parenteral), fue más elevado en el mes de octubre, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0.51. Lo que se puede interpretar como un bajo consumo según la escala de consumo relativo y que es característico de antifúngicos de primera línea. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (1,246 y 0,555) que es superior en su fase no intervencionista a lo obtenido, pero comparable con su resultado en la etapa intervencionista. Nótese que existe un pico en el mes de octubre que puede estar asociado a brotes de candidiasis nosocomial, mayor uso profiláctico en unidades críticas, etc.

Tabla 35 Consumo mensual de Fluconazol (2mg/mL) en el área de hospitalización (HNAGV, 2019)

	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS		MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
Fluconazol 2mg/mL	98	200	4900	4.9	289	98.95	0.990	31		ENERO	24.5	0.28
	138	200	6900	6.9	289	100	1.000	28		FEBRERO	34.5	0.43
	131	200	6550	6.55	289	100	1.000	31		MARZO	32.75	0.37
	66	200	3300	3.3	289	98.95	0.990	30		ABRIL	16.5	0.19
	76	200	7600	7.6	289	99.3	0.993	31		MAYO	38	0.43
	270	200	27000	27	289	99.3	0.993	30		JUNIO	135	1.57
	202	200	20200	20.2	289	100	1.000	31		JULIO	101	1.13
	350	200	35000	35	289	99.65	0.997	31		AGOSTO	175	1.96
	304	200	30400	30.4	289	99.65	0.997	30		SEPTIEMBRE	152	1.76
	723	200	72300	72.3	289	100	1.000	31		OCTUBRE	361.5	4.04
	237	200	23700	23.7	289	100	1.000	30		NOVIEMBRE	118.5	1.37
	573	200	57300	57.3	289	100	1.000	31		DICIEMBRE	286.5	3.20

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 35. Se puede apreciar que para el año 2019 el consumo de Fluconazol 2mg/mL (parenteral), fue más elevado en el mes de octubre, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 4.04. Lo que se puede interpretar como un consumo elevado según la escala de consumo relativo. Esto se puede atribuir a un brote masivo de infecciones fúngicas, profilaxis universal en pacientes de riesgo o a errores en el sistema de dispensación. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (1,246 y 0,555) que es inferior a lo obtenido (octubre, diciembre), pero comparable con el resto de meses.

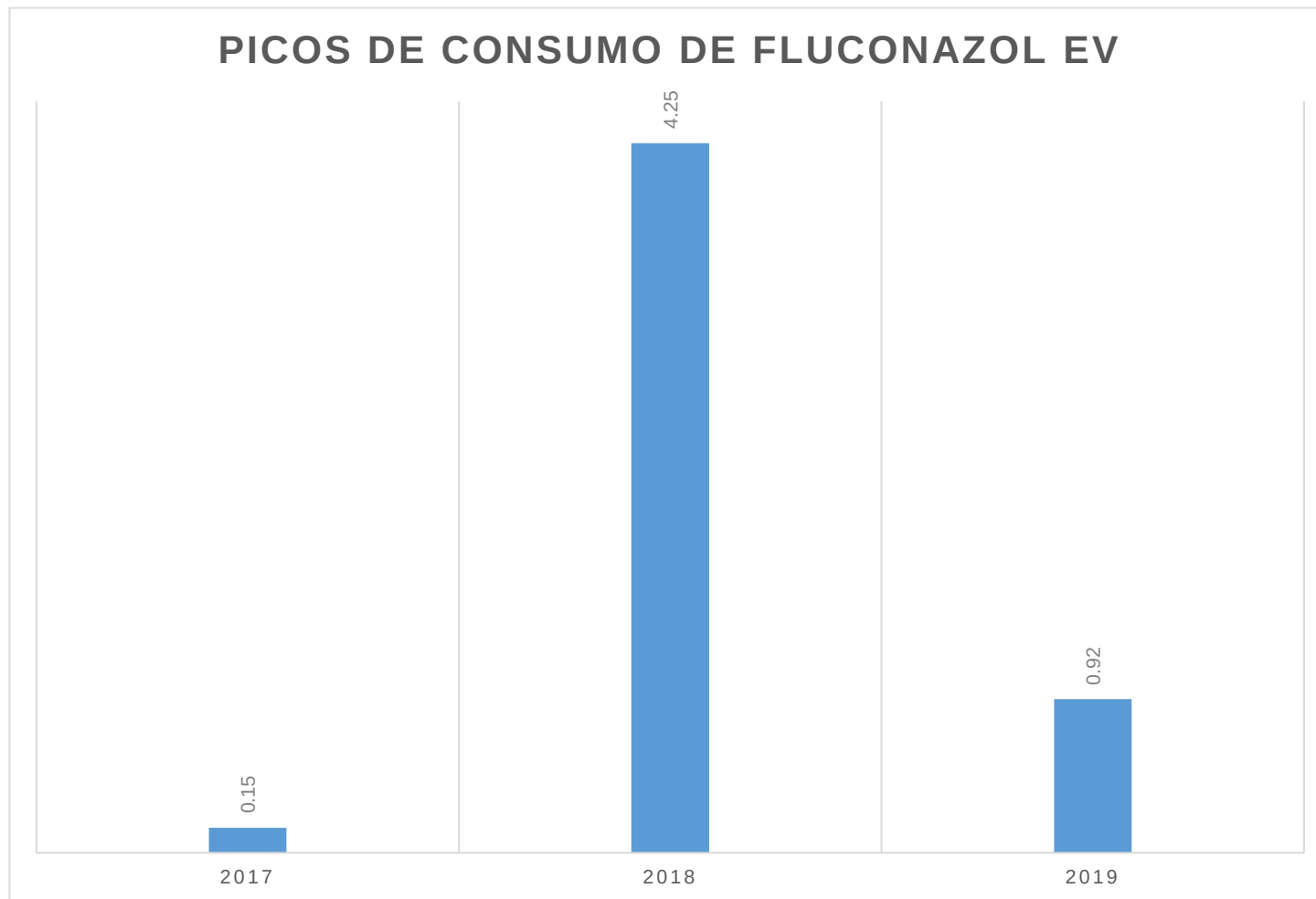


Gráfico 25 DDD/100 Fluconazol EV

Tabla 36 Consumo mensual de Fluconazol (50 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2017)

	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
Fluconazol 50mg	77	0.2	3850	3.85	289	100	1	31	ENERO	19.3	0.21
	62	0.2	3100	3.1	289	100	1	28	FEBRERO	15.5	0.19
	59	0.2	2950	2.95	289	99.65	0.9965	31	MARZO	14.8	0.17
	56	0.2	2800	2.8	289	99.3	0.993	30	ABRIL	14.0	0.16
	72	0.2	3600	3.6	289	98.6	0.986	31	MAYO	18.0	0.20
	86	0.2	4300	4.3	289	99.3	0.993	30	JUNIO	21.5	0.25
	64	0.2	3200	3.2	289	99.65	0.9965	31	JULIO	16.0	0.18
	103	0.2	5150	5.15	289	100	1	31	AGOSTO	25.8	0.29
	103	0.2	5150	5.15	289	98.6	0.986	30	SEPTIEMBRE	25.8	0.30
	109	0.2	5450	5.45	289	98.6	0.986	31	OCTUBRE	27.3	0.31
	40	0.2	2000	2	289	100	1	30	NOVIEMBRE	10.0	0.12
	44	0.2	2200	2.2	289	99.65	0.9965	31	DICIEMBRE	11.0	0.12

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 36. Se puede apreciar que para el año 2017 el consumo de Fluconazol 50mg (oral), fue más elevado en el mes de octubre, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0.31. Lo que se puede interpretar como un bajo consumo según la escala de consumo relativo. La ausencia de picos bruscos indica un uso clínico predecible y estable. Esto se puede atribuir a que este medicamento se usa en casos muy específicos o poco frecuentes. Lo que es coherente con el petitorio farmacológico de EsSalud que indica a este medicamento como de uso restringido. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (0,126 y 0,315) que es comparable con los resultados obtenidos en el estudio.

Tabla 37 Consumo mensual de Fluconazol (50 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2018)

	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
Fluconazol 50mg	44	200	2200	2.2	289	99.65	0.9965	31	ENERO	11.0	0.12
	64	200	3200	3.2	289	99.3	0.993	28	FEBRERO	16.0	0.20
	98	200	4900	4.9	289	99.65	0.9965	31	MARZO	24.5	0.27
	74	200	3700	3.7	289	98.95	0.9895	30	ABRIL	18.5	0.22
	44	200	2200	2.2	289	100	1	31	MAYO	11.0	0.12
	74	200	3700	3.7	289	100	1	30	JUNIO	18.5	0.21
	103	200	5150	5.15	289	0.986	0.00986	31	JULIO	25.8	0.29
	49	200	2450	2.45	289	99.65	0.9965	31	AGOSTO	12.3	0.14
	103	200	5150	5.15	289	0.986	0.00986	30	SEPTIEMBRE	25.8	0.30
	50	200	2500	2.5	289	100	1	31	OCTUBRE	12.5	0.14
	95	200	4750	4.75	289	100	1	30	NOVIEMBRE	23.8	0.27
	67	200	3350	3.35	289	99.3	0.993	31	DICIEMBRE	16.8	0.19

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 37. Se puede apreciar que para el año 2018 el consumo de Fluconazol 50mg (oral), fue más elevado en el mes de octubre (Tendencia observada también en el año previo y con otros antifúngicos.), en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0.30. Lo que se puede interpretar como un bajo consumo según la escala de consumo relativo. Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (0,126 y 0,315) que es comparable con los resultados obtenidos en el estudio.

Tabla 38 Consumo mensual de Fluconazol (50 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2019)

Fluconazol 50mg	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
	66	0.2	3300	3.3	289	98.95	0.990	31	ENERO	16.5	0.19
	59	0.2	2950	2.95	289	100	1.000	28	FEBRERO	14.8	0.18
	69	0.2	3450	3.45	289	100	1.000	31	MARZO	17.3	0.19
	66	0.2	3300	3.3	289	98.95	0.990	30	ABRIL	16.5	0.19
	76	0.2	3800	3.8	289	99.3	0.993	31	MAYO	19	0.21
	136	0.2	6800	6.8	289	99.3	0.993	30	JUNIO	34	0.39
	363	0.2	18150	18.15	289	100	1.000	31	JULIO	90.8	1.01
	207	0.2	10350	10.35	289	99.65	0.997	31	AGOSTO	51.8	0.58
	59	0.2	2950	2.95	289	99.65	0.997	30	SEPTIEMBRE	14.8	0.17
	76	0.2	3800	3.8	289	100	1.000	31	OCTUBRE	19	0.21
	145	0.2	7250	7.25	289	100	1.000	30	NOVIEMBRE	36.3	0.42
	220	0.2	11000	11	289	100	1.000	31	DICIEMBRE	55	0.61

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 38. Se puede apreciar que para el año 2019 el consumo de Fluconazol 50mg (oral), fue más elevado en el mes de julio, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 1.01. Lo que se puede interpretar como consumo moderado según la escala de consumo relativo. Esto se puede atribuir a que la condición a tratar fue relativamente recurrente., cabe señalar que en gran parte de este año el consumo fue bajo (<1). Lagos Peña (3). Señala en su estudio una DDD/100 camas/día entre (0,126 y 0,315) que es comparable con los resultados obtenidos en el estudio. (Excepto por el pico de Julio)

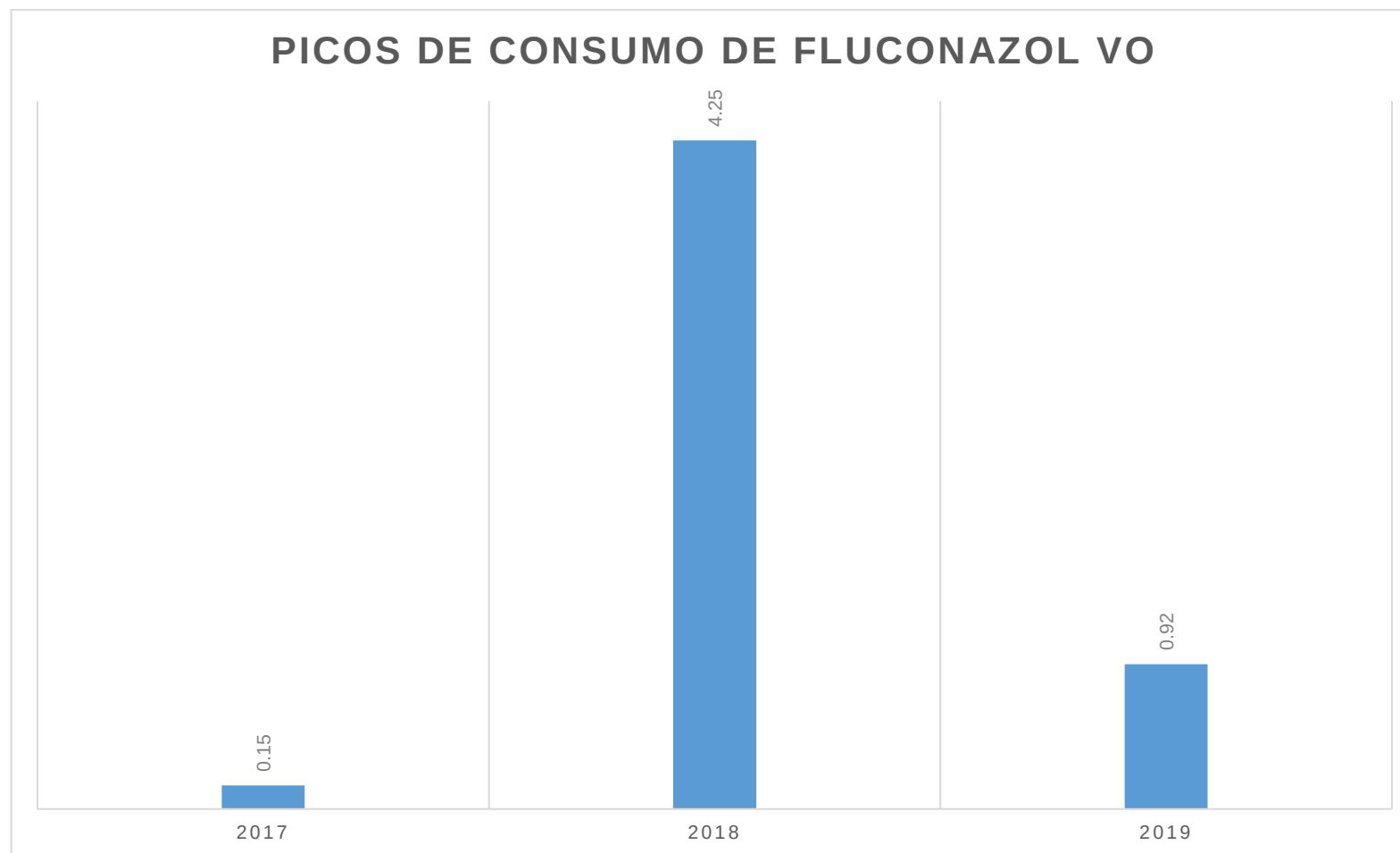


Gráfico 26 DDD/100 Fluconazol VO

Tabla 39 Consumo mensual de Fluconazol (150 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2017)

Fluconazol 150mg	VIALES	DDD OMS	mg	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
	13	100	1950	289	100	1	31	ENERO	9.8	0.11
	5	100	750	289	100	1	28	FEBRERO	3.8	0.05
	2	100	300	289	99.65	0.9965	31	MARZO	1.5	0.02
	9	100	1350	289	99.3	0.993	30	ABRIL	6.8	0.08
	3	100	450	289	98.6	0.986	31	MAYO	2.3	0.03
	10	100	1500	289	99.3	0.993	30	JUNIO	7.5	0.09
	15	100	2250	289	99.65	0.9965	31	JULIO	11.3	0.13
	3	100	450	289	100	1	31	AGOSTO	2.3	0.03
	8	100	1200	289	98.6	0.986	30	SEPTIEMBRE	6.0	0.07
	18	100	2700	289	98.6	0.986	31	OCTUBRE	13.5	0.15
	5	100	750	289	100	1	30	NOVIEMBRE	3.8	0.04
	18	100	2700	289	99.65	0.9965	31	DICIEMBRE	13.5	0.15

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 39. Se puede apreciar que para el año 2017 el consumo de Fluconazol 150mg (oral), fue más elevado en los meses de octubre y diciembre, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0.15. Lo que se puede interpretar como un bajo consumo según la escala de consumo relativo. Lo que puede indicar que el medicamento tiene un uso muy restringido y/o no es muy demandado su consumo.

Tabla 40 Consumo mensual de Fluconazol (150 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2018)

Fluconazol 150mg	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
	7	100	1050	1.05	289	99.65	0.9965	31	ENERO	5.3	0.06
	0	100	0	0	289	99.3	0.993	28	FEBRERO	0.0	0.00
	33	100	4950	4.95	289	99.65	0.9965	31	MARZO	24.8	0.28
	43	100	6450	6.45	289	98.95	0.9895	30	ABRIL	32.3	0.38
	32	100	4800	4.8	289	100	1	31	MAYO	24.0	0.27
	46	100	6900	6.9	289	100	1	30	JUNIO	34.5	0.40
	5	100	750	0.75	289	0.986	0.00986	31	JULIO	3.8	4.25
	0	100	0	0	289	99.65	0.9965	31	AGOSTO	0.0	0.00
	0	100	0	0	289	0.986	0.00986	30	SEPTIEMBRE	0.0	0.00
	45	100	6750	6.75	289	100	1	31	OCTUBRE	33.8	0.38
	93	100	13950	13.95	289	100	1	30	NOVIEMBRE	69.8	0.80
	44	100	6600	6.6	289	99.3	0.993	31	DICIEMBRE	33.0	0.37

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 40. Se puede apreciar que para el año 2018 el consumo de Fluconazol 150mg (oral), fue más elevado en el mes de Julio, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 4.25. Lo que se puede interpretar como un consumo moderado según la escala de consumo relativo. Es digno mencionar que este valor fue “Inusual”. Pues el comportamiento del consumo para el resto de meses fue, según la escala de valoración de muy bajo a bajo (<1).

Tabla 41 Consumo mensual de Fluconazol (150 mg) en el área de hospitalización (HNAGV, 2019)

	VIALES	DDD OMS	mg	g	CAMAS	% OCUPACION	DECIMAL	MES: DIAS	MES	NUMERO DDD	DDD/100 CAMAS DIA
Fluconazol 150mg	29	0.2	4350	4.35	289	98.95	0.990	31	ENERO	21.8	0.25
	37	0.2	5550	5.55	289	100	1.000	28	FEBRERO	27.8	0.34
	15	0.2	2250	2.25	289	100	1.000	31	MARZO	11.3	0.13
	12	0.2	1800	1.8	289	98.95	0.990	30	ABRIL	9	0.10
	60	0.2	9000	9	289	99.3	0.993	31	MAYO	45	0.51
	106	0.2	15900	15.9	289	99.3	0.993	30	JUNIO	79.5	0.92
	12	0.2	1800	1.8	289	100	1.000	31	JULIO	9	0.10
	22	0.2	3300	3.3	289	99.65	0.997	31	AGOSTO	16.5	0.18
	27	0.2	4050	4.05	289	99.65	0.997	30	SEPTIEMBRE	20.3	0.23
	47	0.2	7050	7.05	289	100	1.000	31	OCTUBRE	35.3	0.39
	44	0.2	6600	6.6	289	100	1.000	30	NOVIEMBRE	33	0.38
	29	0.2	4350	4.35	289	100	1.000	31	DICIEMBRE	21.8	0.24

Fuente. Elaboración propia en base a datos obtenidos de base de datos

En la tabla 41. Se puede apreciar que para el año 2019 el consumo de Fluconazol 150mg (oral), fue más elevado en el mes de junio, en el cual alcanzó una DDD/100 camas/día= 0, 92. Lo que se puede interpretar como un consumo bajo según la escala de consumo relativo. Es decir. Este medicamento tuvo de un consumo bajo a muy bajo. Lo que puede indicar que el medicamento tiene un uso muy restringido y/o su utilización es muy eficiente. Esto se puede atribuir a que este medicamento se usa en casos muy específicos o poco frecuentes. Lo que es coherente con el petitorio farmacológico de EsSalud que indica a este medicamento como de uso restringido.

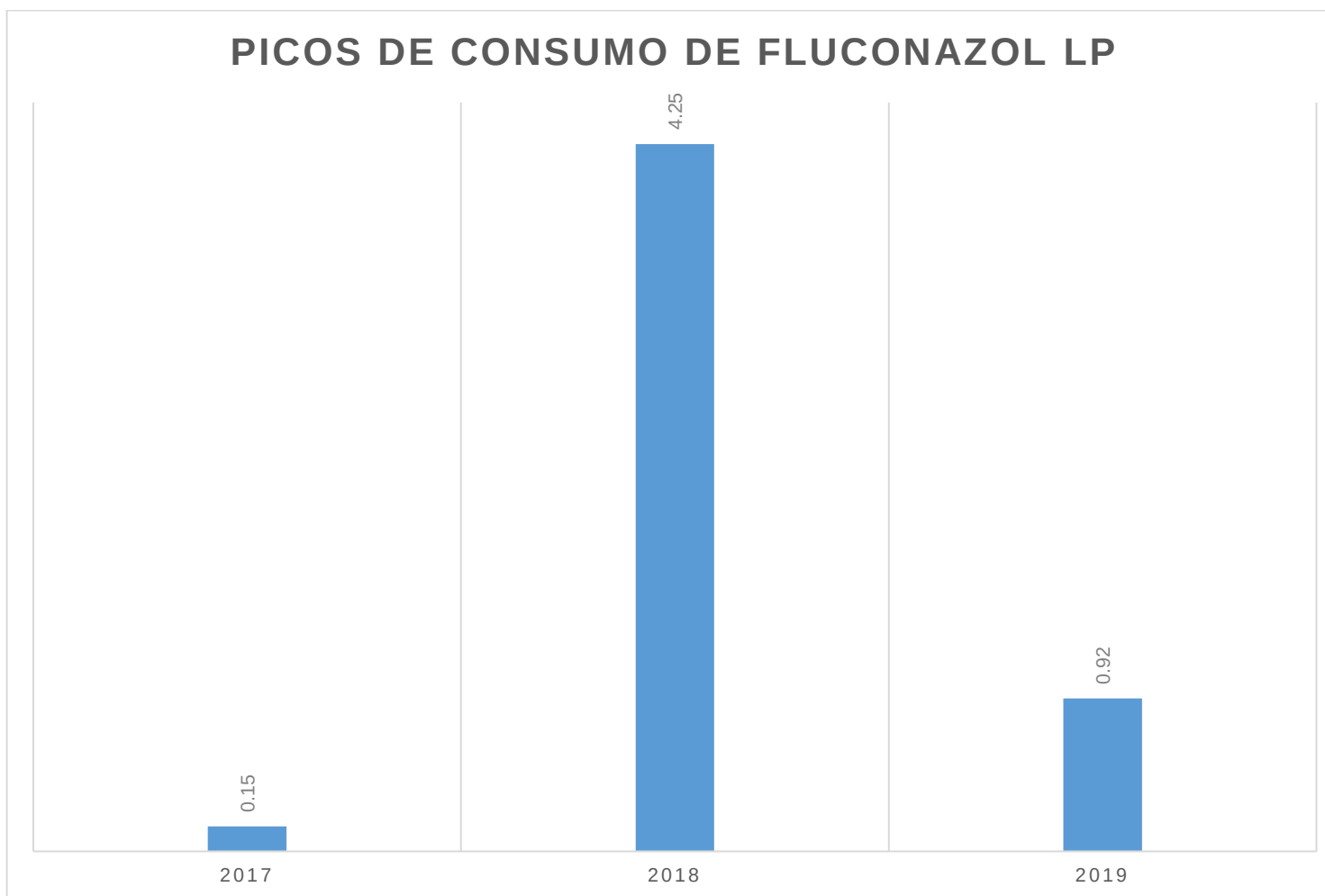


Gráfico 27 DDD/100 Fluconazol LP

CONCLUSIONES

1. El Fluconazol 2mg/mL (parenteral) es el antifúngico principal y más empleado en el HNAGV, seguido de sus formas orales fluconazol 50mg (oral) y fluconazol 150mg (liberación prolongada) consolidándose como agente de primera línea en el HNAGV. Y en menor medida el resto de antifúngicos, equinocandinas y Anfotericina B. Respectivamente.
2. Uso predominantemente empírico del fluconazol (48.9-50.5%), mientras que caspofungina y Anfotericina se reservan para tratamientos dirigidos (82.6-100%). Esta distribución estratégica sugiere criterios clínicos bien definidos y uso racional. Encontrándose además una asociación estadísticamente significativa ($p=0.000$) entre el antifúngico y la estrategia terapéutica: Los antifúngicos azólicos son empleados en el HNAGV con mayor libertad en comparación con los antifúngicos de reserva (equinocandinas, Anfotericina B). Esto puede atribuirse a su relativo bajo coste, buena disponibilidad y comprobada eficacia en el tratamiento de las infecciones fúngicas.
3. Se evidencia una alta adherencia a las guías clínicas (*IDSA 2016*) En el área de hospitalización del HNAGV en cuanto al uso de antifúngicos sistémicos de reserva (caspofungina/Anfotericina B), con una adecuación $> 97\%$ en indicación, selección y dosificación. Sin embargo, existen brechas significativas en formulaciones orales de fluconazol (6.3% de inadecuación), vinculadas a la prescripción empírica no sustentada y errores posológicos. El bajo desescalamiento (6.5%) sugiere además oportunidades para optimizar las transiciones a terapia antifúngica oral.
4. En el HNAGV. Los estudios microbiológicos guían significativamente la prescripción ($p<0.001$), con patrones adherentes a IDSA 2016 para *C. albicans* y *C. glabrata*. Sin embargo, se encontraron brechas: 1) Uso de fluconazol oral en infecciones profundas y 2) Limitaciones diagnósticas (hemocultivos detectaron solo 17.4% de los casos de candidiasis). Generando una oportunidad para la implementación de programas de antimicrobial stewardship.
5. Los desenlaces clínicos son generalmente favorables (Con una mortalidad del 3-11%, inferior a literatura), pero se detectaron tendencias: 1) Existe una mayor mortalidad con fluconazol EV (11%), vinculado a su uso en pacientes críticos; 2) Caspofungina destaca por su seguridad-efectividad con una dosificación 100% adherente.
6. Las características clínicas y comorbilidades determinaron significativamente la elección de antifúngicos ($p < 0.05$): Fluconazol EV para pacientes críticos, fluconazol oral para pacientes estables, y antifúngicos de reserva para comorbilidades graves (shock séptico, oncohematológicas). La falta de asociación estadística entre los

factores de riesgo clásicos y candidiasis invasiva sugiere el éxito de la profilaxis antifúngica. Sin embargo, el shock séptico (cutáneo/sin foco) y la enfermedad hepática avanzada emergen como predictores independientes de candidiasis invasiva ($p < 0.05$), validando su rol en la toma de decisiones. Estos hallazgos justifican el uso diferenciado de los antifúngicos en el área de hospitalización del HNAGV.

7. El consumo de antifúngicos en el HNAGV refleja un perfil de uso racional y estable. para los antifúngicos de reserva (Caspofungina y Anfotericina B) (DDD ≤ 1.0), Sin embargo, se identificaron ciertas tendencias: 1) Pico elevado de fluconazol EV en 2019 (4.04 DDD), sugiriendo brotes de candidiasis, fallas en profilaxis o errores en la el proceso de dispensación; 2) Picos de fluconazol oral (4.25 DDD en 150 mg LP, julio/2018). La tendencia estacional (octubre) requiere investigación epidemiológica para optimizar uso preventivo. Sin embargo, según la escala de consumo relativo se consideran estos niveles entre muy bajos y bajos, correspondiendo este comportamiento al de medicamentos con uso restringido y/o a que su utilización es eficiente.

SUGERENCIAS

1. Al director del HNAGV, La implementación de un PROA-Fúngico permitiría al HNAGV capitalizar sus fortalezas y trabajar sistemáticamente en las áreas de mejora identificadas, posicionándose como un referente en el uso racional de antimicrobianos.
2. A la jefa del departamento de farmacia, investigar los picos de consumo en los meses de octubre para (fluconazol 2mg/mL) y evaluar si el aumento corresponde a brotes u otras causas.
3. Al jefe de la unidad de soporte informático del HNAGV, desde el 2020 y parte del 2019, el HNAGV, cuenta con un sistema digital de historias clínicas que facilita la recopilación de datos para investigación. Sin embargo, es difícil navegar en una historia clínica debido a que carece de una herramienta que permita desplazarse rápidamente entre la última consulta y una fecha pasada, haciendo laboriosa la tarea de revisar una historia clínica con fines de investigación académica.
4. A la directora de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica, Dra. Ingrid Vera Ferchau. Implementar una guía para la presentación y redacción de proyectos de tesis y tesis para la escuela profesional, que incluya detalladamente la estructura, forma, orden, tipos de letra, hoja de revisión, etc.
5. A los estudiantes. En futuras investigaciones se recomienda aplicar análisis multivariado, específicamente modelos de regresión logística para el control de variables confusoras y para evitar sesgos de análisis bivariados (Chi cuadrado). Para futuros trabajos que evalúen la relación entre la prescripción de antifúngicos y la mortalidad, recomendando considerar herramientas más avanzadas p.ej.: (modelos de riesgos competitivos y el análisis de interacción y subgrupos). Incorporar un glosario anexo al instrumento de recolección, con definiciones estandarizadas acorde a IDSA y ECIL, para cada tipo de terapia antifúngica, además de la evaluación de la profilaxis antifúngica como una categoría distinta. Para fortalecer la confiabilidad de los datos en futuras evaluaciones de la adecuación terapéutica, recomendando implementar un sistema de evaluación por pares independientes con cálculo del coeficiente de concordancia Interobservador (Kappa de Cohen). La aplicación de estudios de coste efectividad que busquen evaluar la relación coste – beneficio de intervenciones de programas de uso racional, Pilotos de sistemas de información para mapear casos de infecciones fúngicas por áreas de hospitalización, y el análisis de mediación/moderación para explorar relaciones causales complejas (p.ej.: El uso de antifúngicos influye en la relación entre dispositivos invasivos y candidiasis invasiva).

BIBLIOGRAFÍA

1. Viegas C&VS&GA&TM&SR. Antifungal Resistances. Primera ed. Susana V, editor. Alemania: Springer; 2017.
2. Lazo Victor HGMR. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. Horizonte médico. 2018; 18(1).
3. Lagos Peña M. Repositorio de la Universidad de Chile. [Online].; 2019. Acceso 14 de enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK "https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/171819" <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/171819> .
4. Huli Pu SNLZ. Epidemiology, antifungal susceptibilities, and risk factors for invasive candidiasis from 2011 to 2013 in a teaching hospital in southwest China. Journal of microbiology, Immunology and infection. 2015; 50(97-103).
5. DIRESA. MORBI CANDIDIASIS. Electrónico. CUSCO: DIRESA, CUSCO.B37.
6. Choque Y. MAPA MICROBIOLÓGICO. Revisión. Cusco: Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, Departamento de Infectología.
7. Ibañez Rodríguez R. ¿Serán eficientes nuestros tratamientos farmacológicos? Presentación. Cusco: EsSalud, Farmacia.
8. K.E. Pristov MAG. Elsevier. [Online].; 2019. Acceso 5 de agosto de 2025. Disponible en: <https://pdf.sciencedirectassets.com/312004/1-s2.0-S1198743X19X00075/1-s2.0-S1198743X19301491/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEBwaCXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIHxy08J9%2B0sQAjxdNPtOpIkz022UGwPqtYjFD4fHRrt0AiEAuviPOU02zvOb9vX1Wlkqsw0QKhfrXuXEdpW0ihaLT> .
9. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. UNSAAC - VRIN. [Online].; 2017. Acceso 15 de mayo de 2019. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiv_8auqLaJAxWts5UCHYhiDAYQFnoECAgQAQ&url=http%3A%2F%2Fvrin.unsaac.edu.pe%2Fdata%2F153-LINEAS%2520DE%2520INVESTIGACION%2520UNSAAC%25202021.pdf&usq=AOvVaw0sFMXgkvMF7abYAjAAZccl&opi=89 .
10. OMS. World Health Organization. [Online].; 2006. Acceso 12 de diciembre de 2024. Disponible en: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB118/B118_6-sp.pdf?form=MG0AV3 .
11. Bonaldo G. Universidad Abierta Interamericana. [Online].; 2022. Acceso 30 de octubre de 2024. Disponible en: <https://repositorio.uai.edu.ar/items/f0f55b2b-41a4-4629-b874-3cedeff86eb2> .
12. Santarém de Moraes Sabrina RCB. Perfil de uso de antifúngicos sistémicos en una unidad de cuidados intensivos de un hospital de alta complejidad. Research, Society and Development. 2022; 11(6).
13. Lona Reyesa Juan C GRLMCZACGSIQCM, PRRPMH. Incidencia y factores asociados a candidiasis invasiva. anales de pediatría. 2021; 97(79).
14. Lilibeth Sánchez-Güete NNBLGMJRLRDJGBKJLS. Revista AVFT. [Online].; 2019. Acceso 04 de Diciembre de 2025. Disponible en:

- https://www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_3_2019/8_uso_med icamentos.pdf .
15. Osorio Lombana Juan Pablo CMSI. Scielo. [Online].; 2019. Acceso 04 de 12 de 2025. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v36n4/0716-1018-rci-36-04-0403.pdf> .
 16. Marallano MdMLO. Repositorio UPCH. [Online].; 2020. Acceso 04 de Diciembre de 2025. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/8427> .
 17. Macalupú SZ. Situación de la resistencia antifúngica de especies del género Candida en Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018; 1(35).
 18. Chapoñan Castro Ana Ruth LMKMMGTR. Repositorio UPCH. [Online]. LIMA; 2018. Acceso 24 de Noviembre de 2018. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/1485?locale-attribute=en> .
 19. Rodriguez Lourdes BB,HJ. ncbi. [Online].; 2017. Acceso 20 de Setiembre de 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395148/> .
 20. Castro Paredes Teresa Rosangelica GNAGY. Repositorio Universidad Andina del Cusco. [Online].; 2021. Acceso 12 de mayo de 2023. https://repositorio.uandina.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12557/4812/Rosangela_Grace_Tesis_bachiller_2022.pdf?sequence=1&isAllowed=y .
 21. Mario QR. Repositorio de tesis UNSAAC. [Online].; 2018. Acceso 12 de mayo de 2023. Disponible en: https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/4900/253_T20180454.pdf?sequence=1&isAllowed=y .
 22. Elva CMM. Repositorio de tesis UNSAAC. [Online].; 2017. Acceso 11 de mayo de 2023. https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/4857/253_T20170486.pdf?sequence=1&isAllowed=y .
 23. Bermudez Masias MC. Repositorio de tesis UNSAAC. [Online].; 2017. Acceso 11 de mayo de 2023. Disponible en: https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/2433/253_T20170156.pdf?sequence=1&isAllowed=y .
 24. Tiraboschi Iris Nora Pozzi Natalia Cintia FLGSyFNB. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. Rev Chilena Infectol. 2017;(431-440).
 25. Moreno Loaiza Milagros MLO. Características clínicas y epidemiológicas de la candidemia en pacientes de un hospital de tercer nivel del sur del Perú. Acta Médica Peruana. 2017; 34(4).
 26. Teves REM. [UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA]; 2017. Acceso 15 de Julio de 2019. Disponible en: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/1373> .
 27. Olivares LRC. Universidad Nacional Autonoma de Mexico. [Online]; 2016. Acceso 01 de Agostode 2019. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/candidosis.html> .

28. Miranda JEG. Repositorio PUCE. [Online].; 2016. Acceso 01 de Agosto de 2019. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/12484/IDENTIFICACI%20N%20C%20SUSCEPTIBILIDAD%20Y%20DISTRIBUCI%20N%20DE%20E%20SPECIES%20DE%20CANDIDA.pdf?sequence=1&isAllowed=y> .
29. Unitat de Cures Intensives Pediàtriques. UPIIP. [Online].; 2018. Acceso Lunes de Enero de 2019. Disponible en: " http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocol_sospita_candida_0.pdf .
30. Tobar A. Eduardo SOF,CRGGPyLNM. Candidiasis invasoras en el paciente crítico adulto. Revista chilena de infectología. 2011; 28(1).
31. Zaragoza Rafael RP,BM,PJ. elsevier. [Online].; 2016. Acceso Lunes de Enero de 2019. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-puesta-al-dia-candidiasis-invasora-S1130140616000176> .
32. Revanka Sanjay SJ. MANUAL MSD Version para profesionales. [Online]; 2019. Acceso 21 de Enero de 2019. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/hongos/candidiasis-invasora#v1012286_es .
33. Figueras C C DdHREM. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. anales de pediatria. 2011; 74(5).
34. ALTIMIRAS J. BAUTISTA J. PF. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA Y ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. FARMACIA HOSPITALARIA. 2011; XV(1).
35. Figueras Albert VA,NE. Repositorio Universidad de Guatemala. [Online].; 2006. Acceso 15 de enero de 2023. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi3htnF8u-JAxWEqpUCHevgOmKQFnoECBYQAQ&url=http%3A%2F%2Fbiblioteca.usac.edu.gt%2Ftesis%2F06%2F06_2434.pdf&usq=AOvVaw0LoLL5JBTdsyRFhkMpz8Oq&cshid=1732277063385974&opi=89 .
36. Melara Galdamez C.J GAD. "Determinacion de la Dosis Diaria Definida (DDD) de Cuatro antibioticos Parenterales de los subgrupos de los Carbapenemicos y Cefalosporinas de III Generacion Utilizados en el hospital Nacional Rosales en el Periodo 2010-2011". Tesis de la Universidad de El Salvador, Facultad de Quimica y Farmacia. 2011.
37. Pierre MAC. Manual de Farmacologia Basica y Clinica. Héctor F. Guerrero Aguilar ed. Castillo ES, editor. Mexico: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES; 2013.
38. U.S. National Library of Medicine. PubChem. [Online]; 2019. Acceso 22 de mayo de 2019. Disponible en: HYPERLINK "https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280965" <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280965> .
39. Rinque Pharma. Rinque. [Online].; 2019. Acceso 20 de Setiembre de 2019. Disponible en: HYPERLINK "http://www.rinque.com/ingles/pdf/prospecto_anforicin.pdf" http://www.rinque.com/ingles/pdf/prospecto_anforicin.pdf .

40. Pfizer. pfizerpro. [Online].; 2017. Acceso 20 de Setiembre de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["https://www.pfizerpro.com.pe/sites/g/files/g10039421/f/201805/Diflucan-peru.pdf"](https://www.pfizerpro.com.pe/sites/g/files/g10039421/f/201805/Diflucan-peru.pdf)
<https://www.pfizerpro.com.pe/sites/g/files/g10039421/f/201805/Diflucan-peru.pdf> .
41. Direccion General de Medicamentos, insumos y Drogas. Repositorio Institucional. [Online].; 2018. Acceso 21 de Setiembre de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/81306/INFORME_VORICONAZOL.pdf?sequence=2&isAllowed=y"](http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/81306/INFORME_VORICONAZOL.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/81306/INFORME_VORICONAZOL.pdf?sequence=2&isAllowed=y .
42. Afeltra Javier AE,BR,BBPV. Infecciones Fúngicas Sistémicas MANUAL PRÁCTICO. Latido, Central de Comunicación ed. Fernando Riera APCLT, editor. Ecuador: Asociación Panamericana de Infectología,; 2017.
43. FDA. Accessdata.fda. [Online].; 2015. Acceso 22 de Setiembre de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022003s018s020,0205053s002s004,0205596s001s003lbl.pdf"](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022003s018s020,0205053s002s004,0205596s001s003lbl.pdf)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022003s018s020,0205053s002s004,0205596s001s003lbl.pdf .
44. FDA. Accessdata.fda. [Online].; 2016. Acceso 22 de Setiembre de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206110lbl.pdf"](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206110lbl.pdf)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206110lbl.pdf .
45. Wasman E. Roeland MWEkBJR. SpringerLink. [Online]; 2017. Acceso 22 de Setiembre de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-017-0578-5"](https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-017-0578-5)
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-017-0578-5> .
46. Marián CC. Anidulafungina. ELSEVIER. 2009; 28(2).
47. Leadiant Biosciences, Inc. AIDSinfo. [Online].; 2018. Acceso Viernes de Enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["https://aidsinfo.nih.gov/drugs/6/amphotericin-b/114/professional"](https://aidsinfo.nih.gov/drugs/6/amphotericin-b/114/professional)
<https://aidsinfo.nih.gov/drugs/6/amphotericin-b/114/professional> .
48. Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos. CenadIM. [Online]; 2016. Acceso Viernes de Enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/274-comunicado-de-seguridad-de-la-fda-evaluacion-del-uso-de-fluconazol-oral-en-el-embarazo"](http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/274-comunicado-de-seguridad-de-la-fda-evaluacion-del-uso-de-fluconazol-oral-en-el-embarazo)
<http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/274-comunicado-de-seguridad-de-la-fda-evaluacion-del-uso-de-fluconazol-oral-en-el-embarazo> .
49. Pfizer. FDA. [Online].; 2015. Acceso Viernes de Enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021266s038,021267s047,021630s028lbl.pdf"](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021266s038,021267s047,021630s028lbl.pdf)

- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021266s038,021267s047,021630s028lbl.pdf .
50. Jancel Timothy CKLDI. FDA. [Online].; 2018. Acceso Viernes de Enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK "https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM610730.pdf" <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM610730.pdf> .
 51. MERCK & CO., Inc.. FDA. [Online].; 2001. Acceso Viernes de Enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK "https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/21227s015lbl.pdf" https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/21227s015lbl.pdf .
 52. Food and Drug administration. FDA. [Online]; 2016. Acceso Viernes de Enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK "https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM494459.pdf" <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM494459.pdf> .
 53. Drugs.com. Drugs.com. [Online]; 2018. Acceso Viernes de Enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK "https://www.drugs.com/pregnancy/anidulafungin.html" <https://www.drugs.com/pregnancy/anidulafungin.html> .
 54. Gilbert N. David CFHEMGSSMPTA. THE SANFORD GUIDE To antimicrobial Therapy. 48th ed. David GN, editor. Virginia: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2018.
 55. Stevens JLDA. Antifungal Drug Resistance. Clinical Infectious Diseases. 2003; 36(1).
 56. Pfaller A. Michael MASCM. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). International journal of antimicrobial agents. 2011; 38(1).
 57. López Ávila Karina LCC,ALJ,ZCJE. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en Candida. Biomed. 2016; 27(3).
 58. EsSalud. EsSalud. [Online].; 2017. Acceso Martes de Enero de 2019. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjO_JyCufHfAhVCi1kKHYYJOBRIQFjAAeqQIChAC&url=http%3A%2F%2Fwww.essalud.gob.pe%2Ffietsi%2Fpdfs%2Fnormas%2Fcompilacion_petitorio_farmacologico_ESSALUD_2017.xlsx&usq=AOvVaw3O6Qg64jibT1Ck4 .
 59. Nocua-Báez Laura Cristina UJPTGLRRCJA. Scielo. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300219"

- https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300219 .
60. Cortés JA RJMML. NIH. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357379/#:~:text=La%20candidemia%20es%20la%20forma,tiempo%2C%20como%20se%20explicar%20posteriormente>.
 61. NIH. Instituto Nacional del Cancer. [Online]; 2024. Acceso 24 de noviembre de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/comorbilidad" <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/comorbilidad> .
 62. Clara Liliana RVMSPDCM. Scielo. [Online].; 2018. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802018000800006#:~:text=Las%20equinocandinas%20están%20indicadas%20en,según%20sensibilidad%20del%20hongo20.
 63. OMS. NIH. [Online]; 2024. Acceso 25 de noviembre de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/que-es-una-interaccion-medicamentosa" <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/que-es-una-interaccion-medicamentosa> .
 64. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Inmuno comprometido .
 65. Sabrina SdM, Badin RC. Perfil de uso de antifungicos sistemicos en una unidad de cuidados intensivos de un hospital de alta complejidad. Research, Society and Development. 2022; 11(6).
 66. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Polieno S .
 67. EsSalud. IETSI EsSalud. [Online].; 2023. Acceso 12 de enero de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/" <https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/> .
 68. IDSA. IDSA. [Online].; 2015. Acceso 10 de OCTUBRE de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www-idsociety-org.translate.goog/practice-guideline/candidiasis/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc" https://www-idsociety-org.translate.goog/practice-guideline/candidiasis/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc .
 69. Instituto Mexicano del seguro social. Instituto Mexicano del seguro social. [Online].; 2012. Acceso 31 de diciembre de 2023. Disponible en:

- HYPERLINK
["https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/562GER.pdf"](https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/562GER.pdf)
<https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/562GER.pdf> .
70. Sabino R. Antifungal Resistances. En Viegas S. Exposure to Microbiological Agents in Indoor and Occupational Environments.: Springer; 2017. p. 415.
 71. Javier Pemána MS. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica. 2011; 30(2).
 72. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. medicina interna al día. [Online].; 2015. Acceso 15 de Enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["https://medicinainternaaldia.files.wordpress.com/2015/01/anfotericina-b.pdf"](https://medicinainternaaldia.files.wordpress.com/2015/01/anfotericina-b.pdf)
<https://medicinainternaaldia.files.wordpress.com/2015/01/anfotericina-b.pdf>
 .
 73. Pfaller MA. Antifungal Drug Resistance: Mechanisms, Epidemiology. The American Journal of Medicine. 2012; 125.
 74. Choque Y. MAPA MICROBIOLÓGICO. Cusco: Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, Departamento de Infectología.
 75. Colán Ramos CA. [Universidad WIENER].; 2015. Acceso dieciocho de mayo de 2019. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/322/014%20TESIS%20FARMACIA%20COLAN%20%26%20GASPAR%2C%20rev.LB%2C%20finalizada.pdf?sequence=1&isAllowed=y> .
 76. Lazo Víctor HG,MR. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. Horizonte Medico. 2018; 18(1).
 77. Akeme Yamamoto Ana Caroline RdPCCHR. Sciencedirect. [Online]; 2012. Acceso Lunes 17 de Juniode 2019. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140612000125?via%3Dihub> .
 78. Romy IR. ¿Serán eficientes nuestros tratamientos farmacológicos? Presentación. Cusco: EsSalud, Farmacia.
 79. Maiken Cavling Arendrup FKTm. Seminal Surveillance of Fungemia in Denmark: Notably High Rates of Fungemia and Numbers of Isolates with Reduced Azole Susceptibility. Journal of microbiology. 2005; 9(43).
 80. José OJA. BVS. [Online]; 2011. Acceso 18 de Juniode 2019. Disponible en: HYPERLINK ["http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/pnc-11316"](http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/pnc-11316)
<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/pnc-11316> .
 81. Salud. BdGpdSNd. guiasalud.es. [Online]; 2014. Acceso 14 de Enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["http://portal.guiasalud.es/web/guest/wiki/-/wiki/Principal/Guías+de+Práctica+Clínica"](http://portal.guiasalud.es/web/guest/wiki/-/wiki/Principal/Guías+de+Práctica+Clínica) \ "dos"
<http://portal.guiasalud.es/web/guest/wiki/-/wiki/Principal/Guías+de+Práctica+Clínica#dos> .
 82. Sanchez Fuentes MA. Repositorio Universidad de Chile. [Online].; 2014. Acceso Miercoles de Enero de 2019. Disponible en: HYPERLINK
["http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/138500/Estudio-de-susceptibilidad-y-mecanismos-de-resistencia-a-antifungicos-en-Candida-](http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/138500/Estudio-de-susceptibilidad-y-mecanismos-de-resistencia-a-antifungicos-en-Candida)

- albicans-de-aislados-clinicos-chilenos.pdf?sequence=1"
<http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/138500/Estudio-de-susceptibilidad-y-mecanismos-de-resistencia-a-antifungicos-en-Candida-albicans-de-aislados-clinicos-chilenos.pdf?sequence=1> .
83. N. Gilbert David FCH,SB. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 46th ed. Sanford JC, editor. Valtimore: Antimicrobial Therapy Inc.; 2016.
 84. Ochoa Pino Lizeth Heydy OJK. Mapa microbiológico del HNAGV (EsSalud Cusco) Durante los periodos de Julio a diciembre (2008) y Enero a junio (2009) con intervención farmacéutica en los servicios de hospitalización. Cusco; 2009.
 85. Javier Pemán ECJJCMJAFJEDNO. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos de hemocultivos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. Revista Iberoamericana de Micología. 2011; 28(2).
 86. Víctor Lazo GHMR. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. Horizonte Médico. 2018; 18(1).
 87. Wan Nor Ain Wan Ismail NJ. The Economic Burden of Candidemia and Invasive Candidiasis: A. ELSEVIER. 2020; 20(53).
 88. Del Arco J. ELSEVIER. [Online].; 2014. Acceso 16 de Octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antibioticos-situacion-actual-X0213932414516605>"
<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antibioticos-situacion-actual-X0213932414516605> .
 89. Ortega-Peña Silvestre HZE. Scielo. [Online].; 2018. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "<https://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v75n2/1665-1146-bmim-75-02-79.pdf>"
<https://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v75n2/1665-1146-bmim-75-02-79.pdf> .
 90. NIH. NIH. [Online].; 2018. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cateter-central-de-acceso-venoso>"
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cateter-central-de-acceso-venoso> .
 91. Maiso Merino Esther RFÁ. Scielo. [Online].; 2019. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322019000300015"
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322019000300015 .
 92. NIH. NIH. [Online].; 2018. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cepa-de-organismos>"
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cepa-de-organismos> .
 93. NIH. NIH. [Online].; 2019. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK

- "<https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=cirrosis>"
<https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=cirrosis> .
94. Martínez-Méndez Dilia Karina SHNHVRC. Scielo. [Online].; 2015. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000400008"
":~:text=La%20coccidioidomicosis%20es%20una%20micosis,tejido%20pulmonar%20produciendo%20la%20micosis."
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000400008#:~:text=La%20coccidioidomicosis%20es%20una%20micosis,tejido%20pulmonar%20produciendo%20la%20micosis.
95. NIH. NIH. [Online].; 2017. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=Endocarditis"
<https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=Endocarditis> .
96. Fariña Norma SMDCLYASGRea. SCIELO. [Online].; 2019. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1812-95282019000200077&lng=es&nrm=iso&tlng=es"
":~:text=La%20endoftalmitis%20infecciosa%20es%20una,llevan%20a%20una%20mejor%20evolución."
http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1812-95282019000200077&lng=es&nrm=iso&tlng=es#:~:text=La%20endoftalmitis%20infecciosa%20es%20una,llevan%20a%20una%20mejor%20evolución
[n](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1812-95282019000200077&lng=es&nrm=iso&tlng=es#:~:text=La%20endoftalmitis%20infecciosa%20es%20una,llevan%20a%20una%20mejor%20evolución).
97. Reyes-Calderón Alonso GLKRLYHMMLVGK,SI. Scielo. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-99332020000100085"
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-99332020000100085 .
98. Real academia nacional de medicina España. Real academia nacional de medicina España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Fenotipo"
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Fenotipo .
99. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2019. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Fenotipo"
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Fenotipo .
100. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2018. Acceso 16 de octubre de 2023.

- Disponible en: HYPERLINK
["https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Fe notipo"](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Fe notipo)
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Fe notipo .
101. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2018. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
["https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Fe notipo"](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Fe notipo)
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Fe notipo .
 102. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
["https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemat ógena"](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemat ógena)
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemató gena .
 103. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
["https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemat ológico"](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemat ológico)
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemato lógico .
 104. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
["https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemat opoyéticas"](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemat opoyéticas)
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemato poyéticas .
 105. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
["https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemoc ultivo"](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemoc ultivo)
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hemoc ultivo .
 106. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2019. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
["https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hipopr oteinemia"](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hipopr oteinemia)
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Hipopro teinemia .
 107. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023.

- Disponible en: HYPERLINK
 "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Inmun
 ocomprometido"
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Inmunocomprometido .
108. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2019. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
 "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Inmun
 ocomprometido"
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Inmunocomprometido .
109. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
 "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Levadur
 ras%3A%20"
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Levaduras%3A%20 .
110. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
 "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Liofiliz
 ado"
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Liofilizado .
111. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
 "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Mi
 cosis"
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=%09Micosis .
112. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
 "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Microbi
 ota"
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Microbiota .
113. Olano Maricruz CMGJCDSM. Scielo. [Online].; 2021. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK
 "http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-
 46342021000300406&script=sci_abstract"
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342021000300406&script=sci_abstract .
114. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2019. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: HYPERLINK

- "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Neutropenia"
- https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Neutropenia .
115. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2019. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: [HYPERLINK "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=patogenicidad"](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=patogenicidad)
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=patogenicidad .
 116. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2018. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: [HYPERLINK "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=peritonitis"](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=peritonitis)
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=peritonitis .
 117. Real Academia Nacional de Medicina de España. Real Academia Nacional de Medicina de España. [Online].; 2020. Acceso 16 de octubre de 2023. Disponible en: [HYPERLINK "https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Quimioterapia"](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Quimioterapia)
https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Quimioterapia .
 118. EsSalud. IETSI EsSalud. [Online].; 2016. Acceso 15 de enero de 2024. Disponible en: [HYPERLINK "http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/directivas/DICT_073_SDEPFYOTS_DETS.pdf"](http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/directivas/DICT_073_SDEPFYOTS_DETS.pdf)
http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/directivas/DICT_073_SDEPFYOTS_DETS.pdf .
 119. Eduardo T. Candidiasis invasoras en el paciente critico adulto. Revista chilena de infectologia. 2010; 28(1).
 120. G. RS. MANUAL MSD. [Online].; 2021. Acceso 4 de diciembre de 2023. Disponible en: [HYPERLINK "https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/enfermedades-infecciosas/hongos/candidiasis-invasora"](https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/enfermedades-infecciosas/hongos/candidiasis-invasora)
<https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/enfermedades-infecciosas/hongos/candidiasis-invasora> .
 121. Carlos C. ELSEVIER. [Online].; 2012. Acceso 4 de diciembre de 2023. Disponible en: [HYPERLINK "https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-candidemia-candidiasis-invasora-el-adulto--S0213005X12001073"](https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-candidemia-candidiasis-invasora-el-adulto--S0213005X12001073)
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-candidemia-candidiasis-invasora-el-adulto--S0213005X12001073> .
 122. Valentina SC. Instituto de salud publica Gobierno de Chile. [Online].; 2020. Acceso 4 de diciembre de 2023. Disponible en: [HYPERLINK "https://www.ispch.cl/sites/default/files/Diagnostico%20microbiologico%20d"](https://www.ispch.cl/sites/default/files/Diagnostico%20microbiologico%20d)

- e%20candidiasis%20invasoras%20a%20partir%20de%20hemocultivos.pdf
 " <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Diagnostico%20microbiologico%20de%20candidiasis%20invasoras%20a%20partir%20de%20hemocultivos.pdf> .
123. Nieto Ramos J. Repositorio de la Universidad de las Americas. [Online].; 2021. Acceso 7 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "http://repositorio2.udelas.ac.pa/bitstream/handle/123456789/1077/Nieto_Ramos_Julio.pdf?sequence=1&isAllowed=y" http://repositorio2.udelas.ac.pa/bitstream/handle/123456789/1077/Nieto_Ramos_Julio.pdf?sequence=1&isAllowed=y .
 124. David LIJ. RECIMUNDO. [Online].; 2019. Acceso 19 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/418" <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/418> .
 125. Myriam C. google. [Online].; 2009. Acceso 22 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf" https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf .
 126. Sociedad chilena de hematologia. Sociedad chilena dde hematologia. [Online].; 2017. Acceso 26 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://www.sochihem.cl/bases/arch1589.pdf" <https://www.sochihem.cl/bases/arch1589.pdf> .
 127. ORLANDO RCE. Repositorio institucional de la Universidad de Guayaquil. [Online].; 2015. Acceso 28 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://repositorio.ug.edu.ec/items/fa137597-50b5-4554-a3e3-f5c836a0925e" <https://repositorio.ug.edu.ec/items/fa137597-50b5-4554-a3e3-f5c836a0925e> .
 128. López Hernández I. Revista alergica Mexico. [Online].; 2019. Acceso 26 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/577" <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/577> .
 129. Yang IA CM. Biblioteca Cochrane. [Online].; 2017. Acceso 28 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://www.cochrane.org/es/CD002991/AIRWAYS_corticosteroides-inhalados-comparados-con-placebo-para-la-enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica" https://www.cochrane.org/es/CD002991/AIRWAYS_corticosteroides-inhalados-comparados-con-placebo-para-la-enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica .
 130. Giraldez Gallego A SRMP. Sociedad Andaluza de patologia digestiva. [Online].; 2016. Acceso 29 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://www.sapd.es/rapd/2016/39/4/03" <https://www.sapd.es/rapd/2016/39/4/03> .
 131. Rhodes Andrew EE. Repositorio de la Universidad Nacional de Cordova. [Online].; 2017. Acceso 29 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK

- "<http://clinicainfectologica2hnc.webs.fcm.unc.edu.ar/files/2018/03/Guía-internacional-para-el-manejo-de-la-sepsis-y-el-shock-séptico.pdf>"
<http://clinicainfectologica2hnc.webs.fcm.unc.edu.ar/files/2018/03/Guía-internacional-para-el-manejo-de-la-sepsis-y-el-shock-séptico.pdf> .
132. Mileyka C. Repositorio Universidad especializada de las Americas. [Online].; 2019. Acceso 29 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "http://repositorio2.udelas.ac.pa/handle/123456789/321"
<http://repositorio2.udelas.ac.pa/handle/123456789/321> .
 133. EsSalud I. EsSalud. [Online].; 2018. Acceso 29 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC_Sepsis_Version_corta.pdf"
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC_Sepsis_Version_corta.pdf .
 134. Carlos P. Elsevier. [Online].; 2012. Acceso 30 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-del-tracto-urinario-nosocomiales-S0213005X12004375"
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-del-tracto-urinario-nosocomiales-S0213005X12004375> .
 135. Rovira Montserrat RCI. ELSEVIER. [Online].; 2007. Acceso 28 de diciembre de 2023. Disponible en: HYPERLINK "https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13108711"
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13108711> .
 136. Fisher John SJ. Pubmed. [Online].; 2011. Acceso 01 de enero de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498839/"
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498839/> .
 137. Alberto CJ. Infectio. [Online].; 2012. Acceso 01 de enero de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/582"
https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/582 .
 138. Vigezzi Cecilia RFO. Scielo. [Online].; 2021. Acceso 10 de enero de 2024. Disponible en: HYPERLINK "http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-75412021000200011&script=sci_arttext"
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-75412021000200011&script=sci_arttext .
 139. Pemána Javier SM. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica. 2011; 30(2).
 140. OMS. Organización mundial de la salud. [Online]; 2021. Acceso 30 de octubre de 2024. Disponible en: HYPERLINK "https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance"
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> .

141. Shuli Pu SNLZ. Epidemiology, antifungal susceptibilities, and risk factors for invasive candidiasis from 2011 to 2013 in a teaching hospital in southwest China. *Journal of microbiology, Immunology and infection*. 2015; 50(97-103).
142. Quiles-Melero Inmaculada GRJ. Antifúngicos de uso sistémico. *Revista Iberoamericana*. 2021; 38(42).

ANEXOS

ANEXO N° 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS GENERALES

N° de Encuesta:	Edad:	Género: F M
FECHA:		
Servicio de Hospitalización:	Diagnóstico(s) específicos:	

Factores clínicos	X	Especif.
Edad: > 65 años.		
Cirugía (gastrointestinal) previa.		
Dispositivos invasivos		
Respiración mecánica.		
Estancia hospitalaria.		
Catéter venoso central.		
Uso previo de antibioticoterapia de amplio espectro.		
Colonización previa por <i>Cándida</i> spp.		
Enfermedad Renal.		
Quimioterapia		
Corticoides e inmunosupresores.		
Uso de antagonistas H2		
Neutropenia.		

Comorbilidades.	X	Especif.
Enfermedades gastrointestinales.		
Enfermedades Onco-hematológicas.		
Diabetes mellitus.		
Malnutrición.		
Leucemia mieloide aguda.		
Síndromes mielodisplásicos.		
Trasplante alogénico de médula ósea.		
Infección por VIH-sida sin tratamiento.		
Enfermedad granulomatosa crónica.		
EPOC en tratamiento corticoide crónico.		
Cirrosis hepática.		
Enfermedad hepática avanzada.		
Politraumatismo.		
Gran quemado		

DATOS DEL LOS EXAMENES DE LABORATORIO

SI ()

NO ()

MICROORGANISMO(S) AISLADO(S)	Fecha(s)
Observaciones	

TIPO DE MUESTRA	Urocultivo (+)	Hemocultivo (+)	Cultivo de esputo (+)	Aspirado bronquial (+)	Punta de catéter (+)	Punta de sonda Foley (+)	Cultivo de secreción de herida(+)	Fluidos(LCR-liquido ascítico)	Otras muestras (+)

DATOS FARMACOLÓGICOS

Antifúngico(s) empleado: Peso (Kg):

Fármaco empleado, concentración, forma farmacéutica, vía de administración.	Dosis diaria	Número total de viales	Días del tratamiento

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON ANTIFÚNGICOS

A. Exitoso

	Alta domiciliaria.
	Cambio a otro antifúngico por vía oral
	Evolución favorable

B. No Exitoso

	Rotación a antifúngico EV.
	Se derivó a un servicio de mayor cuidado
	Shock séptico, desahuciado o fallecimiento.

USO DE ANTIFUNGICO

CARACTERISTICAS	PREGUNTA	SI	NO	NA
INDICACION	¿El paciente necesita el antifúngico?			
ELECCION	¿El antifúngico cubre el hongo sospechoso y fue la primera según las guías?			
DOSIS Y FRECUENCIA	¿Fue la dosis correcta de acuerdo al peso del paciente, función renal y función hepática?			
VIA DE ADMINISTRACION	¿Fue la ruta EV cambiada a oral cuando fue posible?			
DURACION	¿Fue la duración de la terapia correcta según las guías?			
AJUSTE MICROBIOLOGICO (DE-ESCALACION)	¿Fue el antifúngico ajustado después del resultado microbiológico (Identificación del hongo, test de susceptibilidad antifúngica y test indirecto)?			
INTERACCION	¿Existe interacción con otros fármacos de relevancia clínica que implican realizar ajustes?			

	Apropiado
	Inapropiado

Fármacos que se asociaron al tratamiento antifúngico

Nombre, Dosis y forma farmacéutica

Revisado y validado por

Medico	
--------	--

Químico Farmacéutico

RESOLUCION ESSALUD

 341

Es Copia Fiel del Original

"Año de la Universalización de la Salud"
"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"

RESOLUCIÓN DE GERENCIA RED ASISTENCIAL CUSCO N° 286 -GRACU-ESSALUD-2020

CUSCO, 01 de Julio 2020

VISTO,

La Nota de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia N°224-OCID-GRACU-ESSALUD-2020 de fecha 01 de setiembre del 2020, con el cual solicita la emisión de la resolución de autorización de ejecución de Proyecto de Investigación;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N°46-IETSI-ESSALUD-2019 de fecha 03 de junio del 2019, se resuelve aprobar la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, "Directiva que Regula el Desarrollo de la Investigación en Salud" cuyo objetivo es establecer los lineamientos para la aprobación, ejecución, supervisión, difusión, priorización y promoción de las actividades y estudios de investigación en salud a ser desarrollados en EsSalud,

Que, en el numeral 1 del Capítulo III – Disposiciones Generales de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, la distinción entre ensayos clínicos y estudios observacionales se realiza según la definición regulatoria de ensayo clínico contenida en el Reglamento de Ensayos Clínicos y en esta Directiva, la misma que necesariamente corresponde a la definición metodológica. Los estudios que no cumplan la definición regulatoria de ensayo clínico serán considerados como estudios observacionales;

Que, en el numeral 2.1.1 de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, los estudios observacionales se desarrollan mediante las siguientes modalidades: INSTITUCIONAL, EXTRA INSTITUCIONAL, COLABORATIVA Y TESIS DE PREGRADO;

Que, en el numeral 2.2.1 de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece el proceso de aprobación de los estudios observacionales y la presentación de los documentos por parte del investigador principal (IP) o el coinvestigador responsable ante la Instancia Encargada del Área de Investigación (IEAI);

Que, en el numeral 2.2.2 de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, la IEAI recibe el expediente y verifica el cumplimiento de los requisitos. Luego, envía el expediente al Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) en un plazo que no exceda de tres días útiles;

Que, en el numeral 2.2.5 de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, una vez aprobado el protocolo por el CIEI, la Gerencia evalúa el expediente y emite una carta dirigida al investigador con su decisión de autorizar o no el inicio del estudio en un plazo no mayor a catorce días calendario. La IEAI comunica la decisión al Comité y al IP haciéndole llegar la carta o certificado de aprobación del comité y de la gerencia. El Gerente del Órgano puede delegar esta función de autorización de estudios observacionales a otra instancia que considere conveniente, por ejemplo, a la IEAI o al director del establecimiento;

Que, mediante Resoluciones de Gerencia de Red Asistencial Cusco N°187 y 188-GRACU-ESSALUD-2019, ambos de fecha 07 de mayo del 2019, se resuelve conformar el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, respectivamente, de la Red Asistencial de EsSalud Cusco;

Que, mediante documento del visto, la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia, en uso de sus atribuciones ha verificado el cumplimiento de los requisitos del Proyecto de Investigación con el Título: "PERFIL DE USO DE ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON CANDIDIASIS INVASIVAS EN EL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO ESSALUD – CUSCO ENERO 2017 – DICIEMBRE 2019", presentado por el Bachiller ERIKSON FERNANDO USCAMAITA P/CHIECO, para optar el título profesional de Químico Farmacéutico

RESOLUCION DE GERENCIA RED ASISTENCIAL CUSCO N° 2.86 -GRACU-ESSALUD-2020

en la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. Dicho proyecto de investigación, entre otros, cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación con Nota N°54-CE-GRACU-ESSALUD-2020 de fecha 27 de agosto del 2020; asimismo, cuenta con la opinión favorable de la sede donde se realizará la investigación según Anexo 6 suscrito por el Jefe del Servicio de Patología Clínica y Banco de Sangre del Hospital Nacional "Adolfo Guevara Velasco".

Que, estando a los considerandos expuestos y en uso de las facultades conferidas mediante Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 y Resolución de Presidencia Ejecutiva N°477-PE-ESSALUD-2016:

SE RESUELVE:

PRIMERO.- AUTORIZAR, la ejecución del Proyecto de Investigación con el Título: "ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DEL USO DE ANTIFUNGICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON CANDIDIASIS INVASIVAS EN EL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO ESSALUD - CUSCO ENERO 2017 - DICIEMBRE 2019", presentado por el Bachiller ERIKSON FERNANDO USCAMAITA PACHECO a realizarse en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de ESSALUD Cusco.

SEGUNDO.- DISPONER que el investigador ERIKSON FERNANDO USCAMAITA PACHECO, prosiga con todas las acciones vinculadas con el tema de investigación, las cuales deberán ajustarse al cumplimiento de las normas y directivas de la institución establecidas para tal fin.

TERCERO.- DISPONER que las instancias respectivas brinden las facilidades del caso para la ejecución del Proyecto de Investigación autorizado con la presente Resolución.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE.



JMME/aoq
CC: C.O.D. DE D.H.N.A.G.V. INTERESADO, ARCH
1307 2019 8006

www.essalud.gob.pe

Av. Anselmo Álvarez s/n
Wanchaq
Cusco, Perú
Tel.: 084-582690 y 084-228428

Cuestionario para validación de la "Ficha de recolección de datos de la Utilización de antifúngicos en el SDMU del HNAGV EsSalud – Cusco"		Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No estoy seguro	En Desacuerdo	En total desacuerdo
1	La ficha de recolección de datos propuesto incorpora la información necesaria para realizar una evaluación real de la utilización terapéutica de los antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.		X			
2	El formato de recolección de datos. Está bien estructurado y ordenado.		X			
3	La Ficha de recolección de datos propuesta permite realizar una adecuada evaluación y seguimiento a los pacientes que recibieron antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.	X				
4	La ficha de recolección de datos es aplicable a nivel intrahospitalario, en los servicios de hospitalización del HNAGV EsSalud- Cusco.		X			
5	Permite desarrollar el procedimiento de Farmacovigilancia complementario a la investigación			X		
6	Dada la estructura y sencillez de la ficha de recolección de datos, esta facilitara la labor del investigador para cumplir con el objetivo general de la investigación.	X				
Profesional que debe realizar la valoración del presente cuestionario						
Químico Farmacéutico ()		Médico ()				
Fuente: Elaboración propia						

Puntaje:

De Acuerdo: Determinado por un puntaje entre 28-35 puntos, lo que significa la aprobación y con ello la validación de la "Ficha de Recolección datos de la utilización de Antifúngicos" (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol)" en el SDMU del HNAGV EsSalud - Cusco

En Desacuerdo: Determinado por un puntaje entre 7-14 puntos, lo que significa la no validación de la Ficha de recolección de datos propuesta.


Yessika Fajana Quintana
COP 7824 RNE 170

Cuestionario para validación de la "Ficha de recolección de datos de la Utilización de antifúngicos en el SDMU del HNAGV EsSalud – Cusco"

		Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No estoy seguro	En desacuerdo	En total desacuerdo
1	La ficha de recolección de datos propuesto incorpora la información necesaria para realizar una evaluación real de la utilización terapéutica de los antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.		X			
2	El formato de recolección de datos. Está bien estructurado y ordenado.		X			
3	La Ficha de recolección de datos propuesta permite realizar una adecuada evaluación y seguimiento a los pacientes que recibieron antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.		X			
4	La ficha de recolección de datos es aplicable a nivel intrahospitalario, en los servicios de hospitalización del HNAGV EsSalud- Cusco.		X			
5	Permite desarrollar el procedimiento de Farmacovigilancia complementario a la investigación			X		
6	Dada la estructura y sencillez de la ficha de recolección de datos, esta facilitara la labor del investigador para cumplir con el objetivo general de la investigación.		X			
Profesional que debe realizar la valoración del presente cuestionario						
Químico Farmacéutico ()						
Fuente: Elaboración propia						
Médico ()						

Puntaje:

De Acuerdo: Determinado por un puntaje entre 28-35 puntos, lo que significa la aprobación y con ello la validación de la "Ficha de Recolección datos de la utilización de Antifúngicos" (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol)" en el SDMU del HNAGV EsSalud – Cusco

En Desacuerdo: Determinado por un puntaje entre 7-14 puntos, lo que significa la no validación de la Ficha de recolección de datos propuesta.


 DR. E. David Alvarez BARRA
 UNIDAD DE ASISTENCIA
 DE LA UNIDAD DE AGENTES VIVOS
 HERNANDEZ CARRILLO

Cuestionario para validación de la "Ficha de recolección de datos de la Utilización de antifúngicos en el SDMU del HNAGV EsSalud – Cusco"

		Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No estoy seguro	En desacuerdo	En total desacuerdo
1	La ficha de recolección de datos, propuesto incorpora la información necesaria para realizar una evaluación real de la utilización terapéutica de los antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.	X				
2	El formato de recolección de datos. Esta bien estructurado y ordenado.	X				
3	La Ficha de recolección de datos propuesta permite realizar una adecuada evaluación y seguimiento a los pacientes que recibieron antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.	X				
4	La ficha de recolección de datos es aplicable a nivel intrahospitalario, en los servicios de hospitalización del HNAGV EsSalud- Cusco.		X			
5	Permite desarrollar el procedimiento de Farmacovigilancia complementario a la investigación			X		
6	Dada la estructura y sencillez de la ficha de recolección de datos, esta facilitara la labor del investigador para cumplir con el objetivo general de la investigación.	X				
Profesional que debe realizar la valoración del presente cuestionario						
Químico Farmacéutico ()						Médico (X)
Fuente: Elaboración propia						

Puntaje:

De Acuerdo: Determinado por un puntaje entre 28-35 puntos, lo que significa la aprobación y con ello la validación de la "Ficha de Recolección datos de la utilización de Antifúngicos" (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol)" en el SDMU del HNAGV EsSalud - Cusco

En Desacuerdo: Determinado por un puntaje entre 7-14 puntos, lo que significa la no validación de la Ficha de recolección de datos propuesta


DOREL J. MEDINA ROSADO
MÉDICO INTERNISTA
CNP 21107 RNE 11721

Cuestionario para validación de la "Ficha de recolección de datos de la Utilización de antifúngicos en el SDMU del HNAGV EsSalud – Cusco"		Totamente de acuerdo	De acuerdo	No estoy seguro	En desacuerdo	En total desacuerdo
1	La ficha de recolección de datos propuesto incorpora la información necesaria para realizar una evaluación real de la utilización terapéutica de los antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.	X				
2	El formato de recolección de datos. Está bien estructurado y ordenado.	X				
3	La Ficha de recolección de datos propuesta permite realizar una adecuada evaluación y seguimiento a los pacientes que recibieron antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.	X				
4	La ficha de recolección de datos es aplicable a nivel intrahospitalario, en los servicios de hospitalización del HNAGV EsSalud- Cusco.		X			
5	Permite desarrollar el procedimiento de Farmacovigilancia complementario a la investigación			X		
6	Dada la estructura y sencillez de la ficha de recolección de datos, esta facilitara la labor del investigador para cumplir con el objetivo general de la investigación.	X				
Profesional que debe realizar la valoración del presente cuestionario Químico Farmacéutico () Médico (X) Fuente: Elaboración propia						

Puntaje:

De Acuerdo: Determinado por un puntaje entre 28-35 puntos, lo que significa la aprobación y con ello la validación de la "Ficha de Recolección datos de la utilización de Antifúngicos" (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol)" en el SDMU del HNAGV EsSalud – Cusco.

En Desacuerdo: Determinado por un puntaje entre 7-14 puntos, lo que significa la no validación de la Ficha de recolección de datos propuesta.


FABIAN ZAMALLOA TRIDENO
 SERVIDOR DE NEFROLOGIA
 CNP: 3388

 INSTIT. MAC. AREA PC (HOSPITAL) VIG. 00017

Cuestionario para validación de la "Ficha de recolección de datos de la Utilización de antifúngicos en el SDMU del HNAGV EsSalud – Cusco"						
		Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No estoy seguro	En desacuerdo	En total desacuerdo
1	La ficha de recolección de datos propuesto incorpora la información necesaria para realizar una evaluación real de la utilización terapéutica de los antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.		X			
2	El formato de recolección de datos. Está bien estructurado y ordenado.		X			
3	La Ficha de recolección de datos propuesta permite realizar una adecuada evaluación y seguimiento a los pacientes que recibieron antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.		X			
4	La ficha de recolección de datos es aplicable a nivel intrahospitalario, en los servicios de hospitalización del HNAGV EsSalud- Cusco.					
5	Permite desarrollar el procedimiento de Farmacovigilancia complementario a la investigación			X		
6	Dada la estructura y sencillez de la ficha de recolección de datos, esta facilitará la labor del investigador para cumplir con el objetivo general de la investigación.					
Profesional que debe realizar la valoración del presente cuestionario Químico Farmacéutico () Médico (X)						
Fuente: Elaboración propia						

Puntaje:

De Acuerdo: Determinado por un puntaje entre 28-35 puntos, lo que significa la aprobación y con ello la validación de la "Ficha de Recolección datos de la utilización de Antifúngicos" (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el SDMU del HNAGV EsSalud - Cusco

En Desacuerdo: Determinado por un puntaje entre 7-14 puntos, lo que significa la no validación de la Ficha de recolección de datos propuesta.



Cuestionario para validación de la "Ficha de recolección de datos de la Utilización de antifúngicos en el SDMU del HNAGV EsSalud – Cusco"		En desacuerdo	De acuerdo	En desacuerdo	De acuerdo	En desacuerdo	De acuerdo
1	La ficha de recolección de datos, propuesto incorpora la información necesaria para realizar una evaluación real de la utilización terapéutica de los antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.		✓				
2	El formato de recolección de datos. Está bien estructurado y ordenado.		✓				
3	La Ficha de recolección de datos propuesta permite realizar una adecuada evaluación y seguimiento a los pacientes que recibieron antifúngicos (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el HNAGV EsSalud Cusco.		✓				
4	La ficha de recolección de datos es aplicable a nivel intrahospitalario, en los servicios de hospitalización del HNAGV EsSalud- Cusco.		✓				
5	Permite desarrollar el procedimiento de Farmacovigilancia complementario a la investigación		✓				
6	Dada la estructura y sencillez de la ficha de recolección de datos, esta facilitara la labor del investigador para cumplir con el objetivo general de la investigación.		✓				
Profesional que debe realizar la valoración del presente cuestionario							
Químico Farmacéutico ()		Médico (✓)					
Fuente: Elaboración propia							

Puntaje: 24


Dr. Rony Salazar Tinto
Médico de Especialidad en Medicina
Infectiosa y Enfermedades Tropicales
EsSalud - Cusco

De Acuerdo: Determinado por un puntaje entre 28-35 puntos, lo que significa la aprobación y con ello la validación de la "Ficha de Recolección de datos de la utilización de Antifúngicos" (Anfotericina B, Fluconazol, Caspofungina, Voriconazol) en el SDMU del HNAGV EsSalud - Cusco

En Desacuerdo: Determinado por un puntaje entre 7-14 puntos, lo que significa la no validación de la Ficha de recolección de datos propuesta.



ANEXO N° 02
FORMATO DE CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS

DATOS DE CONSUMO

Año	
Medicamento antifúngico	
Forma farmacéutica	
Concentración	
Costo unitario	

Consumo	Med. Interna.	UCI- UCIN	Medicina esp.	Cirugía general	Cirugía esp.	Ginecología.	Cardiología.	Pediatría.	Neonatología.
Enero									
Febrero									
Marzo									
Abril									
Mayo									
Junio									
Julio									
Agosto									
Setiembre									
Octubre									
Noviembre									
Diciembre									
Total de mg dispensados									
Costo total									

Observaciones:

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

¹University of Alabama at Birmingham; ²Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System and University of Michigan Medical School, Ann Arbor; ³University of Wisconsin, Madison; ⁴University of Pittsburgh, Pennsylvania; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶University of Texas Health Science Center, Houston; ⁷Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey; ⁸University of Pennsylvania, Philadelphia; ⁹Georgia Regents University, Augusta; ¹⁰Weill Cornell Medical Center and Cornell University, New York, New York; ¹¹Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia; and ¹²Harper University Hospital and Wayne State University, Detroit, Michigan

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. They are not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. IDSA considers adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in the light of each patient's individual circumstances.

Keywords. candidemia; invasive candidiasis; fungal diagnostics; azoles; echinocandins.

EXECUTIVE SUMMARY

Background

Invasive infection due to *Candida* species is largely a condition associated with medical progress, and is widely recognized as a major cause of morbidity and mortality in the healthcare environment. There are at least 15 distinct *Candida* species that cause human disease, but >90% of invasive disease is caused by the 5 most common pathogens, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. krusei*. Each of these organisms has unique virulence potential, antifungal susceptibility, and epidemiology, but taken as a whole, significant infections due to these organisms are generally referred to as invasive candidiasis. Mucosal *Candida* infections—especially those involving the oropharynx, esophagus, and vagina—are not considered to be classically invasive disease, but they are included in these guidelines. Since the last iteration of these guidelines in 2009 [1], there have been new data pertaining to diagnosis, prevention, and treatment for proven or suspected invasive candidiasis, leading to significant modifications in our treatment recommendations.

Summarized below are the 2016 revised recommendations for the management of candidiasis. Due to the guideline's relevance to pediatrics, the guideline has been reviewed and endorsed by the American Academy of Pediatrics (AAP) and

the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). The Mycoses Study Group (MSG) has also endorsed these guidelines. The panel followed a guideline development process that has been adopted by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), which includes a systematic method of grading both the quality of evidence (very low, low, moderate, and high) and the strength of the recommendation (weak or strong) [2] (Figure 1). [3] The guidelines are not intended to replace clinical judgment in the management of individual patients. A detailed description of the methods, background, and evidence summaries that support each recommendation can be found in the full text of the guideline.

1. What Is the Treatment for Candidemia in Nonneutropenic Patients? Recommendations

1. An echinocandin (caspofungin: loading dose 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose 200 mg, then 100 mg daily) is recommended as initial therapy (*strong recommendation; high-quality evidence*).
2. Fluconazole, intravenous or oral, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily is an acceptable alternative to an echinocandin as initial therapy in selected patients, including those who are not critically ill and who are considered unlikely to have a fluconazole-resistant *Candida* species (*strong recommendation; high-quality evidence*).
3. Testing for azole susceptibility is recommended for all blood-stream and other clinically relevant *Candida* isolates. Testing for echinocandin susceptibility should be considered in patients who have had prior treatment with an echinocandin and among those who have infection with *C. glabrata* or *C. parapsilosis* (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Received 28 October 2015; accepted 2 November 2015; published online 16 December 2015.

Correspondence: P. G. Pappas, University of Alabama at Birmingham, Division of Infectious Disease, 229 Tinsley Harrison Tower, 1900 University Blvd, Birmingham, AL 35294-0006 (pappas@uab.edu).

Clinical Infectious Diseases® 2016;62(4):e1–50

© The Author 2015. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciw933

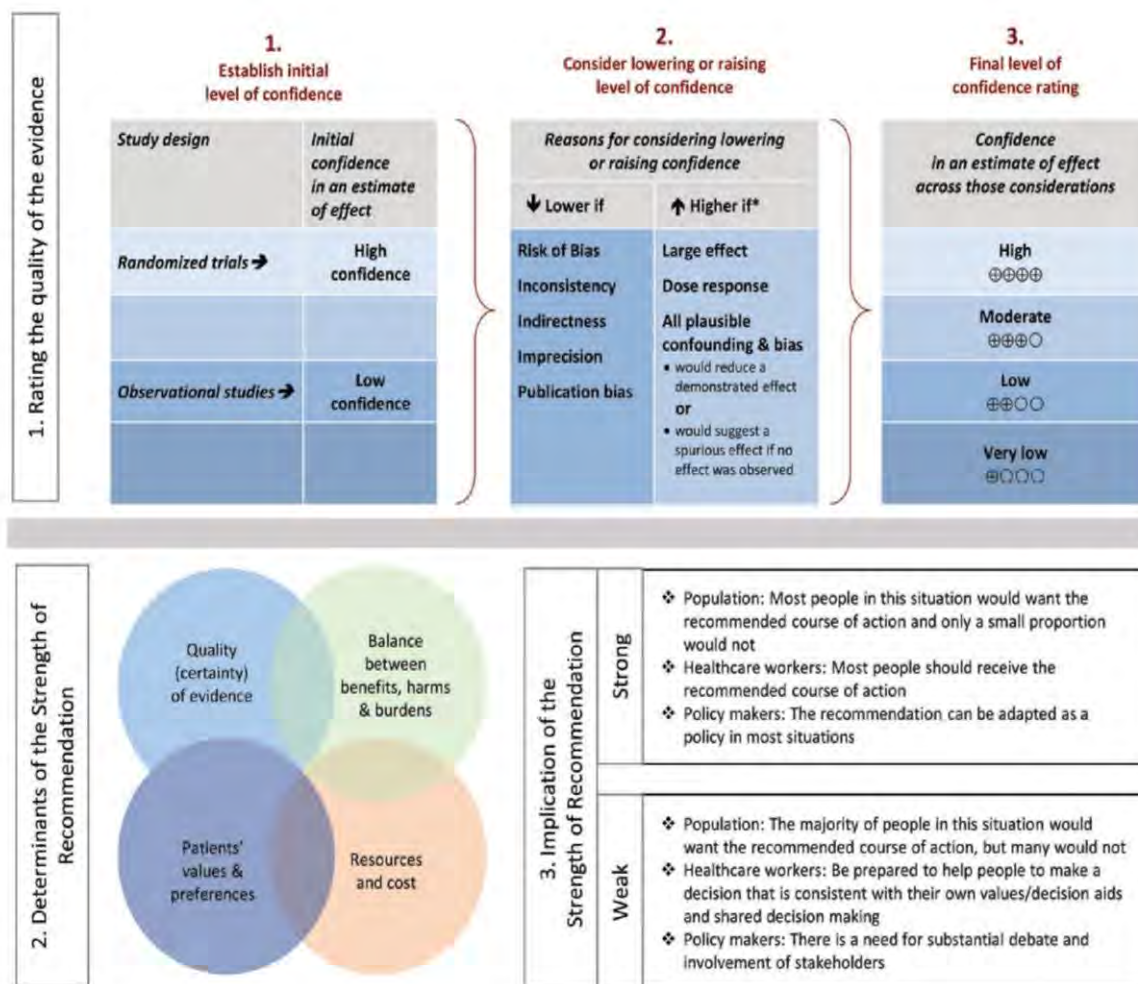


Figure 1. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology (unrestricted use of the figure granted by the US GRADE Network) [3].

- Transition from an echinocandin to fluconazole (usually within 5–7 days) is recommended for patients who are clinically stable, have isolates that are susceptible to fluconazole (eg. *C. albicans*), and have negative repeat blood cultures following initiation of antifungal therapy (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
- For infection due to *C. glabrata*, transition to higher-dose fluconazole 800 mg (12 mg/kg) daily or voriconazole 200–300 (3–4 mg/kg) twice daily should only be considered among patients with fluconazole-susceptible or voriconazole-susceptible isolates (*strong recommendation; low-quality evidence*).
- Lipid formulation amphotericin B (AmB) (3–5 mg/kg daily) is a reasonable alternative if there is intolerance, limited availability, or resistance to other antifungal agents (*strong recommendation; high-quality evidence*).
- Transition from AmB to fluconazole is recommended after 5–7 days among patients who have isolates that are susceptible to fluconazole, who are clinically stable, and in whom

- repeat cultures on antifungal therapy are negative (*strong recommendation; high-quality evidence*).
- Among patients with suspected azole- and echinocandin-resistant *Candida* infections, lipid formulation AmB (3–5 mg/kg daily) is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
- Voriconazole 400 mg (6 mg/kg) twice daily for 2 doses, then 200 mg (3 mg/kg) twice daily is effective for candidemia, but offers little advantage over fluconazole as initial therapy (*strong recommendation; moderate-quality evidence*). Voriconazole is recommended as step-down oral therapy for selected cases of candidemia due to *C. krusei* (*strong recommendation; low-quality evidence*).
- All nonneutropenic patients with candidemia should have a dilated ophthalmological examination, preferably performed by an ophthalmologist, within the first week after diagnosis (*strong recommendation; low-quality evidence*).
- Follow-up blood cultures should be performed every day or every other day to establish the time point at which

candidemia has been cleared (*strong recommendation; low-quality evidence*).

12. Recommended duration of therapy for candidemia without obvious metastatic complications is for 2 weeks after documented clearance of *Candida* species from the bloodstream and resolution of symptoms attributable to candidemia (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

II. Should Central Venous Catheters Be Removed in Nonneutropenic Patients With Candidemia?

Recommendation

13. Central venous catheters (CVCs) should be removed as early as possible in the course of candidemia when the source is presumed to be the CVC and the catheter can be removed safely; this decision should be individualized for each patient (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

III. What Is the Treatment for Candidemia in Neutropenic Patients?

Recommendations

14. An echinocandin (caspofungin: loading dose 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose 200 mg, then 100 mg daily) is recommended as initial therapy (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
15. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, is an effective but less attractive alternative because of the potential for toxicity (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
16. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, is an alternative for patients who are not critically ill and have had no prior azole exposure (*weak recommendation; low-quality evidence*).
17. Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, can be used for step-down therapy during persistent neutropenia in clinically stable patients who have susceptible isolates and documented bloodstream clearance (*weak recommendation; low-quality evidence*).
18. Voriconazole, 400 mg (6 mg/kg) twice daily for 2 doses, then 200–300 mg (3–4 mg/kg) twice daily, can be used in situations in which additional mold coverage is desired (*weak recommendation; low-quality evidence*). Voriconazole can also be used as step-down therapy during neutropenia in clinically stable patients who have had documented bloodstream clearance and isolates that are susceptible to voriconazole (*weak recommendation; low-quality evidence*).
19. For infections due to *C. krusei*, an echinocandin, lipid formulation AmB, or voriconazole is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
20. Recommended minimum duration of therapy for candidemia without metastatic complications is 2 weeks after documented clearance of *Candida* from the bloodstream, provided neutropenia and symptoms attributable to candidemia have resolved (*strong recommendation; low-quality evidence*).

21. Ophthalmological findings of choroidal and vitreal infection are minimal until recovery from neutropenia; therefore, dilated funduscopic examinations should be performed within the first week after recovery from neutropenia (*strong recommendation; low-quality evidence*).

22. In the neutropenic patient, sources of candidiasis other than a CVC (eg, gastrointestinal tract) predominate. Catheter removal should be considered on an individual basis (*strong recommendation; low-quality evidence*).

23. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)–mobilized granulocyte transfusions can be considered in cases of persistent candidemia with anticipated protracted neutropenia (*weak recommendation; low-quality evidence*).

IV. What Is the Treatment for Chronic Disseminated (Hepatosplenic) Candidiasis?

Recommendations

24. Initial therapy with lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily OR an echinocandin (micafungin: 100 mg daily; caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; or anidulafungin: 200-mg loading dose, then 100 mg daily), for several weeks is recommended, followed by oral fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for patients who are unlikely to have a fluconazole-resistant isolate (*strong recommendation; low-quality evidence*).
25. Therapy should continue until lesions resolve on repeat imaging, which is usually several months. Premature discontinuation of antifungal therapy can lead to relapse (*strong recommendation; low-quality evidence*).
26. If chemotherapy or hematopoietic cell transplantation is required, it should not be delayed because of the presence of chronic disseminated candidiasis, and antifungal therapy should be continued throughout the period of high risk to prevent relapse (*strong recommendation; low-quality evidence*).
27. For patients who have debilitating persistent fevers, short-term (1–2 weeks) treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids can be considered (*weak recommendation; low-quality evidence*).

V. What Is the Role of Empiric Treatment for Suspected Invasive Candidiasis in Nonneutropenic Patients in the Intensive Care Unit?

Recommendations

28. Empiric antifungal therapy should be considered in critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis and no other known cause of fever and should be based on clinical assessment of risk factors, surrogate markers for invasive candidiasis, and/or culture data from nonsterile sites (*strong recommendation; moderate-quality evidence*). Empiric antifungal therapy should be started as soon as possible in patients who have the above risk factors and who have clinical signs of septic shock (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
29. Preferred empiric therapy for suspected candidiasis in nonneutropenic patients in the intensive care unit (ICU) is

an echinocandin (caspofungin: loading dose of 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose of 200 mg, then 100 mg daily) (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

30. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, is an acceptable alternative for patients who have had no recent azole exposure and are not colonized with azole-resistant *Candida* species (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
31. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, is an alternative if there is intolerance to other antifungal agents (*strong recommendation; low-quality evidence*).
32. Recommended duration of empiric therapy for suspected invasive candidiasis in those patients who improve is 2 weeks, the same as for treatment of documented candidemia (*weak recommendation; low-quality evidence*).
33. For patients who have no clinical response to empiric antifungal therapy at 4–5 days and who do not have subsequent evidence of invasive candidiasis after the start of empiric therapy or have a negative non-culture-based diagnostic assay with a high negative predictive value, consideration should be given to stopping antifungal therapy (*strong recommendation; low-quality evidence*).

VI. Should Prophylaxis Be Used to Prevent Invasive Candidiasis in the Intensive Care Unit Setting?

Recommendations

34. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, could be used in high-risk patients in adult ICUs with a high rate (>5%) of invasive candidiasis (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).
35. An alternative is to give an echinocandin (caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; anidulafungin: 200-mg loading dose and then 100 mg daily; or micafungin: 100 mg daily) (*weak recommendation; low-quality evidence*).
36. Daily bathing of ICU patients with chlorhexidine, which has been shown to decrease the incidence of bloodstream infections including candidemia, could be considered (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).

VII. What Is the Treatment for Neonatal Candidiasis, Including Central Nervous System Infection?

What Is the Treatment for Invasive Candidiasis and Candidemia?

Recommendations

37. AmB deoxycholate, 1 mg/kg daily, is recommended for neonates with disseminated candidiasis (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
38. Fluconazole, 12 mg/kg intravenous or oral daily, is a reasonable alternative in patients who have not been on fluconazole prophylaxis (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

39. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, is an alternative, but should be used with caution, particularly in the presence of urinary tract involvement (*weak recommendation; low-quality evidence*).

40. Echinocandins should be used with caution and generally limited to salvage therapy or to situations in which resistance or toxicity preclude the use of AmB deoxycholate or fluconazole (*weak recommendation; low-quality evidence*).
41. A lumbar puncture and a dilated retinal examination are recommended in neonates with cultures positive for *Candida* species from blood and/or urine (*strong recommendation; low-quality evidence*).
42. Computed tomographic or ultrasound imaging of the genitourinary tract, liver, and spleen should be performed if blood cultures are persistently positive for *Candida* species (*strong recommendation; low-quality evidence*).
43. CVC removal is strongly recommended (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
44. The recommended duration of therapy for candidemia without obvious metastatic complications is for 2 weeks after documented clearance of *Candida* species from the bloodstream and resolution of signs attributable to candidemia (*strong recommendation; low-quality evidence*).

What Is the Treatment for Central Nervous System Infections in Neonates?

Recommendations

45. For initial treatment, AmB deoxycholate, 1 mg/kg intravenous daily, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
46. An alternative regimen is liposomal AmB, 5 mg/kg daily (*strong recommendation; low-quality evidence*).
47. The addition of flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily, may be considered as salvage therapy in patients who have not had a clinical response to initial AmB therapy, but adverse effects are frequent (*weak recommendation; low-quality evidence*).
48. For step-down treatment after the patient has responded to initial treatment, fluconazole, 12 mg/kg daily, is recommended for isolates that are susceptible to fluconazole (*strong recommendation; low-quality evidence*).
49. Therapy should continue until all signs, symptoms, and cerebrospinal fluid (CSF) and radiological abnormalities, if present, have resolved (*strong recommendation; low-quality evidence*).
50. Infected central nervous system (CNS) devices, including ventriculostomy drains and shunts, should be removed if at all possible (*strong recommendation; low-quality evidence*).

What Are the Recommendations for Prophylaxis in the Neonatal Intensive Care Unit Setting?

Recommendations

51. In nurseries with high rates (>10%) of invasive candidiasis, intravenous or oral fluconazole prophylaxis, 3–6 mg/kg twice

- weekly for 6 weeks, in neonates with birth weights <1000 g is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
52. Oral nystatin, 100 000 units 3 times daily for 6 weeks, is an alternative to fluconazole in neonates with birth weights <1500 g in situations in which availability or resistance preclude the use of fluconazole (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).
53. Oral bovine lactoferrin (100 mg/day) may be effective in neonates <1500 g but is not currently available in US hospitals (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).

VIII. What Is the Treatment for Intra-abdominal Candidiasis?

Recommendations

54. Empiric antifungal therapy should be considered for patients with clinical evidence of intra-abdominal infection and significant risk factors for candidiasis, including recent abdominal surgery, anastomotic leaks, or necrotizing pancreatitis (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
55. Treatment of intra-abdominal candidiasis should include source control, with appropriate drainage and/or debridement (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
56. The choice of antifungal therapy is the same as for the treatment of candidemia or empiric therapy for nonneutropenic patients in the ICU (See sections I and V) (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
57. The duration of therapy should be determined by adequacy of source control and clinical response (*strong recommendation; low-quality evidence*).

IX. Does the Isolation of *Candida* Species From the Respiratory Tract Require Antifungal Therapy?

Recommendation

58. Growth of *Candida* from respiratory secretions usually indicates colonization and rarely requires treatment with antifungal therapy (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

X. What Is the Treatment for *Candida* Intravascular Infections, Including Endocarditis and Infections of Implantable Cardiac Devices?

What Is the Treatment for *Candida* Endocarditis?

Recommendations

59. For native valve endocarditis, lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, with or without flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily, OR high-dose echinocandin (caspofungin 150 mg daily, micafungin 150 mg daily, or anidulafungin 200 mg daily) is recommended for initial therapy (*strong recommendation; low-quality evidence*).
60. Step-down therapy to fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, is recommended for patients who have susceptible *Candida* isolates, have demonstrated clinical stability, and have cleared *Candida* from the bloodstream (*strong recommendation; low-quality evidence*).

61. Oral voriconazole, 200–300 mg (3–4 mg/kg) twice daily, or posaconazole tablets, 300 mg daily, can be used as step-down therapy for isolates that are susceptible to those agents but not susceptible to fluconazole (*weak recommendation; very low-quality evidence*).
62. Valve replacement is recommended; treatment should continue for at least 6 weeks after surgery and for a longer duration in patients with perivalvular abscesses and other complications (*strong recommendation; low-quality evidence*).
63. For patients who cannot undergo valve replacement, long-term suppression with fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, if the isolate is susceptible, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
64. For prosthetic valve endocarditis, the same antifungal regimens suggested for native valve endocarditis are recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*). Chronic suppressive antifungal therapy with fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, is recommended to prevent recurrence (*strong recommendation; low-quality evidence*).

What Is the Treatment for *Candida* Infection of Implantable Cardiac Devices?

Recommendations

65. For pacemaker and implantable cardiac defibrillator infections, the entire device should be removed (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
66. Antifungal therapy is the same as that recommended for native valve endocarditis (*strong recommendation; low-quality evidence*).
67. For infections limited to generator pockets, 4 weeks of antifungal therapy after removal of the device is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
68. For infections involving the wires, at least 6 weeks of antifungal therapy after wire removal is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
69. For ventricular assist devices that cannot be removed, the antifungal regimen is the same as that recommended for native valve endocarditis (*strong recommendation; low-quality evidence*). Chronic suppressive therapy with fluconazole if the isolate is susceptible, for as long as the device remains in place is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

What Is the Treatment for *Candida* Suppurative Thrombophlebitis?

Recommendations

70. Catheter removal and incision and drainage or resection of the vein, if feasible, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
71. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, OR fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, OR an echinocandin (caspofungin 150 mg daily, micafungin 150 mg daily, or anidulafungin 200 mg daily) for at least 2 weeks after candidemia

(if present) has cleared is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

72. Step-down therapy to fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, should be considered for patients who have initially responded to AmB or an echinocandin, are clinically stable, and have a fluconazole-susceptible isolate (*strong recommendation; low-quality evidence*).

73. Resolution of the thrombus can be used as evidence to discontinue antifungal therapy if clinical and culture data are supportive (*strong recommendation; low-quality evidence*).

XI. What Is the Treatment for *Candida* Osteoarticular Infections?

What Is the Treatment for Candida Osteomyelitis?

Recommendations

74. Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for 6–12 months OR an echinocandin (caspofungin 50–70 mg daily, micafungin 100 mg daily, or anidulafungin 100 mg daily) for at least 2 weeks followed by fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for 6–12 months is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

75. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, for at least 2 weeks followed by fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for 6–12 months is a less attractive alternative (*weak recommendation; low-quality evidence*).

76. Surgical debridement is recommended in selected cases (*strong recommendation; low-quality evidence*).

What Is the Treatment for Candida Septic Arthritis?

77. Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for 6 weeks OR an echinocandin (caspofungin 50–70 mg daily, micafungin 100 mg daily, or anidulafungin 100 mg daily) for 2 weeks followed by fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for at least 4 weeks is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

78. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, for 2 weeks, followed by fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for at least 4 weeks is a less attractive alternative (*weak recommendation; low-quality evidence*).

79. Surgical drainage is indicated in all cases of septic arthritis (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

80. For septic arthritis involving a prosthetic device, device removal is recommended (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

81. If the prosthetic device cannot be removed, chronic suppression with fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, if the isolate is susceptible, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

XII. What Is the Treatment for *Candida* Endophthalmitis?

What Is the General Approach to Candida Endophthalmitis?

Recommendations

82. All patients with candidemia should have a dilated retinal examination, preferably performed by an ophthalmologist,

within the first week of therapy in nonneutropenic patients to establish if endophthalmitis is present (*strong recommendation; low-quality evidence*). For neutropenic patients, it is recommended to delay the examination until neutrophil recovery (*strong recommendation; low-quality evidence*).

83. The extent of ocular infection (chorioretinitis with or without macular involvement and with or without vitritis) should be determined by an ophthalmologist (*strong recommendation; low-quality evidence*).

84. Decisions regarding antifungal treatment and surgical intervention should be made jointly by an ophthalmologist and an infectious diseases physician (*strong recommendation; low-quality evidence*).

What Is the Treatment for Candida Chorioretinitis Without Vitritis?

Recommendations

85. For fluconazole-/voriconazole-susceptible isolates, fluconazole, loading dose, 800 mg (12 mg/kg), then 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily OR voriconazole, loading dose 400 mg (6 mg/kg) intravenous twice daily for 2 doses, then 300 mg (4 mg/kg) intravenous or oral twice daily is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

86. For fluconazole-/voriconazole-resistant isolates, liposomal AmB, 3–5 mg/kg intravenous daily, with or without oral flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

87. With macular involvement, antifungal agents as noted above PLUS intravitreal injection of either AmB deoxycholate, 5–10 µg/0.1 mL sterile water, or voriconazole, 100 µg/0.1 mL sterile water or normal saline, to ensure a prompt high level of antifungal activity is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

88. The duration of treatment should be at least 4–6 weeks, with the final duration depending on resolution of the lesions as determined by repeated ophthalmological examinations (*strong recommendation; low-quality evidence*).

What Is the Treatment for Candida Chorioretinitis With Vitritis?

Recommendations

89. Antifungal therapy as detailed above for chorioretinitis without vitritis, PLUS intravitreal injection of either amphotericin B deoxycholate, 5–10 µg/0.1 mL sterile water, or voriconazole, 100 µg/0.1 mL sterile water or normal saline is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

90. Vitrectomy should be considered to decrease the burden of organisms and to allow the removal of fungal abscesses that are inaccessible to systemic antifungal agents (*strong recommendation; low-quality evidence*).

91. The duration of treatment should be at least 4–6 weeks, with the final duration dependent on resolution of the lesions

as determined by repeated ophthalmological examinations (*strong recommendation; low-quality evidence*).

XIII. What Is the Treatment for Central Nervous System Candidiasis?

Recommendations

92. For initial treatment, liposomal AmB, 5 mg/kg daily, with or without oral flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
93. For step-down therapy after the patient has responded to initial treatment, fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
94. Therapy should continue until all signs and symptoms and CSF and radiological abnormalities have resolved (*strong recommendation; low-quality evidence*).
95. Infected CNS devices, including ventriculostomy drains, shunts, stimulators, prosthetic reconstructive devices, and biopolymer wafers that deliver chemotherapy should be removed if possible (*strong recommendation; low-quality evidence*).
96. For patients in whom a ventricular device cannot be removed, AmB deoxycholate could be administered through the device into the ventricle at a dosage ranging from 0.01 mg to 0.5 mg in 2 mL 5% dextrose in water (*weak recommendation; low-quality evidence*).

XIV. What Is the Treatment for Urinary Tract Infections Due to *Candida* Species?

What Is the Treatment for Asymptomatic Candiduria?

Recommendations

97. Elimination of predisposing factors, such as indwelling bladder catheters, is recommended whenever feasible (*strong recommendation; low-quality evidence*).
98. Treatment with antifungal agents is NOT recommended unless the patient belongs to a group at high risk for dissemination; high-risk patients include neutropenic patients, very low-birth-weight infants (<1500 g), and patients who will undergo urologic manipulation (*strong recommendation; low-quality evidence*).
99. Neutropenic patients and very low-birth-weight infants should be treated as recommended for candidemia (see sections III and VII) (*strong recommendation; low-quality evidence*).
100. Patients undergoing urologic procedures should be treated with oral fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, OR AmB deoxycholate, 0.3–0.6 mg/kg daily, for several days before and after the procedure (*strong recommendation; low-quality evidence*).

What Is the Treatment for Symptomatic *Candida* Cystitis?

Recommendations

101. For fluconazole-susceptible organisms, oral fluconazole, 200 mg (3 mg/kg) daily for 2 weeks is recommended (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
102. For fluconazole-resistant *C. glabrata*, AmB deoxycholate, 0.3–0.6 mg/kg daily for 1–7 days OR oral flucytosine, 25 mg/

kg 4 times daily for 7–10 days is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

103. For *C. krusei*, AmB deoxycholate, 0.3–0.6 mg/kg daily, for 1–7 days is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
104. Removal of an indwelling bladder catheter, if feasible, is strongly recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
105. AmB deoxycholate bladder irrigation, 50 mg/L sterile water daily for 5 days, may be useful for treatment of cystitis due to fluconazole-resistant species, such as *C. glabrata* and *C. krusei* (*weak recommendation; low-quality evidence*).

What Is the Treatment for Symptomatic Ascending *Candida* Pyelonephritis?

Recommendations

106. For fluconazole-susceptible organisms, oral fluconazole, 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily for 2 weeks is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
107. For fluconazole-resistant *C. glabrata*, AmB deoxycholate, 0.3–0.6 mg/kg daily for 1–7 days with or without oral flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
108. For fluconazole-resistant *C. glabrata*, monotherapy with oral flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily for 2 weeks, could be considered (*weak recommendation; low-quality evidence*).
109. For *C. krusei*, AmB deoxycholate, 0.3–0.6 mg/kg daily, for 1–7 days is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
110. Elimination of urinary tract obstruction is strongly recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
111. For patients who have nephrostomy tubes or stents in place, consider removal or replacement, if feasible (*weak recommendation; low-quality evidence*).

What Is the Treatment for *Candida* Urinary Tract Infection Associated With Fungus Balls?

Recommendations

112. Surgical intervention is strongly recommended in adults (*strong recommendation; low-quality evidence*).
113. Antifungal treatment as noted above for cystitis or pyelonephritis is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
114. Irrigation through nephrostomy tubes, if present, with AmB deoxycholate, 25–50 mg in 200–500 mL sterile water, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

XV. What Is the Treatment for Vulvovaginal Candidiasis?

Recommendations

115. For the treatment of uncomplicated *Candida* vulvovaginitis, topical antifungal agents, with no one agent superior to

another, are recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).

116. Alternatively, for the treatment of uncomplicated *Candida* vulvovaginitis, a single 150-mg oral dose of fluconazole is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
117. For severe acute *Candida* vulvovaginitis, fluconazole, 150 mg, given every 72 hours for a total of 2 or 3 doses, is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
118. For *C. glabrata* vulvovaginitis that is unresponsive to oral azoles, topical intravaginal boric acid, administered in a gelatin capsule, 600 mg daily, for 14 days is an alternative (*strong recommendation; low-quality evidence*).
119. Another alternative agent for *C. glabrata* infection is nystatin intravaginal suppositories, 100 000 units daily for 14 days (*strong recommendation; low-quality evidence*).
120. A third option for *C. glabrata* infection is topical 17% fluocytosine cream alone or in combination with 3% AmB cream administered daily for 14 days (*weak recommendation; low-quality evidence*).
121. For recurring vulvovaginal candidiasis, 10–14 days of induction therapy with a topical agent or oral fluconazole, followed by fluconazole, 150 mg weekly for 6 months, is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).

XVI. What Is the Treatment for Oropharyngeal Candidiasis?

Recommendations

122. For mild disease, clotrimazole troches, 10 mg 5 times daily, OR miconazole mucoadhesive buccal 50-mg tablet applied to the mucosal surface over the canine fossa once daily for 7–14 days are recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
123. Alternatives for mild disease include nystatin suspension (100 000 U/mL) 4–6 mL 4 times daily, OR 1–2 nystatin pastilles (200 000 U each) 4 times daily, for 7–14 days (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
124. For moderate to severe disease, oral fluconazole, 100–200 mg daily, for 7–14 days is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
125. For fluconazole-refractory disease, itraconazole solution, 200 mg once daily OR posaconazole suspension, 400 mg twice daily for 3 days then 400 mg daily, for up to 28 days are recommended (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
126. Alternatives for fluconazole-refractory disease include voriconazole, 200 mg twice daily, OR AmB deoxycholate oral suspension, 100 mg/mL 4 times daily (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
127. Intravenous echinocandin (caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; or anidulafungin: 200-mg loading dose, then 100 mg daily) OR intravenous AmB deoxycholate, 0.3 mg/kg daily, are other alternatives for refractory disease (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).
128. Chronic suppressive therapy is usually unnecessary. If required for patients who have recurrent infection, fluconazole, 100 mg 3 times weekly, is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
129. For HIV-infected patients, antiretroviral therapy is strongly recommended to reduce the incidence of recurrent infections (*strong recommendation; high-quality evidence*).
130. For denture-related candidiasis, disinfection of the denture, in addition to antifungal therapy is recommended (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

XVII. What Is the Treatment for Esophageal Candidiasis?

Recommendations

131. Systemic antifungal therapy is always required. A diagnostic trial of antifungal therapy is appropriate before performing an endoscopic examination (*strong recommendation; high-quality evidence*).
132. Oral fluconazole, 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily, for 14–21 days is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
133. For patients who cannot tolerate oral therapy, intravenous fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, OR an echinocandin (micafungin, 150 mg daily, caspofungin, 70-mg loading dose, then 50 mg daily, or anidulafungin, 200 mg daily) is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
134. A less preferred alternative for those who cannot tolerate oral therapy is AmB deoxycholate, 0.3–0.7 mg/kg daily (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
135. Consider de-escalating to oral therapy with fluconazole 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily once the patient is able to tolerate oral intake (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
136. For fluconazole-refractory disease, itraconazole solution, 200 mg daily, OR voriconazole, 200 mg (3 mg/kg) twice daily either intravenous or oral, for 14–21 days is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
137. Alternatives for fluconazole-refractory disease include an echinocandin (micafungin: 150 mg daily; caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; or anidulafungin: 200 mg daily) for 14–21 days, OR AmB deoxycholate, 0.3–0.7 mg/kg daily, for 21 days (*strong recommendation; high-quality evidence*).
138. Posaconazole suspension, 400 mg twice daily, or extended-release tablets, 300 mg once daily, could be considered for fluconazole-refractory disease (*weak recommendation; low-quality evidence*).
139. For patients who have recurrent esophagitis, chronic suppressive therapy with fluconazole, 100–200 mg 3 times weekly, is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).

140. For HIV-infected patients, antiretroviral therapy is strongly recommended to reduce the incidence of recurrent infections (*strong recommendation; high-quality evidence*).

INTRODUCTION

In the first section, the panel summarizes background information relevant to the topic. In the second section, the panel poses questions regarding the management of candidiasis, evaluates applicable clinical trial and observational data, and makes recommendations using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework [2]. The following 17 questions were answered:

- I. What is the treatment for candidemia in nonneutropenic patients?
- II. Should central venous catheters be removed in nonneutropenic patients with candidemia?
- III. What is the treatment for candidemia in neutropenic patients?
- IV. What is the treatment for chronic disseminated (hepatosplenic) candidiasis?
- V. What is the role of empiric treatment for suspected invasive candidiasis in nonneutropenic patients in the intensive care unit?
- VI. Should prophylaxis be used to prevent invasive candidiasis in the intensive care unit setting?
- VII. What is the treatment for neonatal candidiasis, including central nervous system infection?
- VIII. What is the treatment for intra-abdominal candidiasis?
- IX. Does the isolation of *Candida* species from the respiratory tract require antifungal therapy?
- X. What is the treatment for *Candida* intravascular infections, including endocarditis and infections of implantable cardiac devices?
- XI. What is the treatment for *Candida* osteoarticular infections?
- XII. What is the treatment for *Candida* endophthalmitis?
- XIII. What is the treatment for central nervous system candidiasis?
- XIV. What is the treatment for urinary tract infections due to *Candida* species?
- XV. What is the treatment for vulvovaginal candidiasis?
- XVI. What is the treatment for oropharyngeal candidiasis?
- XVII. What is the treatment for esophageal candidiasis?

Infections due to *Candida* species are major causes of morbidity and mortality in humans, causing a diverse spectrum of clinical disease ranging from superficial and mucosal infections to invasive disease associated with candidemia and metastatic organ involvement. As an entity, candidemia is one of the most common healthcare-associated bloodstream infections in US hospitals, typically ranking as the third or fourth most

common cause of healthcare-associated bloodstream infection. A recent multicenter point-prevalence survey identified *Candida* species as the most commonly isolated healthcare-associated bloodstream pathogen [4]. Among patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis, non-*albicans Candida* species constitute approximately 50% of all relevant isolates, representing a steady trend in many regions throughout the world for more than a decade [5–12].

Among the many clinical manifestations of candidiasis, candidemia and invasive candidiasis have been given the most attention in clinical trials. Candidemia is associated with up to 47% attributable mortality [5–13], and this is even higher among persons with septic shock [14]. Several authors have demonstrated that mortality is closely linked to both timing of therapy and/or source control [14–19]. That is, earlier intervention with appropriate antifungal therapy and removal of a contaminated central venous catheter (CVC) or drainage of infected material is generally associated with better overall outcomes [14–19]. CVCs are commonly linked with candidemia, but catheters are not always the source, especially among neutropenic patients in whom the gastrointestinal tract is a common source. Most experts agree that thoughtful patient-specific management of CVCs is critical in the overall management of the infection [19].

The continued reliance on blood cultures, which are notoriously insensitive as markers of disease, remains a significant obstacle to early intervention for this condition. The development of reliable nonculture assays is critical to providing the opportunity for earlier intervention and more targeted antifungal therapy among large numbers of patients in whom traditional blood cultures are insensitive or provide untimely results [20].

Species distribution is also a significant challenge for all forms of candidiasis, and there is considerable geographic, center-to-center, and even unit-to-unit variability in the prevalence of pathogenic *Candida* species [8–12]. Indeed, candidiasis is not one but rather several diseases, with each *Candida* species presenting its own unique characteristics with respect to tissue tropism, propensity to cause invasive disease, virulence, and antifungal susceptibility. A working knowledge of the local epidemiology and rates of antifungal resistance is critical in making informed therapeutic decisions while awaiting culture and susceptibility data.

Despite the overall robust nature of the randomized controlled trials examining treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis [21–34], no single trial has demonstrated clear superiority of one therapeutic agent over another. Careful analysis of these clinical data sometimes leads to conflicting conclusions. For instance, the use of amphotericin B (AmB) plus fluconazole is at least as effective as higher-dose (800 mg daily) fluconazole given alone for patients with candidemia [22], but there is little role for this combination in current practice, especially as echinocandins are such a safe

and effective alternative. Similarly, voriconazole is as effective as the strategy of sequential AmB and fluconazole for candidemia, but few would choose voriconazole in this setting as there is little advantage and potentially greater toxicity associated with using this agent compared to other therapies [23].

The echinocandins have emerged as preferred agents for most episodes of candidemia and invasive candidiasis, with the exception of central nervous system (CNS), eye, and urinary tract infections due to these organisms. This preference is based on a strong safety profile, convenience, early fungicidal activity, a trend toward better outcomes based on data from individual studies and combined analyses of candidemia studies [19, 25], and the emergence of azole-resistant *Candida* species. The recent emergence of multidrug-resistant *Candida* species further complicates the selection of antifungal therapy for the immediate future [10, 12, 35–38] as there are no good prospective data to guide therapy.

There is an abundance of clinical data generated from large randomized clinical trials for candidemia, *Candida* esophagitis, oropharyngeal candidiasis, and prophylaxis studies in special populations, such as patients in intensive care units (ICUs), neonates, and selected transplant recipients, and these studies have led to important insights into optimal therapeutic approaches in these vulnerable populations. For those with less common manifestations of disease, such as osteomyelitis, endophthalmitis, and infective endocarditis, treatment recommendations are largely based on extrapolation from randomized studies of patients with other forms of disease, small retrospective series, and anecdotal reports. Thus, there is a critical need to assess these data in an ongoing manner to provide timely recommendations pertaining to the management of patients with these less common forms of candidiasis.

METHODS

Panel Composition

The most recent version of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guideline on the management of patients with candidiasis was published in 2009 [1]. For this update, the IDSA Standards and Practice Guidelines Committee (SPGC) convened a multidisciplinary panel of 12 experts in the management of patients with candidiasis. The panel consisted of 12 members of IDSA, and included 11 adult infectious diseases physicians and 1 pediatric infectious diseases physician. All panel members were selected on the basis of their expertise in clinical and/or laboratory mycology with a focus on candidiasis.

Literature Review and Analysis

Panel members were each assigned to review the recent literature for at least 1 topic, evaluate the evidence, determine the strength of recommendations, and develop written evidence in support of these recommendations. PubMed, which includes Medline (1946 to present), was searched to identify relevant

studies for the *Candida* guideline PICO (population/patient, intervention/indicator, comparator/control, outcome) questions. Search strategies were developed and built by 2 independent health sciences librarians from the Health Sciences Library System, University of Pittsburgh. For each PICO question, the librarians developed the search strategies using PubMed's command language and appropriate search fields. Medical Subject Headings (MeSH) terms and keywords were used for the main search concepts of each PICO question. Articles in all languages and all publication years were included. Initial searches were created and confirmed with input from the guideline committee chairs and group leaders from August to November 2013. The searches were finalized and delivered between late November 2013 and January 2014. After the literature searches were performed, authors continued to review the literature and added relevant articles as needed.

Process Overview

The panel met face-to-face twice and conducted a series of conference calls over a 2-year period. The panel reviewed and discussed all recommendations, their strength, and the quality of evidence. Discrepancies were discussed and resolved, and all final recommendations represent a consensus opinion of the entire panel. For the final version of these guidelines, the panel as a group reviewed all individual sections.

Evidence Review: The GRADE Method

GRADE is a systematic approach to guideline development that has been described in detail elsewhere [2, 39]. The IDSA adopted GRADE in 2008. In the GRADE system, the guideline panel assigns each recommendation with separate ratings for the underlying quality of evidence supporting the recommendation and for the strength with which the recommendation is made (Figure 1). Data from randomized controlled trials begin as "high" quality, and data from observational studies begin as "low" quality. However, the panel may judge that specific features of the data warrant decreasing or increasing the quality of evidence rating, and GRADE provides guidance on how such factors should be weighed [39]. The strength assigned to a recommendation chiefly reflects the panel's confidence that the benefits of following the recommendation are likely to outweigh potential harms. While the quality of evidence is an important factor in choosing recommendation strength, it is not prescriptive.

Guidelines and Conflicts of Interest

The expert panel complied with the IDSA policy on conflicts of interest, which requires disclosure of any financial or other interest that may be construed as constituting an actual, potential, or apparent conflict. Panel members were provided IDSA's conflicts of interest disclosure statement and were asked to identify ties to companies developing products that may be affected by promulgation of the guideline. Information was requested regarding employment, consultancies, stock ownership, honoraria, research

funding, expert testimony, and membership on company advisory committees. Decisions were made on a case-by-case basis as to whether an individual's role should be limited as a result of a conflict. Potential conflicts of interests are listed in the Acknowledgments section.

Consensus Development Based on Evidence

The panel obtained feedback from 3 external peer reviewers. The guidelines were reviewed and endorsed by the MSG, the American Academy of Pediatrics (AAP) and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). The guideline was reviewed and approved by the IDSA SPGC and the IDSA Board of Directors prior to dissemination.

Revision Dates

At annual intervals, the panel chairs will be asked for their input on the need to update the guideline based on an examination of the current literature. The IDSA SPGC will consider this input and determine the necessity and timing of an update. If warranted, the entire panel or a subset thereof will be convened to discuss potential changes.

BACKGROUND

Antifungal Agents

Pharmacologic Considerations for Therapy for Candidiasis

Systemic antifungal agents shown to be effective for the treatment of invasive candidiasis comprise 4 major categories: the polyenes (amphotericin B [AmB] deoxycholate, liposomal AmB, AmB lipid complex [ABLC], and amphotericin B colloidal dispersion [ABCD, not available in the United States]), the triazoles (fluconazole, itraconazole, voriconazole, and posaconazole), the echinocandins (caspofungin, anidulafungin, and micafungin), and flucytosine. Data from a recently completed clinical trial comparing isavuconazole to an echinocandin for treatment of invasive candidiasis are unavailable at this time. Clinicians should become familiar with strategies to optimize efficacy through an understanding of relevant pharmacokinetic properties.

Amphotericin B

Most experience with AmB is with the deoxycholate preparation. Three lipid formulations of AmB have been developed and approved for use in humans: ABLC, ABCD, and liposomal AmB. These agents possess the same spectrum of activity as AmB deoxycholate, but daily dosing regimens and toxicity profiles differ for each agent. The 3 lipid formulation AmB agents have different pharmacological properties and rates of treatment-related adverse events and should not be interchanged without careful consideration. In this document, a reference to AmB, without a specific dose or other discussion of form, should be taken to be a reference to the general use of any of the AmB preparations. For most forms of invasive candidiasis, the typical intravenous dosage for AmB deoxycholate is 0.5–0.7 mg/kg daily, but dosages as high as 1 mg/kg daily should be

considered for invasive *Candida* infections caused by less susceptible species, such as *C. glabrata* and *C. krusei*. The typical dosage for lipid formulation AmB is 3–5 mg/kg daily when used for invasive candidiasis. Nephrotoxicity is the most common serious adverse effect associated with AmB deoxycholate therapy, resulting in acute kidney injury in up to 50% of recipients and an electrolyte-wasting tubular acidosis in a majority of patients [40, 41]. Lipid formulations of AmB are more expensive than AmB deoxycholate, but all have considerably less nephrotoxicity [42, 43]. Most observers agree that lipid formulations, with the exception of ABCD, have fewer infusion-related reactions than AmB deoxycholate. The impact of the pharmacokinetics and differences in toxicity of lipid formulations of AmB have not been formally examined in clinical trials. We are not aware of any forms of candidiasis for which lipid formulations of AmB are superior to AmB deoxycholate in terms of clinical efficacy. In addition, we are not aware of any situation in which lipid formulations should not be used, with the exception of urinary tract infections, because of reduced renal excretion of these formulations. Animal model studies suggest a pharmacokinetic and therapeutic advantage for liposomal AmB in the CNS [44]. Data demonstrating that AmB deoxycholate-induced nephrotoxicity is associated with a 6.6-fold increase in mortality have led many clinicians to use lipid formulations of AmB in proven or suspected candidiasis, especially among patients in a high-risk environment, such as an ICU [45].

Triazoles

Fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, and a new expanded-spectrum triazole, isavuconazole, demonstrate similar activity against most *Candida* species [46–51]. Each of the azoles has less activity against *C. glabrata* and *C. krusei* than against other *Candida* species. All of the azole antifungals inhibit cytochrome P450 enzymes to some degree [52]. Thus, clinicians must carefully consider the influence on a patient's drug regimen when adding or removing an azole. In large clinical trials, fluconazole demonstrated efficacy comparable to that of AmB deoxycholate for the treatment of candidemia [21, 22] and is also considered to be standard therapy for oropharyngeal, esophageal, and vaginal candidiasis, as well as urinary tract infections [53, 54]. Fluconazole is readily absorbed, with oral bioavailability resulting in concentrations equal to approximately 90% of those achieved by intravenous administration [55]. Absorption is not affected by food consumption, gastric pH, or disease state. Among the triazoles, fluconazole has the greatest penetration into the cerebrospinal fluid (CSF) and vitreous, achieving concentrations of >70% of those in serum [56–59]. For this reason, it is often used in the treatment of CNS and intraocular *Candida* infections. Fluconazole achieves urine concentrations that are 10–20 times the concentrations in serum and, thus, is the preferred treatment option for symptomatic cystitis [59]. For patients with invasive candidiasis, fluconazole

should be administered with an average loading dose of 800 mg (12 mg/kg), followed by an average daily dose of 400 mg (6 mg/kg). The higher-dose level (800 mg daily, 12 mg/kg) is often recommended for therapy of susceptible *C. glabrata* infections, but this has not been validated in clinical trials. Fluconazole elimination is almost entirely renal; thus, a dose reduction is needed in patients with creatinine clearance <50 mL/minute.

Itraconazole is only available in oral formulations. It has not been well studied for invasive candidiasis, and is generally reserved for patients with mucosal candidiasis, especially those who have experienced treatment failure with fluconazole [60]. Gastrointestinal absorption is variable among patients and is greater for the oral solution compared with the capsule formulation. Histamine receptor antagonists and proton pump inhibitors result in decreased absorption of the capsule formulation, whereas acidic beverages enhance absorption [61]. Administration of the capsule formulation with food increases absorption, but the oral solution is better absorbed on an empty stomach [62]. Oral formulations are dosed in adults at 200 mg 3 times daily for 3 days, then 200 mg once or twice daily thereafter.

Voriconazole has demonstrated effectiveness for both mucosal and invasive candidiasis [23, 63]. Its clinical use has been primarily for step-down oral therapy in patients with infection due to *C. krusei* and fluconazole-resistant, voriconazole-susceptible *C. glabrata*. CSF and vitreous concentrations are >50% of serum concentration, and voriconazole has been shown to be efficacious in case series for these infection sites [64–66]. Voriconazole does not accumulate in active form in the urine and thus should not be used for urinary candidiasis. The oral bioavailability of voriconazole is excellent and is not affected by gastric pH, but it decreases when the drug is administered with food [67, 68]. In adults, the recommended oral dosing regimen for candidiasis includes a loading dose of 400 mg (6 mg/kg) twice daily for 2 doses, followed by 200–300 mg (3–4 mg/kg) twice daily.

Intravenous voriconazole is complexed to a cyclodextrin molecule; after 2 loading doses of 6 mg/kg every 12 hours, a maintenance dosage of 3–4 mg/kg every 12 hours is recommended. Because of the potential for cyclodextrin accumulation and possible nephrotoxicity among patients with significant renal dysfunction, intravenous voriconazole is not currently recommended for patients with a creatinine clearance <50 mL/minute. However, retrospective examination of intravenous voriconazole use in patients with varying degrees of renal function below this cutoff value has not identified toxic effects, mitigating some of these concerns [69, 70]. Oral voriconazole does not require dosage adjustment for renal insufficiency, but it is the only triazole that requires dosage reduction for patients with mild to moderate hepatic impairment [71].

Common polymorphisms in the gene encoding the primary metabolic enzyme for voriconazole result in wide variability of serum levels [72]. Drug–drug interactions are common with voriconazole and should be considered when initiating and

discontinuing treatment with this compound [52]. Voriconazole has not been studied systematically in fluconazole-resistant *Candida* species, and with the exception of *C. krusei*, use is currently discouraged. Each of the triazoles can be associated with uncommon side effects. However, several effects are unique to voriconazole or more commonly associated with higher voriconazole concentrations, including hepatic injury, visual side effects, photosensitivity, periostitis, and CNS side effects [73–75].

Posaconazole does not have an indication for primary candidiasis therapy. It demonstrates in vitro activity against *Candida* species that is similar to that of voriconazole, but clinical data are inadequate to make an evidence-based recommendation for treatment of candidiasis other than oropharyngeal candidiasis [76]. Posaconazole is currently available as an extended-release tablet, an oral suspension, and an intravenous solution. The tablet formulation, given as 300 mg twice daily for 2 doses, then 300 mg daily produces predictable serum concentrations and excellent drug exposure and requires only once-daily dosing [77, 78]. The oral suspension has unpredictable bioavailability [79–81]. Intravenous posaconazole is given as 300 mg twice daily for 2 doses, then 300 mg daily.

Isavuconazole is a recently approved expanded-spectrum triazole antifungal with excellent in vitro activity against *Candida* species. Preliminary analysis of the recently completed large international double-blind trial comparing isavuconazole to an echinocandin for invasive candidiasis suggests that isavuconazole did not meet criteria for noninferiority (personal communication, Astellas US).

Echinocandins

Caspofungin, anidulafungin, and micafungin are available only as parenteral preparations [82–84]. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of the echinocandins are low for most *Candida* species, including *C. glabrata* and *C. krusei* [48–50]. However, recent case series have described treatment failure associated with resistant strains of *C. glabrata* [85, 86]. *Candida parapsilosis* demonstrates innately higher MICs to the echinocandins than do most other *Candida* species, which raises the concern that *C. parapsilosis* may be less responsive to the echinocandins.

Each of these agents has been studied for the treatment of esophageal candidiasis [24, 87, 88] and invasive candidiasis [25–34], and each has demonstrated efficacy in these situations. Recent pooled analyses of almost exclusively nonneutropenic patients included in randomized invasive candidiasis treatment trials suggest a survival advantage associated with initial echinocandin therapy [19].

All echinocandins have minimal adverse effects. The pharmacologic properties in adults are also very similar, and each is administered once daily intravenously [82–84]. Echinocandins achieve therapeutic concentrations in all infection sites with the exception of the eye, CNS, and urine [59]. The

major route of elimination is nonenzymatic degradation. None of the echinocandins require dosage adjustment for renal insufficiency or dialysis. Both caspofungin and micafungin undergo minimal hepatic metabolism, but neither drug is a major substrate for cytochrome P450. Caspofungin is the only echinocandin for which dosage reduction is recommended for patients with moderate to severe hepatic dysfunction. The usual intravenous dosing regimens for invasive candidiasis are as follows: caspofungin: loading dose 70 mg, then 50 mg daily; anidulafungin: loading dose 200 mg, then 100 mg daily; and micafungin: 100 mg daily (no loading dose needed).

Flucytosine

Flucytosine demonstrates broad antifungal activity against most *Candida* species, with the exception of *C. krusei*. The compound is available in the United States only as an oral formulation. The drug has a short half-life (2.4–4.8 hours) and is ordinarily administered at a dosage of 25 mg/kg 4 times daily for patients with normal renal function. Flucytosine demonstrates excellent absorption after oral administration (80%–90%), and most of the drug is excreted unchanged (microbiologically active) in the urine [89,90]; dose adjustment is necessary for patients with renal dysfunction [91,92]. The compound exhibits high penetration into the CNS and eye. Concentration-dependent toxicity results in bone marrow suppression and hepatitis.

Flucytosine is usually given in combination with another antifungal agent due to a high rate of emergence of resistance during monotherapy [93]. The most common use of flucytosine in the setting of *Candida* infection is in combination with AmB for patients with more refractory infections, such as *Candida* endocarditis, meningitis, or endophthalmitis. Occasionally, it is used for the treatment of symptomatic urinary tract candidiasis due to fluconazole-resistant *C. glabrata* [94].

Pediatric Dosing

There is considerable variation in the pharmacokinetics of antifungal agents between adult and pediatric patients, and the data on dosing in pediatric patients are limited. The pharmacological properties of antifungal agents in children and infants have been reviewed in detail [95]. The optimal dose of AmB deoxycholate in neonates has not been clearly defined; a dosage of 1 mg/kg is generally used [96–98]. The safety, efficacy, area under the curve, and maximal concentration of ABLC 2–5 mg/kg day are similar in adults and children [99]. The pharmacokinetics of liposomal AmB in neonates and children suggest that both volume and clearance are affected by weight [100].

Flucytosine clearance is directly proportional to glomerular filtration rate, and infants with a very low birth weight may accumulate high plasma concentrations because of poor renal function due to immaturity [101]. Thus, the use of flucytosine without careful monitoring of serum drug levels is discouraged in this group of patients.

Fluconazole pharmacokinetics vary with age, and the drug is rapidly cleared in children. Thus, a daily fluconazole dose of 12 mg/kg is necessary for neonates and children [102–105]. Voriconazole pharmacokinetics are also highly variable in children [106–108]. To attain plasma exposures comparable to those in adults receiving 4 mg/kg every 12 hours, a loading dose of intravenous voriconazole of 9 mg/kg twice daily, followed by 8 mg/kg twice daily is recommended in children. The recommended oral dose is 9 mg/kg twice daily (maximum dose 350 mg) [95,107]. There are no data on voriconazole dosing in children <2 years old, and there are no pediatric studies examining the pharmacokinetics of the intravenous formulation, the oral suspension, or the extended-release tablets of posaconazole.

Caspofungin and micafungin are approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for use in children. Caspofungin dosing is based on body surface area rather than weight. Dosing in children is a loading dose of 70 mg/m², followed by 50 mg/m²/day. Preliminary studies suggest an optimal dose of caspofungin in neonates of 25 mg/m²/day. The current recommendation for micafungin for invasive candidiasis is 2 mg/kg/day, with the option to increase to 4 mg/kg/day in children <40 kg. The optimal dose of micafungin in neonates is unknown, but likely to be 10 mg/kg/day or greater [109]. Anidulafungin should be dosed at 1.5 mg/kg/day for neonates and children [110–112].

Considerations During Pregnancy

AmB is the treatment of choice for invasive candidiasis in pregnant women [113]. Fluconazole, itraconazole, posaconazole, and isavuconazole should be avoided in pregnant women, especially those in the first trimester, because of the possibility of birth defects associated with their use. Voriconazole is contraindicated during pregnancy because of fetal abnormalities observed in animals. There are few data concerning the echinocandins; thus, their use is cautioned during pregnancy. Flucytosine is contraindicated during pregnancy because of fetal abnormalities observed in animals.

Therapeutic Drug Monitoring

Therapeutic drug monitoring (TDM) for itraconazole, voriconazole, posaconazole, and flucytosine has been shown to be useful for optimizing efficacy and limiting toxicity in patients receiving therapy for a variety of invasive fungal infections, including mucosal and invasive candidiasis [114]. The basis for TDM is widely variable concentrations among patients and a strong relationship between concentration and efficacy and/or toxicity.

For itraconazole, when measured by high-pressure liquid chromatography (HPLC), both itraconazole and its bioactive hydroxy-itraconazole metabolite are reported, the sum of which should be considered in assessing drug levels. Treatment success has been associated with concentrations ≥1 mg/L and toxicity with concentrations >5 mg/L. Bioassay levels are 3- to

7-fold higher than those measured by HPLC. Because of nonlinear pharmacokinetics in adults and genetic differences in metabolism, there is both inpatient and outpatient variability in serum voriconazole concentrations [115–118]. TDM should be considered for patients receiving voriconazole, because drug toxicity has been observed at higher serum concentrations and reduced clinical response has been observed at lower concentrations [117, 118]. The therapeutic trough concentration window for voriconazole is 1–5.5 mg/L. Few data are available to support a specific concentration to optimize posaconazole efficacy. Flucytosine monitoring is predominantly used to prevent concentration-associated toxicity. Peak concentrations <100 mg/L are recommended to avoid the predictable liver and bone marrow effects [119].

Antifungal Susceptibility Testing

Intensive efforts to develop standardized, reproducible, and relevant susceptibility testing methods for fungi have resulted in the development of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 and the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) methodologies for susceptibility testing of yeasts [120]. Interpretive breakpoints for susceptibility take into account the MIC, as well as pharmacokinetic/pharmacodynamic data and animal model data. They are reported for each species. Breakpoints have been established for most, but not all, drugs for the 5 most common *Candida* species [47, 50, 121, 122] (Table 1).

In many instances, clinical breakpoints have decreased from those used previously. For example, the prior *Candida* clinical breakpoint for susceptibility to fluconazole was ≤ 8 mg/L. With the new interpretation, the susceptible value has been reduced to ≤ 2 mg/L for *C. albicans*. For *C. glabrata*, there is no breakpoint established for susceptibility to fluconazole, itraconazole, posaconazole, or voriconazole (Table 1).

When there is no clinical breakpoint established, the epidemiologic cutoff value (ECV) based on an examination of the distribution of MICs within a species can be used. The ECV is defined as the MIC value that excludes non-wild type strains, notably isolates that are likely to contain a resistant mutant [50, 123]. The addition of the ECV method is particularly useful for detecting emergence of resistance in a *Candida* species at an institution.

The susceptibility of *Candida* to the currently available antifungal agents is generally predictable if the species of the infecting isolate is known. Currently, antifungal resistance in *C. albicans* is uncommon. However, individual isolates may not necessarily follow this general pattern [124]. Recent surveillance studies suggest that triazole resistance among *C. glabrata* isolates has increased to a degree that is difficult to rely upon these agents for therapy in the absence of susceptibility testing [12, 125, 126]. A similar trend has begun to emerge for a smaller proportion of *C. glabrata* isolates and the echinocandins [35, 85,

Table 1. Clinical Breakpoints for Antifungal Agents Against Common *Candida* Species

<i>Candida</i> Organism	Antifungal Agent	Clinical Breakpoint, $\mu\text{g/mL}^a$			
		S	SDD	I	R
<i>C. albicans</i>	Fluconazole	≤ 2	4		≥ 8
	Itraconazole	≤ 0.12	0.25–0.5		≥ 1
	Voriconazole	≤ 0.12		0.25–0.5	≥ 1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Caspofungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Micafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
<i>C. glabrata</i>	Fluconazole		32		≥ 64
	Itraconazole				
	Voriconazole				
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤ 0.12		0.25	≥ 0.5
	Caspofungin	≤ 0.12		0.25	≥ 0.5
	Micafungin	≤ 0.06		0.12	≥ 0.25
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	≤ 2	4		≥ 8
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤ 0.12		0.25–0.5	≥ 1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤ 2		4	≥ 8
	Caspofungin	≤ 2		4	≥ 8
	Micafungin	≤ 2		4	≥ 8
<i>C. tropicalis</i>	Fluconazole	≤ 2	4		≥ 8
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤ 0.12		0.25–0.5	≥ 1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Caspofungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Micafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
<i>C. krusei</i>	Fluconazole				
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤ 0.5		1	≥ 2
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Caspofungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Micafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1

Where no values are entered, there are insufficient data to establish clinical breakpoints.

Abbreviations: I, intermediate; MIC, minimum inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible; SDD, susceptible dose-dependent.

^a Clinical breakpoints adopted by the Clinical and Laboratory Standards Institute.

125]. The value of susceptibility testing for other *Candida* species is less clear, although resistance among *C. tropicalis* and *C. parapsilosis* has been reported from tertiary care institutions that have extensive use of antifungal agents [127, 128]. Because of these trends, susceptibility testing is increasingly used to guide the management of candidemia and invasive candidiasis.

Diagnosis of Candidiasis

Cultures of blood or other samples collected under sterile conditions have long been considered diagnostic gold standards for invasive candidiasis. Nonculture diagnostic tests, such as

antigen, antibody, or β -D-glucan detection assays, and polymerase chain reaction (PCR) are now entering clinical practice as adjuncts to cultures. If used and interpreted judiciously, these tests can identify more patients with invasive candidiasis and better direct antifungal therapy. To fully realize the benefits of combining culture and nonculture tests, however, clinicians must carefully consider the types of invasive candidiasis, understand the strengths and limitations of each assay, and interpret test results in the context of the clinical setting.

Use of Cultures in the Diagnosis of Invasive Candidiasis

Invasive candidiasis encompasses 3 entities: candidemia in the absence of deep-seated candidiasis, candidemia associated with deep-seated candidiasis, and deep-seated candidiasis in the absence of candidemia [20]. The distribution of these entities is likely to differ among centers; on balance, data suggest that the groups are approximately equal in size [129].

The overall sensitivity of blood cultures for diagnosing invasive candidiasis is roughly 50% [20]. The limit of detection of blood cultures is ≤ 1 colony-forming unit/mL [130, 131]. The limit of detection for cultures is at or below that of PCR [132–135]. As such, blood cultures should be positive during the vast majority of active *Candida* bloodstream infections. They may be negative in cases of extremely low-level candidemia, intermittent candidemia, deep-seated candidiasis that persists after sterilization of the bloodstream, or deep-seated candidiasis resulting from direct inoculation of *Candida* in the absence of candidemia. Blood cultures are limited by slow turnaround times (median time to positivity of 2–3 days, ranging from 1 to ≥ 7 days), and the fact that they may become positive relatively late in the disease course [130, 136]. Cultures of tissues or fluid recovered from infected sites during deep-seated candidiasis also exhibit poor sensitivity (often $<50\%$) and slow turnaround times, and require invasive sampling procedures that may be dangerous or contraindicated due to underlying medical conditions [137].

Antigen and Antibody Detection

Candida antigen and anti-*Candida* antibody detection has gained greater acceptance in Europe than the United States. In general, antigen detection is limited by rapid clearance from the bloodstream [138]. Concerns have been expressed about the reliability of antibody detection in immunosuppressed hosts, but assays have performed well in patients with neutropenia and cell-mediated immune defects (including hematopoietic cell and solid organ transplant recipients) [138, 139]. Serum immunoglobulin G (IgG) responses against specific antigens have typically performed better than immunoglobulin M (IgM) responses, suggesting that many patients mount amnestic responses or have ongoing, subclinical tissue invasion [139]. The best-studied test is a combined mannan/antimannan antibody assay, which is currently approved for use in Europe,

but not the United States (Platelia *Candida* Ag and Ab; Bio-Rad). In a meta-analysis of 14 studies, the sensitivity/specificity for the diagnosis of invasive candidiasis of mannan and anti-mannan IgG individually were 58%/93% and 59%/83%, respectively [140]. Values for the combined assay were 83% and 86%, with best performances for *C. albicans*, *C. glabrata*, and *C. tropicalis* infections. In one study of candidemia, at least one test was positive before blood culture in 73% of patients [141]. In a study of hepatosplenic candidiasis, at least one test was positive before radiographic changes in 86% of patients [142]. This assay is not used widely in the United States, and its role in the diagnosis and management of invasive candidiasis is unclear.

β -D-Glucan detection

β -D-glucan is a cell wall constituent of *Candida* species, *Aspergillus* species, *Pneumocystis jirovecii*, and several other fungi. A serum β -D-glucan assay (Fungitell; Associates of Cape Cod, East Falmouth, Massachusetts) has been approved by the FDA as an adjunct to cultures for the diagnosis of invasive fungal infections. True-positive results are not specific for invasive candidiasis, but rather suggest the possibility of an invasive fungal infection. For this reason, among patient populations that are also at risk for invasive mold infections, such as hematopoietic cell transplant recipients, β -D-glucan offers a theoretical advantage over more narrow assays for candidiasis. β -D-glucan detection can identify cases of invasive candidiasis days to weeks prior to positive blood cultures, and shorten the time to initiation of antifungal therapy [143]. Prophylactic or empiric antifungal treatment is likely to impact test performance. On the one hand, antifungal agents may reduce diagnostic sensitivity [144–146], but decreasing β -D-glucan levels may also correlate with responses to antifungal therapy [147].

In meta-analyses of β -D-glucan studies, the pooled sensitivity and specificity for diagnosing invasive candidiasis were 75%–80% and 80%, respectively [144–146]. A number of issues complicate the interpretation of these data, including uncertainties about the best cutoff value for a positive result, number of positive tests required to establish a diagnosis, and optimal timing and frequency of testing among at-risk patients. There is marked heterogeneity among studies in how they address these issues, as well as in patient and control populations, range and type of fungal pathogens targeted, invasive candidiasis disease entities, distributions of *Candida* species, prior antifungal use, specific β -D-glucan assays employed, and other aspects of study design and statistical interpretation.

The major concern about β -D-glucan detection is the potential for poor specificity and false positivity, which may be particularly problematic in the patient populations for which nonculture diagnostics would be most helpful. For example, false-positive results are rare in healthy controls, but decidedly more common among patients in an ICU [148]. Causes of false positivity include other systemic infections, such as

gram-positive and gram-negative bacteremia, certain antibiotics, such as intravenous amoxicillin-clavulanate (not available in the United States), hemodialysis, fungal colonization, receipt of albumin or immunoglobulin, use of surgical gauze or other material containing glucan, and mucositis or other disruptions of gastrointestinal mucosa [149–154]. The specificity of β -D-glucan can be improved by requiring consecutive positive results rather than a single result, but false positivity remains a significant limitation if the above-listed factors are common in the population tested. As an extreme example, the per-patient sensitivity/specificity and positive and negative predictive values of routine surveillance β -D-glucan testing in a recent study of lung transplant recipients were 64%/9% and 14%/50%, respectively [155]. Moreover, 90% of patients had at least one positive β -D-glucan result. Therefore, the test will be most useful if targeted to subgroups of patients whose clinical course or risk factors are particularly suggestive of invasive candidiasis or other fungal infection.

The role of β -D-glucan testing of samples other than serum in the diagnosis of invasive candidiasis is not established. Studies of β -D-glucan testing of CSF reported sensitivity and specificity of 100% and 95%–98%, respectively, for the diagnosis of non-*Candida* fungal CNS infections [156, 157]. β -D-glucan detection was highly sensitive and specific in a rabbit model of hematogenous *C. albicans* meningoencephalitis [158]. Limited data suggest that positive predictive values of β -D-glucan in bronchoalveolar lavage fluid are poor for diagnosing fungal pneumonia [159]. There are case reports for testing of samples collected from other sites of invasive *Candida* infection [160].

Limited data exist pertaining to the usefulness of β -D-glucan testing in children [161]. The optimal threshold for positivity of β -D-glucan testing in children is not known. In studies of uninfected immunocompetent individuals, mean β -D-glucan levels are slightly higher in children than adults [162]. Currently, it is not recommended to use β -D-glucan testing to guide pediatric clinical decision making.

Polymerase Chain Reaction

Candida PCR shares many of the potential benefits and shortcomings of β -D-glucan detection. Compared to cultures, PCR assays of various blood fractions have been shown to shorten the time to diagnosis of invasive candidiasis and initiation of antifungal therapy [134, 135]. The pooled sensitivity and specificity of PCR for suspected invasive candidiasis in a recent meta-analysis were 95% and 92%, respectively [134]. In probable invasive candidiasis, sensitivity of PCR and blood cultures was 85% and 38%, respectively. The impact of antifungal agents on diagnostic sensitivity was unclear. Data among patients colonized with *Candida* were surprisingly limited, but there was a trend toward lower specificity.

A major limitation of PCR studies is the lack of standardized methodologies and multicenter validation of assay performance.

A multicenter US study assessing the performance of a self-contained instrument that amplifies and detects *Candida* DNA by PCR and T2 magnetic resonance (T2 Biosystems, Lexington, Massachusetts), respectively, has been completed [163]. This assay is FDA approved, but its role in the early diagnosis and management of candidemia remains unclear until more data are available. PCR has potential advantages over β -D-glucan or antigen-antibody assays, including the capacity for species identification, detection of molecular markers for drug resistance, and multiplex formatting. In Europe, a whole-blood, multiplex real-time PCR assay (SeptiFast, Roche) that detects 19 bacteria and 6 fungi (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, and *Aspergillus fumigatus*) has been investigated in several studies of sepsis and neutropenic fever. Among patients with candidemia in one study, the sensitivity of the test was 94%; the only negative result was observed with *C. famata* candidemia [164]. The role of PCR in testing samples other than blood is not established.

Nonculture Diagnostic Testing for Blood Culture-Negative Invasive Candidiasis

The overwhelming majority of studies have examined nonculture diagnostics in the setting of candidemia. More limited data on deep-seated candidiasis demonstrate how these tests may identify cases that are currently missed by blood cultures. In a single-center study of prospectively enrolled patients, the sensitivities/specificities of the Fungitell β -D-glucan assay and a real-time quantitative PCR assay (ViraCor-IBT, Lee's Summit, Missouri) for invasive candidiasis were 56%/73% and 80%/70%, respectively [132]. More importantly, the sensitivities of contemporaneously collected blood cultures, β -D-glucan assay, and PCR samples among patients with deep-seated candidiasis (mostly intra-abdominal candidiasis) were 21%, 67%, and 88%, respectively. The combination of either a positive blood culture or positive β -D-glucan assay had sensitivity for invasive candidiasis of 79%; a positive blood culture or positive PCR sample was 98% sensitive. A second study investigated the serum β -D-glucan assay, *Candida* score (a predictive score for invasive candidiasis based on clinical parameters and burden of *Candida* colonization), and *Candida* colonization indices (predictive scores based on burden of colonization) among prospectively enrolled patients who were in surgical ICUs at 2 hospitals and who were at particularly high risk for intra-abdominal candidiasis [143]. The sensitivity/specificity of 2 consecutive positive β -D-glucan results was 65%/78%. In contrast, the sensitivity of blood cultures was only 7%. In addition to identifying cases missed by blood cultures, the β -D-glucan assay was positive a median of 5 and 6 days prior to positive intra-abdominal cultures and institution of antifungal therapy, respectively. The sensitivities of *Candida* scores and colonization indices were comparable to β -D-glucan, but specificities were poorer ($\leq 43\%$).

The interpretation of specificity in these studies was complicated by the fact that negative controls were also at risk for invasive candidiasis. Therefore, it is unclear if positive test results for controls were false positives (as defined in the studies) or true positives that were missed due to the poor sensitivity of intra-abdominal and blood cultures. Indeed, this is a central challenge in assessing new diagnostics for invasive candidiasis: How can test performance be accurately measured when the gold standard is inadequate?

I. What Is the Treatment for Candidemia in Nonneutropenic Patients?

Recommendations

1. An echinocandin (caspofungin: loading dose 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose 200 mg, then 100 mg daily) is recommended as initial therapy (*strong recommendation; high-quality evidence*).
2. Fluconazole, intravenous or oral, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily is an acceptable alternative to an echinocandin as initial therapy in selected patients, including those who are not critically ill and who are considered unlikely to have a fluconazole-resistant *Candida* species (*strong recommendation; high-quality evidence*).
3. Testing for azole susceptibility is recommended for all bloodstream and other clinically relevant *Candida* isolates. Testing for echinocandin susceptibility should be considered in patients who have had prior treatment with an echinocandin and among those who have infection with *C. glabrata* or *C. parapsilosis* (*strong recommendation; low-quality evidence*).
4. Transition from an echinocandin to fluconazole (usually within 5–7 days) is recommended for patients who are clinically stable, have isolates that are susceptible to fluconazole (eg, *C. albicans*), and have negative repeat blood cultures following initiation of antifungal therapy (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
5. For infection due to *C. glabrata*, transition to higher-dose fluconazole 800 mg (12 mg/kg) daily or voriconazole 200–300 (3–4 mg/kg) twice daily should only be considered among patients with fluconazole-susceptible or voriconazole-susceptible isolates (*strong recommendation; low-quality evidence*).
6. Lipid formulation AmB (3–5 mg/kg daily) is a reasonable alternative if there is intolerance, limited availability, or resistance to other antifungal agents (*strong recommendation; high-quality evidence*).
7. Transition from AmB to fluconazole is recommended after 5–7 days among patients who have isolates that are susceptible to fluconazole, who are clinically stable, and in whom repeat cultures on antifungal therapy are negative (*strong recommendation; high-quality evidence*).
8. Among patients with suspected azole- and echinocandin-resistant *Candida* infections, lipid formulation AmB (3–5 mg/

kg daily) is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

9. Voriconazole 400 mg (6 mg/kg) twice daily for 2 doses, then 200 mg (3 mg/kg) twice daily is effective for candidemia, but offers little advantage over fluconazole as initial therapy (*strong recommendation; moderate-quality evidence*). Voriconazole is recommended as step-down oral therapy for selected cases of candidemia due to *C. krusei* (*strong recommendation; low-quality evidence*).
10. All nonneutropenic patients with candidemia should have a dilated ophthalmological examination, preferably performed by an ophthalmologist, within the first week after diagnosis (*strong recommendation; low-quality evidence*).
11. Follow-up blood cultures should be performed every day or every other day to establish the time point at which candidemia has been cleared (*strong recommendation; low-quality evidence*).
12. Recommended duration of therapy for candidemia without obvious metastatic complications is for 2 weeks after documented clearance of *Candida* species from the bloodstream and resolution of symptoms attributable to candidemia (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

Evidence Summary

Candidemia has emerged as one of the most common causes of healthcare-associated bloodstream infections, and in many US hospitals, candidemia represents the third or fourth most common hospital-acquired bloodstream isolate. In most clinical settings, *C. albicans* is the most commonly isolated species, but the non-*albicans Candida* species together represent approximately 50% of the bloodstream isolates, and this has been a growing trend in many hospitals throughout the world for more than a decade [8–12].

There are significant challenges in treating candidemia and invasive candidiasis. First, the infection is associated with high mortality. Earlier therapy is associated with better overall outcomes [14–18], but there remain significant limitations to early diagnosis. The development of rapid diagnostic assays has been slow; thus, clinicians continue to rely on cultures to establish a diagnosis [20]. Second, there is considerable geographic, center-to-center, and even unit-to-unit variability of species causing candidemia [12]; each *Candida* species presents its own unique challenges with respect to virulence, pathogenicity, and antifungal susceptibility. Third, despite the overall robust nature of the randomized controlled trials examining treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis, no single trial has demonstrated the clear superiority of one therapeutic agent over another [19, 21–34]. Fourth, the recent emergence of multidrug-resistant *Candida* species will complicate the selection of antifungal therapy in the immediate future [10, 12, 35–38].

The selection of any particular agent for the treatment of candidemia should take into account a history of recent azole or

echinocandin exposure, a history of intolerance to an antifungal agent, the dominant *Candida* species and current susceptibility data in a particular clinical unit, severity of illness, relevant comorbidities, and evidence of involvement of the CNS, cardiac valves, and/or visceral organs. The risk of mortality among patients with candidemia ranges from 10% to 47% [6–8, 13], but the actual disease-associated mortality is more likely 10%–20%, with the risk of death being related to increasing age, higher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scores, infecting *Candida* species, immunosuppressive agents, preexisting renal dysfunction, venous catheter retention, and antifungal selection [8, 19, 165–167]. Early initiation of effective antifungal therapy and source control is critical in the successful treatment of candidemia, as demonstrated by data suggesting significantly higher mortality rates among patients with candidemia in whom antifungal therapy was delayed or considered inadequate, and/or in whom source control was not promptly attained [14, 16–18, 168].

The echinocandins demonstrate significant fungicidal activity against most *Candida* species, and each of these agents has demonstrated success in approximately 70%–75% of patients in randomized, comparative clinical trials [24–28, 31, 32]. Despite the need for intravenous administration, their superb efficacy, favorable safety profile, limited drug interactions, and concerns about fluconazole resistance have led many experts to favor the echinocandins as initial therapy for most adult patients with candidemia. Few studies comparing different echinocandins have been performed [28, 169], but most experts agree that these agents are sufficiently similar to be considered interchangeable.

Only one study comparing an echinocandin to fluconazole has been performed, and the results from this study suggest a strong trend toward more favorable outcomes with anidulafungin compared with fluconazole as primary therapy for candidemia [27]. In a subanalysis of patients with *C. albicans* infections, there was a significant improvement in global response among those receiving anidulafungin [31]. In another subanalysis of critically ill patients from this trial, those receiving anidulafungin had significantly better responses at end of therapy compared with fluconazole-treated patients [170]. A combined analysis of 7 of the largest randomized clinical trials comparing treatment for candidemia and invasive candidiasis and involving almost 2000 patients found that initial therapy with an echinocandin was a significant predictor of survival [19]. This same analysis identified higher APACHE II score, older age, and infection with *C. tropicalis* to be associated with worse outcomes and higher mortality [19].

It has become common practice for clinicians treating patients with candidemia to initiate an echinocandin, then change to an oral azole (typically fluconazole) once the patient has become clinically stable [1]. A recent open-label noncomparative trial assessed outcomes of patients who were treated with

anidulafungin for at least 5 days followed by step-down therapy to oral fluconazole or voriconazole (if the infecting organism was susceptible) when they were clinically stable and blood cultures had become negative [34]. There was no difference noted in outcomes among patients who continued on anidulafungin throughout the treatment course compared with those who were changed to an oral azole. Smaller pilot studies from Latin America and Asia demonstrated similar findings [33, 171]. Thus, on the basis of these data and other clinical trials [22, 23, 25, 26, 28, 33, 34, 171], the Expert Panel favors step-down therapy to fluconazole or voriconazole for patients who have improved clinically following initial therapy with an echinocandin, have documented clearance of *Candida* from the bloodstream, and who are infected with an organism that is susceptible to fluconazole (eg, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, and *C. tropicalis*) or voriconazole (eg, *C. krusei*). This transition usually occurs within 5–7 days, but this time is variable and ultimately dependent on patient response and clinician preference.

In many parts of the world, based on success rates reported from well-designed clinical trials, fluconazole remains standard therapy for patients with candidemia [21–23, 27]. However, in light of recent data on the efficacy of echinocandins and increasing resistance to fluconazole, the Expert Panel believes that fluconazole should be considered first-line therapy only in patients who are hemodynamically stable, who have had no previous exposure to azoles, and who do not belong in a group at high risk for *C. glabrata* infection, including those who are elderly, have underlying malignancy, or are diabetic.

In previous iterations of these guidelines, the Expert Panel favored fluconazole over an echinocandin for treatment of candidemia due to *C. parapsilosis* based on reports of decreased in vitro activity of echinocandins against this species and of echinocandin resistance among some isolates [11, 12, 172–175]. In spite of these laboratory observations, there have been no clinical studies that have demonstrated superiority of fluconazole over the echinocandins for the treatment of *C. parapsilosis* infections. Moreover, recent observational data from Spain among almost 200 patients with candidemia due to *C. parapsilosis* suggested no difference in outcome among patients who received initial treatment with an echinocandin compared with those who received other regimens [176]. Any recommendation supporting fluconazole over an echinocandin is generally based on theoretical concerns rather than on observed therapeutic failure of the echinocandins in these patients.

Voriconazole was shown to be as effective for candidemia and invasive candidiasis as the comparator regimen of sequential therapy with AmB for 4–7 days followed by fluconazole [23]. Voriconazole possesses activity against most *Candida* species, including *C. krusei* [177, 178], but the need for more frequent administration, less predictable pharmacokinetics, more drug interactions, and poor tolerance to the drug make it less attractive for initial therapy. Parenteral voriconazole appears

to be safe when administered to those with baseline renal dysfunction, despite concerns based on possible nephrotoxicity of its vehicle (sulfobutylether β -cyclodextrin) [70]. Voriconazole does not provide predictable activity against fluconazole-resistant *C. glabrata* [47, 177–179]. It does, however, fill an important niche for patients who have fluconazole-resistant isolates of *C. krusei*, *C. guilliermondii*, or *C. glabrata* that are voriconazole susceptible and who are ready for transition from an echinocandin or AmB to oral therapy.

There is little role for oral itraconazole for the treatment of candidemia, given the similar antifungal spectrum, ease of administration, superior pharmacokinetics, and better tolerability of fluconazole. Posaconazole has excellent in vitro activity against most *Candida* species. The extended-release tablet and the intravenous formulation could prove useful in the future, but currently there is no role for posaconazole in the treatment of candidemia. The broad-spectrum azole isavuconazole demonstrates similar in vitro activity against *Candida* species, as do voriconazole and posaconazole, and could prove useful in the future [180].

AmB has broad activity against all *Candida* species with the exception of *C. lusitanae*, which is frequently resistant. Lipid formulations of AmB are preferred to AmB deoxycholate and should be considered when there is a history of intolerance to echinocandins and/or azoles, the infection is refractory to other therapy, the organism is resistant to other agents, or there is a suspicion of infection due to non-*Candida* yeasts, such as *Cryptococcus neoformans* or *Histoplasma capsulatum*. Liposomal AmB, 3 mg/kg daily, has been shown to be as effective as micafungin for treatment of candidemia [26].

The emergence of echinocandin-resistant and echinocandin-/azole-resistant *Candida* isolates, especially *C. glabrata*, clearly has been documented, and this finding appears to be associated with worse clinical outcomes [10, 12, 35–37, 181, 182]. Fluconazole resistance is a frequent finding among echinocandin-resistant isolates [9, 10], further complicating therapeutic choices. There are currently no prospective data to inform a decision, but the Expert Panel favors lipid formulation AmB for treatment of patients with candidemia due to proven or suspected fluconazole and echinocandin-resistant (multidrug resistant) strains until more data become available.

Recent data suggest that as many as 16% of patients with candidemia have some manifestation of ocular involvement, and some of these patients will develop severe, sight-threatening endophthalmitis [70]. Thus, for all patients with candidemia, the Expert Panel strongly advises a dilated fundoscopic examination, preferably performed by an ophthalmologist, within the first week after initiation of specific antifungal therapy. Some groups have suggested that it is possible to stratify patients according to risk in an effort to avoid performing ophthalmologic examinations on all candidemic patients [183]. This approach is possibly more cost-effective than examining all patients

with candidemia, but the potential benefit of early identification of endophthalmitis and prevention of visual loss far outweighs the expense of performing a dilated fundoscopic examination.

Follow-up blood cultures every day or every other day until demonstration of clearance of *Candida* from the bloodstream are helpful to establish the appropriate duration of antifungal therapy. If there are no metastatic complications of candidemia, the duration of therapy with systemic antifungal agents should be 14 days following documented clearance of *Candida* species from the bloodstream and resolution of signs and symptoms attributable to infection. This recommendation is based on the results of several prospective, randomized trials in which this rule has been universally and successfully applied, and it is generally associated with few complications and relapses [21–23, 26–28, 30, 32–34].

II. Should Central Venous Catheters Be Removed in Nonneutropenic Patients With Candidemia?

Recommendation

13. CVCs should be removed as early as possible in the course of candidemia when the source is presumed to be the CVC and the catheter can be removed safely; this decision should be individualized for each patient (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

Evidence Summary

Central venous catheters and other intravascular devices are important risk factors in the development and persistence of candidemia in nonneutropenic patients [5, 7–9, 184]. A CVC is present in at least 70% of nonneutropenic patients with candidemia at the time that the diagnostic blood culture is obtained [5, 7–9, 170, 184–187]. The relationship of candidemia to CVCs has been assumed on the basis of observation, clinical experience, and an understanding of the role of biofilm in the genesis of bloodstream infections [188, 189]. That candidemia in nonneutropenic patients is commonly due to contaminated CVCs is undeniable, but there remains controversy as to how best to distinguish a catheter-associated candidemia from one that is related to another source, such as the gastrointestinal tract.

There have been no prospective clinical studies designed to examine CVC management as a primary measurement related to outcome. Moreover, several retrospective analyses have led to very different conclusions regarding the necessity and timing of CVC removal in the candidemic patient [19, 190–193]. Thus, the controversy continues, with some groups arguing for a strictly individualized approach to each patient [190] and others for an approach that removes CVCs in all nonneutropenic candidemic patients in whom it is safe and feasible to do so [19]. No prospective study has demonstrated a survival benefit to early CVC removal in patients who have candidemia, but most studies have demonstrated a shorter duration of candidemia and/or a trend toward improved outcomes [14, 21–23, 27, 28, 168, 192–200]. The recent combined analysis of 7 candidemia trials

observed a survival benefit among those who underwent CVC removal at some time during treatment for candidemia [19]. The survival benefit applied to patients across all levels of severity of illness as determined by APACHE II scores.

The Expert Panel members strongly believe that CVCs should be removed if this can be performed safely when candidemia is documented in the nonneutropenic patient. It is intuitive that each patient with candidemia must be managed individually with respect to CVC removal or retention, but on balance, the bulk of data supports an approach that leads to early removal among nonneutropenic patients in whom the catheter is a likely source of infection.

Among neutropenic patients, the role of the gastrointestinal tract as a source for disseminated candidiasis is evident from autopsy studies, but in an individual patient, it is difficult to determine the relative contributions of the gastrointestinal tract vs the CVC as the primary source of candidemia [195, 201]. An exception is made for candidemia due to *C. parapsilosis*, which is very frequently associated with CVCs [188, 189, 200, 202]. A recent retrospective analysis that included mostly non-neutropenic patients underscored the influence of early CVC removal, specifically among patients with *C. parapsilosis* bloodstream infection, on clinical outcome [176].

III. What Is the Treatment for Candidemia in Neutropenic Patients?

Recommendations

14. An echinocandin (caspofungin: loading dose 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose 200 mg, then 100 mg daily) is recommended as initial therapy (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
15. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, is an effective but less attractive alternative because of the potential for toxicity (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
16. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, is an alternative for patients who are not critically ill and have had no prior azole exposure (*weak recommendation; low-quality evidence*).
17. Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, can be used for step-down therapy during persistent neutropenia in clinically stable patients who have susceptible isolates and documented bloodstream clearance (*weak recommendation; low-quality evidence*).
18. Voriconazole, 400 mg (6 mg/kg) twice daily for 2 doses, then 200–300 mg (3–4 mg/kg) twice daily, can be used in situations in which additional mold coverage is desired (*weak recommendation; low-quality evidence*). Voriconazole can also be used as step-down therapy during neutropenia in clinically stable patients who have had documented bloodstream clearance and isolates that are susceptible to voriconazole (*weak recommendation; low-quality evidence*).
19. For infections due to *C. krusei*, an echinocandin, lipid formulation AmB, or voriconazole is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
20. Recommended minimum duration of therapy for candidemia without metastatic complications is 2 weeks after documented clearance of *Candida* from the bloodstream, provided neutropenia and symptoms attributable to candidemia have resolved (*strong recommendation; low-quality evidence*).
21. Ophthalmological findings of choroidal and vitreal infection are minimal until recovery from neutropenia; therefore, dilated funduscopic examinations should be performed within the first week after recovery from neutropenia (*strong recommendation; low-quality evidence*).
22. In the neutropenic patient, sources of candidiasis other than a CVC (eg, gastrointestinal tract) predominate. Catheter removal should be considered on an individual basis (*strong recommendation; low-quality evidence*).
23. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)–mobilized granulocyte transfusions can be considered in cases of persistent candidemia with anticipated protracted neutropenia (*weak recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Candidemia that develops in neutropenic patients is a life-threatening infection associated with acute disseminated candidiasis, a sepsis-like syndrome, multiorgan failure, and death. Outcomes are particularly poor in people with protracted neutropenia, such as that which develops after induction therapy for hematologic malignancies [190, 203, 204]. Candidemia associated with *C. tropicalis* is associated with particularly poor outcomes in neutropenic hosts. Chronic disseminated candidiasis (hepatosplenic candidiasis) can ensue as a complication of candidemia in neutropenic patients, especially when patients with gastrointestinal tract mucositis do not receive antifungal prophylaxis. There are no adequately powered randomized controlled trials of treatment of candidemia in neutropenic patients. The data are largely derived from single-arm studies, small subsets of randomized controlled studies that have enrolled mostly nonneutropenic patients, and pooled outcomes from randomized trials [205, 206].

Historically, candidemia in neutropenic patients was treated with an AmB formulation. The availability of voriconazole and the echinocandins has led to greater use of these agents, but without compelling clinical data. The extensive use of fluconazole for prophylaxis to prevent invasive candidiasis in neutropenic patients and the lack of meaningful prospective data has led to a diminished therapeutic role for this agent among these patients, except for use as maintenance, or step-down therapy after organism species and susceptibilities are obtained in clinically stable patients [207].

The numbers of neutropenic patients included in candidemia treatment studies are small. In these trials, 50% of caspofungin recipients vs 40% of AmB deoxycholate recipients [25], 68% of micafungin recipients vs 61% of liposomal AmB recipients [26], and 69% of micafungin recipients vs 64% of caspofungin

recipients [28] with neutropenia at onset of therapy were successfully treated. The randomized controlled trial of anidulafungin vs fluconazole enrolled too few neutropenic patients with candidemia to generate meaningful data regarding efficacy [27]. In 2 retrospective studies, successful outcomes for primary treatment of neutropenic patients were reported in 64% of those receiving AmB deoxycholate, 64% of those receiving fluconazole, and 68% of those receiving caspofungin [29, 208].

Additional insights can be gleaned from data derived from studies of empiric antifungal therapy involving febrile patients with neutropenia who had candidemia at baseline. In these studies, baseline candidemia was cleared in 73% of those treated with AmB deoxycholate vs 82% of those treated with liposomal AmB [209] and in 67% of those treated with caspofungin vs 50% of those treated with liposomal AmB [210]. Data from a large randomized trial also suggest that voriconazole is a reasonable choice for febrile patients with neutropenia and suspected invasive candidiasis for whom additional mold coverage is desired [211].

A systematic review was conducted to analyze available data generated in treatment trials and empiric therapy trials that enrolled neutropenic patients [205]. This included 17 trials that randomized 342 neutropenic patients with documented invasive candidiasis. Pooling of results favored use of nonpolyenes to AmB-containing comparators. Another pooled analysis that summarized results of treating with micafungin or comparators (liposomal AmB or caspofungin) for candidemia in the setting of malignancy-associated neutropenia from 2 randomized trials demonstrated success rates ranging from 53% to 85%, but no significant differences among treatment groups [206].

On the basis of these limited data, the success rates of antifungal therapy for candidemia in patients with neutropenia do not appear to be substantially different from those reported in the large randomized trials of nonneutropenic patients. However, conclusions may be limited by significant enrollment bias of selected patients. Although these data do not suggest less favorable outcomes associated with fluconazole and voriconazole, many experts prefer lipid formulation AmB or an echinocandin, which are fungicidal, as first-line agents. Similar to the approach in nonneutropenic patients, the recommended duration of therapy for candidemia in neutropenic patients is for 14 days after resolution of attributable signs and symptoms and clearance of the bloodstream of *Candida* species, provided that there has been recovery from neutropenia. When neutropenia is protracted, an antifungal drug should be continued until engraftment. This recommendation is based on limited data from prospective randomized trials and has been associated with few complications and relapses [209, 210].

The management of intravascular catheters in neutropenic patients with candidemia is less straightforward than in their nonneutropenic counterparts. Distinguishing gut-associated from vascular catheter-associated candidemia can be difficult in these patients [201]. The data for catheter removal are less compelling, and catheter removal often creates significant intravenous access

problems. An analysis of 842 patients enrolled in 2 phase 3 treatment trials failed to demonstrate significant clinical benefits of catheter removal in multivariable analyses that adjusted for other measures of prognostic significance [190]. The Expert Panel suggests that catheter removal should be considered on an individual basis, taking into account feasibility and risk of removal.

An extremely important factor influencing the outcome of candidemia in neutropenic patients is the recovery of neutrophils during therapy. In multiple cohort studies of patients with cancer who had candidemia, and pooled analyses of randomized trials, persistent neutropenia was associated with a greater chance of treatment failure [190, 203, 204, 212]. This has led to improvement of strategies to harvest granulocytes from donors (including community volunteers), using G-CSF mobilization, which has been shown to be safe and feasible [213]. Analysis of subsets of people within phase 1/2 granulocyte infusion studies, retrospective observations, and small cohort studies suggest that G-CSF-mobilized granulocyte transfusions may be of benefit in patients with persistent candidemia and prolonged neutropenia [213–215]. In a randomized controlled trial, granulocyte infusions were associated with few toxicities, but small numbers of patients in infection subgroups limited conclusions of efficacy [216]. The panel recommends consideration of granulocyte infusions in select situations, when such technology is feasible.

IV. What Is the Treatment for Chronic Disseminated (Hepatosplenic) Candidiasis?

Recommendations

24. Initial therapy with lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily OR an echinocandin (micafungin: 100 mg daily; caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; or anidulafungin: 200-mg loading dose, then 100 mg daily), for several weeks is recommended, followed by oral fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for patients who are unlikely to have a fluconazole-resistant isolate (*strong recommendation; low-quality evidence*).
25. Therapy should continue until lesions resolve on repeat imaging, which is usually several months. Premature discontinuation of antifungal therapy can lead to relapse (*strong recommendation; low-quality evidence*).
26. If chemotherapy or hematopoietic cell transplantation is required, it should not be delayed because of the presence of chronic disseminated candidiasis, and antifungal therapy should be continued throughout the period of high risk to prevent relapse (*strong recommendation; low-quality evidence*).
27. For patients who have debilitating persistent fevers, short term (1–2 weeks) treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids can be considered (*weak recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Chronic disseminated candidiasis is an uncommon syndrome seen almost entirely in patients who have hematologic

therapy has been associated with as much as a 50% reduction in mortality [14, 17, 18, 236]. Prompt and appropriate antifungal therapy is often delayed because of the relative insensitivity of blood cultures, the time needed for blood cultures to yield growth, the possibility of negative blood cultures with invasive abdominal candidiasis, and the lack of specific clinical signs and symptoms. Strategies for initiating empiric antifungal therapy include an evaluation of risk factors and use of surrogate markers.

Optimal utilization of risk factors and colonization status to derive clinical scoring systems and the interpretation of non-culture-based diagnostic tests to identify patients with invasive candidiasis to initiate early empiric antifungal therapy have been the subjects of many investigations. Retrospective and single-center studies have yielded conflicting results, depending on unique patient populations. Well-designed prospective clinical trials in this area have been difficult to perform, and many unanswered questions remain.

Risk factors for development of invasive candidiasis include *Candida* colonization, severity of illness, exposure to broad-spectrum antibiotics, recent major surgery, particularly abdominal surgery, necrotizing pancreatitis, dialysis, parenteral nutrition, corticosteroids, and the use of CVCs [237, 238]. Empiric therapy based solely on colonization with *Candida* species appears inadequate [16, 239]. Prospective studies evaluating the extent of *Candida* colonization with scores or indices have not been shown to change management, and they are labor intensive and expensive [234].

Several studies have looked at prediction models to identify patients at highest risk. These studies are characterized by high specificity, but low sensitivity, thus missing many patients with candidiasis [240–242]. A subset of postsurgical patients, particularly those with recurrent gastrointestinal perforation, anastomotic leaks, or acute necrotizing pancreatitis may be at uniquely high risk for candidiasis [238, 240, 243, 244]. The most important combination of factors in an individual patient has not been established.

Surrogate markers that have been evaluated in the ICU setting include β -D-glucan, mannan-antimannan antibodies, and PCR testing. β -D-glucan appears to be more sensitive than *Candida* colonization scores or indices, but appears to have low positive predictive value [245–248]. False-positive results are a problem, as noted in the Background section. The optimal timing and number of samples is unknown. In a recent prophylaxis trial of high-risk ICU patients, β -D-glucan testing performed twice weekly identified 87% of patients with proven candidiasis [249]. Small studies basing preemptive therapy on β -D-glucan testing suggest that the high negative predictive value of this test could be useful in excluding invasive candidiasis in the ICU setting [151, 248, 250–252].

Combined mannan-antimannan testing has variable sensitivity and specificity [142, 253]. Real-time PCR appears to have similar sensitivity to β -D-glucan for the diagnosis of candidemia, but may be more sensitive for the diagnosis of

other forms of invasive candidiasis [132]. Tests using magnetic biosensor technology for the rapid detection of *Candida* species from whole-blood samples (T2 Biosystems) are also promising [163]. Recommendations for the clinical use of these tests are challenging without robust data in the at-risk ICU population.

Limited clinical studies have evaluated the efficacy of empiric strategies. Retrospective studies indicate potential for higher survival when empiric antifungal therapy is given to high-risk patients [254]. Prospective clinical trials of empiric antifungal therapy in the ICU are difficult to conduct and have yielded conflicting results. Selected older studies, including those in specific patient populations, such as those with prior gastrointestinal surgery or bowel perforation, demonstrated potential benefit [255, 256]. In a randomized clinical trial of ICU patients at risk for invasive candidiasis and with unexplained fever, empiric fluconazole (800 mg daily for 14 days) was not associated with better outcomes when compared with placebo [257]. A recent study comparing caspofungin to placebo among ICU patients with signs of infection, *Candida* colonization, and clinical risk factors for invasive candidiasis was stopped prematurely due to poor patient accrual, confirming the difficulty in conducting these trials [249].

Widespread use of antifungal agents must be balanced against the cost, the risk of toxicity, and the emergence of resistance. None of the existing clinical trials have been adequately powered to assess the risk of the emergence of azole or echinocandin resistance. Empiric antifungal therapy should be considered in critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis and no other known cause of fever. Preference should be given to an echinocandin in hemodynamically unstable patients, those previously exposed to an azole, and in those colonized with azole-resistant *Candida* species. Fluconazole may be considered in hemodynamically stable patients who are colonized with azole-susceptible *Candida* species or who have no prior exposure to azoles. There are no data guiding the appropriate duration of empiric antifungal therapy among patients who have a clinical response to therapy, but it is logical that it should not differ from the treatment of documented candidemia. Conversely, therapy can be stopped after several days in the absence of clinical response if cultures and surrogate markers are negative.

VI. Should Prophylaxis Be Used to Prevent Invasive Candidiasis in the ICU Setting?

Recommendations

34. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, could be used in high-risk patients in adult ICUs with a high rate (>5%) of invasive candidiasis (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).
35. An alternative is to give an echinocandin (caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; anidulafungin: 200-mg

loading dose and then 100 mg daily; or micafungin: 100 mg daily) (*weak recommendation; low-quality evidence*).

36. Daily bathing of ICU patients with chlorhexidine, which has been shown to decrease the incidence of bloodstream infections including candidemia, could be considered (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).

Evidence Summary

Time to appropriate therapy in candidemia appears to have a significant impact on the outcome of patients with this infection [14, 17, 18]. However, insensitivity and significant delays using culture techniques, as well as limitations of rapid diagnostic tests, remain for this common cause of bloodstream infection among patients in the ICU [258, 259]. A safe and effective prophylactic strategy to prevent candidemia among high-risk patients could be of great benefit [260]. The approach to prophylaxis has been either broad, in which all patients within the ICU setting are treated [261, 262], or selective, in which only specific high-risk groups of patients are targeted for prophylaxis [249, 263, 264].

For ICUs that show very high rates of invasive candidiasis, in excess of the expected rates of <5% of patients, antifungal prophylaxis may be warranted in selected patients who are at highest risk [260]. Two randomized, placebo-controlled trials have shown a reduction in the incidence of invasive candidiasis in single units or single hospitals when fluconazole prophylaxis was used broadly in the ICU; one study targeted all patients in a surgical ICU [262] and, in the other, all patients receiving mechanical ventilation [261]. In both studies, *Candida* urinary tract infections, as well as invasive candidiasis and candidemia, were included as endpoints.

In a blinded placebo-controlled trial that enrolled a small number of patients, fluconazole prophylaxis was shown to decrease *Candida* intra-abdominal infections in high-risk patients in the surgical ICU [263]. A noncomparative, open-label trial using caspofungin prophylaxis in a small number of similar high-risk surgical patients also showed benefit [264]. A recent multicenter placebo-controlled, blinded clinical trial of caspofungin prophylaxis targeting only those ICU patients who met specific criteria for high risk for invasive candidiasis showed a trend toward reduction of invasive candidiasis, but was limited by the sample size [249].

Several meta-analyses have assessed the issue of fluconazole prophylaxis in ICU patients [265–268]. Not surprisingly, there were methodological differences among the studies, and there was variation among the study populations. All 4 meta-analyses showed that fluconazole prophylaxis was associated with a reduction in invasive candidiasis, but only 2 showed a reduction in candidemia [267, 268]. Importantly, only one analysis showed a reduction in mortality from invasive candidiasis [268]. None of the meta-analyses assessed the issues of adverse effects of antifungal agents, the emergence of resistance to fluconazole, or major ecological shifts in *Candida* species, topics of great

importance in the ICU setting. A Cochrane analysis confirmed the importance of focusing prophylactic efforts on high-risk patients, noting that the number needed to treat to prevent one case of invasive candidiasis in the ICU setting varied from 9 in high-risk patients to 188 in low-risk patients [269].

Few data exist on risk factors for candidemia in pediatric intensive care unit (PICU) patients. A population-based, case-control study conducted in a large tertiary care pediatric center found an incidence of candidemia of 3.5 per 1000 PICU admissions [270]. The presence of a CVC, a diagnosis of malignancy, and receipt of either vancomycin or an antianaerobic antimicrobial agent for >3 days were independently associated with the development of candidemia. Children who had ≥ 3 of these risk factors in different combinations had a predicted probability of developing candidemia of between 10% and 46%.

Data are accruing on the use of skin decolonization with antiseptic agents in the ICU to decrease bloodstream infections, including those caused by *Candida* species [271–274]. Several multicenter randomized clinical trials have shown that daily bathing of ICU patients with chlorhexidine decreases the incidence of both catheter-associated and non-catheter-associated hospital-acquired bloodstream infections [271–273]. These studies were aimed primarily at evaluating the impact on multidrug-resistant bacterial infections and provide few data on *Candida* infections. However, at least one of these trials found a significant reduction in catheter associated *Candida* bloodstream infections [272]. A meta-analysis on the effects of daily chlorhexidine bathing included 10 studies performed in an ICU setting, only one of which was a randomized controlled trial. The conclusion was that chlorhexidine bathing reduced the incidence of bloodstream infections, including catheter-associated bacterial infections [274]. Although not proven to prevent candidemia, there is little risk to the use of chlorhexidine in ICU patients, and this practice may prove beneficial.

VII. What Is the Treatment for Neonatal Candidiasis, Including Central Nervous System Infection?

What Is the Treatment for Neonatal Invasive Candidiasis and Candidemia?

Recommendations

37. AmB deoxycholate, 1 mg/kg daily, is recommended for neonates with disseminated candidiasis (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
38. Fluconazole, 12 mg/kg intravenous or oral daily, is a reasonable alternative in patients who have not been on fluconazole prophylaxis (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
39. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, is an alternative, but should be used with caution, particularly in the presence of urinary tract involvement (*weak recommendation; low-quality evidence*).

40. Echinocandins should be used with caution and generally limited to salvage therapy or to situations in which resistance or toxicity preclude the use of AmB deoxycholate or fluconazole (*weak recommendation; low-quality evidence*).
41. A lumbar puncture and a dilated retinal examination are recommended in neonates with cultures positive for *Candida* species from blood and/or urine (*strong recommendation; low-quality evidence*).
42. CT or ultrasound imaging of the genitourinary tract, liver, and spleen should be performed if blood cultures are persistently positive for *Candida* species (*strong recommendation; low-quality evidence*).
43. CVC removal is strongly recommended (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
44. The recommended duration of therapy for candidemia without obvious metastatic complications is for 2 weeks after documented clearance of *Candida* species from the bloodstream and resolution of signs attributable to candidemia (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Neonatal candidiasis occurs predominately in the neonatal intensive care unit (NICU). *Candida* species are the third most common pathogen associated with bloodstream infection in NICUs in the United States [275]. However, the incidence of neonatal candidiasis has decreased dramatically over the past decade [276–278]. Neonatal candidiasis is associated with significant risk of death, neurodevelopmental impairment in extremely low-birth-weight infants who weigh ≤ 1000 g, and increased healthcare costs [279–284]. The primary risk factor for neonatal candidiasis is prematurity with those neonates who have an extremely low birth weight at greatest risk. These infants are at high risk to have CNS involvement as a complication of candidemia [285, 286]. *Candida albicans* and *C. parapsilosis* account for 80%–90% of neonatal invasive candidiasis [278, 287].

Neonatal candidiasis differs from invasive disease in older patients in that neonates are more likely to present with nonspecific or subtle signs and symptoms of infection. *Candida* species invade virtually all tissues, including the retina, brain, heart, lung, liver, spleen, and joints [288]. Endocarditis is an uncommon complication of candidiasis in neonates. Although meningitis is seen frequently in association with candidemia, approximately half of neonates with *Candida* meningitis do not have a positive blood culture [285]. CNS disease in the neonate typically manifests as meningoencephalitis and should be assumed to be present in the neonate who has candidemia and signs and symptoms suggesting meningoencephalitis, as CSF findings of *Candida* infection may be unreliable. Neurodevelopmental impairment is common in survivors; therefore, careful follow-up of neurodevelopmental parameters is important [279, 281, 282, 284].

Recent studies have highlighted the significance of candiduria in the absence of candidemia in this population [281].

Extremely low-birth-weight infants with candiduria are at a substantial risk of death or neurodevelopmental impairment. Candiduria in this population should prompt an evaluation (blood cultures, lumbar puncture, and abdominal ultrasound) for disseminated *Candida* infection and warrants treatment.

The recommendation to treat neonatal candidiasis with AmB deoxycholate or fluconazole is based on small, single-center trials and 2 multicenter cohort studies [279, 289–291]. In contrast to adults and older children, AmB deoxycholate is well tolerated in neonates and does not seem to be associated with a high risk for nephrotoxicity. A recent comparative effectiveness study found that neonates treated with AmB lipid formulations had higher mortality than infants treated with AmB deoxycholate or fluconazole [291]. The difference in outcomes seen with lipid AmB formulations may be related to inadequate penetration of these drugs into the kidneys, inadequate dosing for premature neonates, or unknown confounders. Based on the current evidence, fluconazole and AmB deoxycholate are acceptable choices for therapy, and lipid formulations of AmB should be used with caution. There are few data on the use of echinocandins in neonates. There are concerns with echinocandins because concentrations in the CNS and in the urinary tract are low.

Dosing of antifungal agents is substantially different for neonates than it is for older children and adults. Limited pharmacokinetic data exist regarding dosing of AmB deoxycholate in neonates, and the pharmacokinetics appear to be highly variable in this population [96, 97, 101]. The recommended dose of 1 mg/kg daily results in higher estimates of clearance in infants compared with older children and may partially explain why the drug is better tolerated in neonates [98]. The duration of therapy is based primarily on adult and pediatric data, and there are no data to guide duration specifically in neonates.

Population pharmacokinetic studies have provided dosing information for fluconazole in the neonatal population [105, 292]. Based on these studies, fluconazole, 12 mg/kg daily, can be used to treat neonatal candidiasis. More recent data suggest that a loading dose of fluconazole of 25 mg/kg achieves the therapeutic target more rapidly than traditional dosing [292]. However, further studies of this dosing scheme are required before it can be recommended. Failure to promptly remove or replace CVCs in infants with candidemia places the infant at increased risk of prolonged infection, mortality, and long-term irreversible neurodevelopmental impairment [198, 279]. Removal and replacement of the catheter at an anatomically distinct site should be performed unless contraindicated.

What Is the Treatment for Central Nervous System Infections in Neonates?

Recommendations

45. For initial treatment, AmB deoxycholate, 1 mg/kg intravenous daily, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

46. An alternative regimen is liposomal AmB, 5 mg/kg daily (*strong recommendation; low-quality evidence*).
47. The addition of flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily, may be considered as salvage therapy in patients who have not had a clinical response to initial AmB therapy, but adverse effects are frequent (*weak recommendation; low-quality evidence*).
48. For step-down treatment after the patient has responded to initial treatment, fluconazole, 12 mg/kg daily, is recommended for isolates that are susceptible to fluconazole (*strong recommendation; low-quality evidence*).
49. Therapy should continue until all signs, symptoms, and CSF and radiological abnormalities, if present, have resolved (*strong recommendation; low-quality evidence*).
50. Infected CNS devices, including ventriculostomy drains and shunts, should be removed if at all possible (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

There are limited data to guide therapy for CNS *Candida* infections in the neonate. All AmB preparations, including the lipid formulations, penetrate the CNS and have fungicidal activity in the CNS [44]. AmB deoxycholate and liposomal AmB were found to have greater antifungal efficacy when studied in a rabbit model of *Candida* meningoencephalitis compared with the other formulations [44]. The clinician must weigh the benefits and drawbacks of using liposomal AmB with its good CSF penetration but poor urine levels vs using AmB deoxycholate with less good CSF levels but better urine levels.

The benefit of adding flucytosine for neonates with CNS candidiasis is uncertain. In the largest prospective study evaluating treatment outcomes of CNS candidiasis in neonates, the median time to clear CSF was longer for those who received flucytosine plus AmB deoxycholate (17.5 days; 6 infants), compared with those who received only AmB deoxycholate (6 days; 18 infants) [279]. In addition, flucytosine is poorly tolerated, and gastrointestinal side effects may hinder oral feeding in neonates. In general, flucytosine is used only in neonates who have not responded to AmB alone.

Data supporting the use of echinocandins in neonates are emerging; however, several key issues require further clarification. The optimal dose of echinocandins in neonates remains uncertain [109, 284, 293–297]. Furthermore, there are concerns regarding the penetration of echinocandins into the CSF. Echinocandins appear to penetrate brain tissue, but not the CSF, and achieve concentrations in brain shown to be effective in animal models when dosages higher than those recommended for humans have been used [298, 299]. Limited clinical data suggest that the echinocandins may be effective for the treatment of CNS infections in neonates, but are not adequate to recommend their use at this time [293].

What Are the Recommendations for Prophylaxis in the Neonatal Intensive Care Unit Setting?

Recommendations

51. In nurseries with high rates (>10%) of invasive candidiasis, intravenous or oral fluconazole prophylaxis, 3–6 mg/kg twice weekly for 6 weeks, in neonates with birth weights <1000 g is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
52. Oral nystatin, 100 000 units 3 times daily for 6 weeks, is an alternative to fluconazole in neonates with birth weights <1500 g in situations in which availability or resistance preclude the use of fluconazole (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).
53. Oral bovine lactoferrin (100 mg/day) may be effective in neonates <1500 g but is not currently available in US hospitals (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).

Evidence Summary

Numerous studies examining fluconazole prophylaxis for the prevention of invasive candidiasis in neonates have consistently demonstrated efficacy and possibly reduced mortality [300–310]. Fluconazole, 3 mg/kg or 6 mg/kg twice weekly, significantly reduced rates of invasive candidiasis in premature neonates weighing <1000 g in nurseries with a very high incidence of *Candida* infections [300, 302]. A 2007 Cochrane review of clinical trials of fluconazole prophylaxis demonstrated efficacy, with a typical relative risk of 0.23 and number needed to treat of 9. The number needed to treat varied substantially depending on the incidence of invasive candidiasis in a particular ICU. The majority of studies have demonstrated the safety of fluconazole prophylaxis and lack of emergence of resistance.

Enteral or orally administered nystatin has been shown to be effective in reducing invasive candidiasis in preterm infants [303, 311–313]. In one study, nystatin prophylaxis was also associated with a reduction in all-cause mortality [313]. However, there remains a paucity of data on nystatin prophylaxis in infants <750 grams (the group at highest risk), and nystatin may not always be able to be administered when there is an ileus, gastrointestinal disease, feeding intolerance, or hemodynamic instability. These clinical situations are very common in low-gestational-age premature infants and limit the broad applicability of nystatin prophylaxis as a preventive strategy.

Lactoferrin is a mammalian milk glycoprotein involved in innate immunity. In a randomized trial of bovine lactoferrin in infants <1500 g, the incidence of late-onset sepsis was significantly lower in the lactoferrin group than in the placebo group [314]. A secondary analysis of the clinical trial showed that lactoferrin also reduced the incidence of invasive fungal infections compared with placebo [314]. Further confirmation of the efficacy and safety of oral bovine lactoferrin for the prevention of invasive candidiasis is needed, especially in infants <750 g, because there were only a few neonates in this category in this trial.

VIII. What Is the Treatment for Intra-abdominal Candidiasis?

Recommendations

54. Empiric antifungal therapy should be considered for patients with clinical evidence of intra-abdominal infection and significant risk factors for candidiasis, including recent abdominal surgery, anastomotic leaks, or necrotizing pancreatitis (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
55. Treatment of intra-abdominal candidiasis should include source control, with appropriate drainage and/or debridement (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
56. The choice of antifungal therapy is the same as for the treatment of candidemia or empiric therapy for nonneutropenic patients in the ICU (See sections I and V) (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
57. The duration of therapy should be determined by adequacy of source control and clinical response (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Intra-abdominal candidiasis in patients who have had recent abdominal surgery or intra-abdominal events refers to a heterogeneous group of infections that includes peritonitis, abdominal abscess, and purulent or necrotic infection at sites of gastrointestinal perforation or anastomotic leak. Up to 40% of patients with secondary or tertiary peritonitis, as defined by a multinational consensus panel, may develop intra-abdominal candidiasis with a high mortality rate [243, 244, 315, 316]. A subset of postsurgical patients, particularly those with recurrent gastroduodenal perforation, anastomotic leaks, or acute necrotizing pancreatitis, are at uniquely high risk for invasive candidiasis [243, 244, 263, 316–320]. In other settings, such as perforated appendicitis, invasive candidiasis appears to be a rare complication [316, 319]. Infections are often polymicrobial, with yeast noted in as high as 20% of all cases and 40% in patients with a recent gastroduodenal perforation [319, 320].

Diagnosis is hampered by the lack of specific clinical signs and symptoms. Blood cultures are often negative [321]. A laboratory report of yeast isolated from an abdominal specimen must be evaluated to distinguish between contamination, colonization, and invasive infection. Swabs of superficial wounds and specimens taken from intra-abdominal catheters that have been in place for >24 hours do not provide useful information and should not be performed. In contrast, the presence of yeast obtained from normally sterile intra-abdominal specimens (operative room specimens, and/or drains that have been placed within 24 hours) in patients with clinical evidence for infection should be considered indicative of intra-abdominal candidiasis.

The role of surrogate markers and *Candida* risk scores in this setting has not been established. There are limited data on the utility of using β -D-glucan in postsurgical patients with suspected intra-abdominal candidiasis. In one study, β -D-glucan had a 72% positive predictive value and an 80% negative predictive

value for distinguishing colonization from intra-abdominal invasive candidiasis and performed better than *Candida* colonization scores or indices [143].

Clinical evidence for the use of antifungal therapy for patients with suspected intra-abdominal invasive candidiasis is limited. Most studies are small, uncontrolled, single-center, or performed in specific populations. Patients who have *Candida* species isolated from normally sterile abdominal cultures or drains placed within 24 hours and who have clinical evidence of infection should be treated for intra-abdominal candidiasis. Patients who have had gastroduodenal perforations, anastomotic leaks, necrotizing pancreatitis, or other intra-abdominal events without the isolation of *Candida* species and who are doing poorly despite treatment for bacterial infections may benefit from empiric antifungal therapy. Several meta-analyses of antifungal prophylaxis in high-risk surgical ICU patients have yielded conflicting results [265–268].

Source control with adequate drainage and/or debridement is an important part of therapy of intra-abdominal candidiasis [14]. The choice of antifungal agent should be guided by the *Candida* species isolated and knowledge of the local epidemiology, including antifungal susceptibility patterns. Duration of antifungal therapy should be guided by clinical response and the adequacy of source control.

IX. Does the Isolation of *Candida* Species From the Respiratory Tract Require Antifungal Therapy?

Recommendation

58. Growth of *Candida* from respiratory secretions usually indicates colonization and rarely requires treatment with antifungal therapy (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

Evidence Summary

The isolation of *Candida* species from the respiratory tract is commonly encountered among patients who are in the ICU and are intubated or have a chronic tracheostomy. This almost always reflects colonization of the airways and not infection. *Candida* pneumonia and lung abscess are very uncommon [322, 323]. Only rarely after aspiration of oropharyngeal material has primary *Candida* pneumonia or abscess been documented [324, 325]. Pneumonia due to *Candida* species is generally limited to severely immunocompromised patients who develop infection following hematogenous spread to the lungs. CT scan of the thorax usually shows multiple pulmonary nodules. Isolation of *Candida* species from respiratory samples in a patient who is severely immunosuppressed should trigger a search for evidence of invasive candidiasis.

Although the diagnosis of *Candida* pneumonia is supported by isolation of the organism from a bronchoalveolar lavage (BAL) specimen, a firm diagnosis requires histopathological evidence of invasive disease. Multiple prospective and retrospective autopsy studies consistently demonstrate the poor predictive

value of the growth of *Candida* from respiratory secretions, including BAL fluid [326–328]. In one prospective study, none of 77 patients who died in an ICU and who had clinical and radiologic evidence of pneumonia and a positive culture for *Candida* species from BAL or sputum demonstrated evidence of *Candida* pneumonia at autopsy [328]. Because of the rarity of *Candida* pneumonia, the extremely common finding of *Candida* in respiratory secretions, and the lack of specificity of this finding [329–331], a decision to initiate antifungal therapy should not be made on the basis of respiratory tract culture results alone.

Recent observations suggest that colonization of the airway with *Candida* species is associated with the development of bacterial colonization and pneumonia [332–336]. *Candida* airway colonization was also associated with worse clinical outcomes and higher mortality in these studies. However, it is not clear if *Candida* airway colonization has a causal relationship to poorer outcomes or is simply a marker of disease severity.

X. What Is the Treatment for *Candida* Intravascular Infections, Including Endocarditis and Infections of Implantable Cardiac Devices?

What Is the Treatment for Candida Endocarditis?

Recommendations

59. For native valve endocarditis, lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, with or without flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily, OR high-dose echinocandin (caspofungin 150 mg daily, micafungin 150 mg daily, or anidulafungin 200 mg daily) is recommended for initial therapy (*strong recommendation; low-quality evidence*).
60. Step-down therapy to fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, is recommended for patients who have fluconazole-susceptible *Candida* isolates, have demonstrated clinical stability, and have cleared *Candida* from the bloodstream (*strong recommendation; low-quality evidence*).
61. Oral voriconazole, 200–300 mg (3–4 mg/kg) twice daily, or posaconazole tablets, 300 mg daily, can be used as step-down therapy for isolates that are susceptible to those agents but not susceptible to fluconazole (*weak recommendation; very low-quality evidence*).
62. Valve replacement is recommended; treatment should continue for at least 6 weeks after surgery and for a longer duration in patients with perivalvular abscesses and other complications (*strong recommendation; low-quality evidence*).
63. For patients who cannot undergo valve replacement, long-term suppression with fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, if the isolate is susceptible, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
64. For prosthetic valve endocarditis, the same antifungal regimens suggested for native valve endocarditis are recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*). Chronic suppressive antifungal therapy with fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, is recommended to prevent recurrence (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

The incidence of *Candida* endocarditis has increased concurrent with the general increase in *Candida* infections [337]. Endocarditis should be suspected when blood cultures are persistently positive, when a patient with candidemia has persistent fever despite appropriate treatment, or when a new heart murmur, heart failure, or embolic phenomena occur in the setting of candidemia [338]. Most cases occur following cardiac valvular surgery, but other risk factors include injection drug use, cancer chemotherapy, prolonged presence of CVCs, and prior bacterial endocarditis. The signs, symptoms, and complications are generally similar to those of bacterial endocarditis, except for the frequent occurrence of large emboli to major vessels. Cases are fairly evenly divided between *C. albicans* and non-*albicans Candida* species [339].

Medical therapy of *Candida* endocarditis has occasionally been curative [340–348], but the optimum therapy for both native and prosthetic valve endocarditis in adults is a combination of valve replacement and a long course of antifungal therapy based on case reports, case series, cohort studies, a meta-analysis, and clinical experience [339, 349]. Valve repair and vegetectomy are alternatives to valve replacement. Most of the cases reported in the literature have been treated with AmB deoxycholate, with or without flucytosine [339, 342, 349–355]. Fluconazole monotherapy is associated with an unacceptably high rate of relapse and mortality [354]. However, fluconazole is useful for step-down therapy.

AmB deoxycholate and azoles have decreased activity when compared with echinocandins against biofilms formed by *Candida* in vitro, and they penetrate poorly into vegetations. Echinocandins and lipid formulations of AmB demonstrate more potent activity against *Candida* biofilms [356]. A prospective, open-label clinical trial, cohort studies, and several case reports show a role for the echinocandins in the treatment of endocarditis [228, 346, 348, 357–365]. Higher dosages of the echinocandins are thought to be necessary to treat endocarditis [228, 365]. Caspofungin has been used as monotherapy and in combination with AmB, azoles, or flucytosine in single case reports, but data are limited for the other echinocandins [346, 360, 361, 363, 365, 366].

Lifelong suppressive therapy with fluconazole has been used successfully after a course of primary therapy in patients for whom cardiac surgery is contraindicated; it has also been advocated to prevent late recurrence of *Candida* prosthetic valve endocarditis [360, 367, 368]. Because *Candida* endocarditis has a propensity to relapse months to years later, follow-up should be maintained for several years after treatment [350, 351].

What Is the Treatment for Candida Infection of Implantable Cardiac Devices?

Recommendations

65. For pacemaker and implantable cardiac defibrillator infections, the entire device should be removed (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

66. Antifungal therapy is the same as that recommended for native valve endocarditis (*strong recommendation; low-quality evidence*).
67. For infections limited to generator pockets, 4 weeks of antifungal therapy after removal of the device is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
68. For infections involving the wires, at least 6 weeks of antifungal therapy after wire removal is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
69. For ventricular assist devices that cannot be removed, the antifungal regimen is the same as that recommended for native valve endocarditis (*strong recommendation; low-quality evidence*). Chronic suppressive therapy with fluconazole, if the isolate is susceptible, for as long as the device remains in place is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

There are a few case reports and a single retrospective review of *Candida* infections of pacemakers and cardiac defibrillators [369–374]. The entire device should be removed and antifungal therapy given for 4–6 weeks depending on whether the infection involves the wires in addition to the generator pocket [369, 371–374]. Medical therapy alone has failed [370].

There are isolated case reports and a few case series on *Candida* infections of ventricular assist devices [375–378]. The Expert Panel believes that suppressive azole therapy after a full course of initial antifungal therapy is warranted. Many of these devices cannot be removed and suppression will be lifelong. The role of antifungal prophylaxis to prevent infection in all patients receiving an assist device remains controversial [378].

What Is the Treatment for Candida Suppurative Thrombophlebitis?

Recommendations

70. Catheter removal and incision and drainage or resection of the vein, if feasible, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
71. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, OR fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, OR an echinocandin (caspofungin 150 mg daily, micafungin 150 mg daily, or anidulafungin 200 mg daily) for at least 2 weeks after candidemia (if present) has cleared is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
72. Step-down therapy to fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, should be considered for patients who have initially responded to AmB or an echinocandin, are clinically stable, and have a fluconazole-susceptible isolate (*strong recommendation; low-quality evidence*).
73. Resolution of the thrombus can be used as evidence to discontinue antifungal therapy if clinical and culture data are supportive (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Most experience treating suppurative thrombophlebitis has been with AmB deoxycholate. Fluconazole and caspofungin have also been successful in some cases [379–381], but other agents used for primary treatment of candidemia, including echinocandins and voriconazole, should be effective [382]. Higher-than-usual doses of echinocandins should be used, similar to therapy for endocarditis.

Surgical excision of the vein plays an important role in the treatment of peripheral-vein *Candida* thrombophlebitis. When a central vein is involved, surgery is usually not an option. In some cases, systemic anticoagulation or thrombolytic therapy has been used as adjunctive therapy, but there are insufficient data to recommend their use. Thrombolytic therapy, in conjunction with antifungal therapy, has been used successfully in the management of an infected thrombus attached to a CVC in a patient with persistent candidemia [381].

XI. What Is the Treatment for *Candida* Osteoarticular Infections?

What Is the Treatment for Candida Osteomyelitis?

Recommendations

74. Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for 6–12 months OR an echinocandin (caspofungin 50–70 mg daily, micafungin 100 mg daily, or anidulafungin 100 mg daily) for at least 2 weeks followed by fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for 6–12 months is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
75. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, for at least 2 weeks followed by fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for 6–12 months is a less attractive alternative (*weak recommendation; low-quality evidence*).
76. Surgical debridement is recommended in selected cases (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Most patients with osteomyelitis present with a subacute to chronic course [383, 384]. The most common mechanism of infection is hematogenous dissemination, but direct inoculation and contiguous spread of infection also occur. Involvement of 2 or more bones is common, and therefore, when a single focus of infection is identified, there should be a search for other sites of involvement. The axial skeleton, especially the spine, is the most common site of involvement in adults; in children, the long bones are more commonly involved [228, 384–388]. Neither the clinical picture nor the findings on radiographic imaging are specific for *Candida* infection. *Candida albicans* remains the dominant pathogen. However, 2 retrospective reviews of a large number of cases found that non-*albicans Candida* were an increasingly frequent cause of *Candida* osteomyelitis and mixed infections with bacteria, especially *Staphylococcus aureus*, were not uncommon, underscoring the need for biopsy and culture [384, 389].

Treatment recommendations are based on case reports and case series. Historically, AmB deoxycholate has been the most commonly used agent [388]. Recent literature favors the use of fluconazole or an echinocandin over AmB [228, 384–386]. Fluconazole has been used successfully as initial therapy for patients who have susceptible isolates, but treatment failures have also been reported [390–393]. There are case reports of the successful treatment of osteomyelitis with itraconazole, voriconazole, posaconazole, and caspofungin [228, 229, 394–396].

Cure rates appear to be significantly higher when an antifungal agent is administered for at least 6 months [384, 385]. The addition of AmB deoxycholate or fluconazole to bone cement has been suggested to be of value as adjunctive therapy in complicated cases and appears to be safe, but this practice is controversial [397, 398].

Surgical debridement is frequently performed in conjunction with antifungal therapy. Some reports have found surgical therapy important for *Candida* vertebral osteomyelitis [387], but others have not found that to be the case [388]. Surgery is indicated in patients who have neurological deficits, spinal instability, large abscesses, or persistent or worsening symptoms during therapy [384].

On the basis of a small number of cases, *Candida* mediastinitis and sternal osteomyelitis in patients who have undergone sternotomy can be treated successfully with surgical debridement followed by either AmB or fluconazole [391, 399]. Irrigation of the mediastinal space with AmB is not recommended, because it can cause irritation. Antifungal therapy of several months' duration, similar to that needed for osteomyelitis at other sites, is appropriate.

What Is the Treatment for *Candida* Septic Arthritis?

77. Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for 6 weeks OR an echinocandin (caspofungin 50–70 mg daily, micafungin 100 mg daily, or anidulafungin 100 mg daily) for 2 weeks followed by fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for at least 4 weeks is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
78. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, for 2 weeks, followed by fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, for at least 4 weeks is a less attractive alternative (*weak recommendation; low-quality evidence*).
79. Surgical drainage is indicated in all cases of septic arthritis (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
80. For septic arthritis involving a prosthetic device, device removal is recommended (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
81. If the prosthetic device cannot be removed, chronic suppression with fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, if the isolate is susceptible, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Adequate drainage is critical to successful therapy of *Candida* arthritis. In particular, *Candida* arthritis of the hip requires open surgical drainage. Case reports have documented cures with AmB, fluconazole, and caspofungin therapy in combination with adequate drainage [400–402]. Administration of either AmB or fluconazole produces substantial synovial fluid levels, so that intra-articular injection of antifungal agents is not necessary.

Candida prosthetic joint infection generally requires resection arthroplasty, although success with medical therapy alone has been described rarely [403, 404]. The combination of removal and reimplantation of the prosthesis in 2 stages separated by 3–6 months and a prolonged period of antifungal therapy for at least 12 weeks after the resection arthroplasty and at least 6 weeks after prosthesis implantation is suggested on the basis of limited data [405–407]. The efficacy of antifungal-loaded cement spacers is controversial [408]. If the prosthetic device cannot be removed, chronic suppression with an antifungal agent, usually fluconazole, is necessary.

XII. What Is the Treatment for *Candida* Endophthalmitis?

What Is the General Approach to *Candida* Endophthalmitis?

Recommendations

82. All patients with candidemia should have a dilated retinal examination, preferably performed by an ophthalmologist, within the first week of therapy in nonneutropenic patients to establish if endophthalmitis is present (*strong recommendation; low-quality evidence*). For neutropenic patients, it is recommended to delay the examination until neutrophil recovery (*strong recommendation; low-quality evidence*).
83. The extent of ocular infection (chorioretinitis with or without macular involvement and with or without vitritis) should be determined by an ophthalmologist (*strong recommendation; low-quality evidence*).
84. Decisions regarding antifungal treatment and surgical intervention should be made jointly by an ophthalmologist and an infectious diseases physician (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Endophthalmitis refers to infections within the eye, usually involving the posterior chamber and sometimes also the anterior chamber. *Candida* endophthalmitis can be exogenous, initially affecting the anterior chamber and occurring following trauma or a surgical procedure. More often, *Candida* species cause endogenous infection in which the organism reaches the posterior chamber of the eye via hematogenous spread. Endogenous infections can be manifested as isolated chorioretinitis or as chorioretinitis with extension into the vitreous, leading to vitritis [409–412]. *Candida albicans* is the species most commonly responsible for endogenous endophthalmitis, but all *Candida* species that cause candidemia have been reported to cause

this complication [411–414]. Outcomes in terms of visual acuity depend on the extent of visual loss at the time of presentation and macular involvement [415].

Several basic principles are important in the approach to treatment of *Candida* infections of the eye. It should first be determined whether infection involves the anterior and/or posterior segment of the eye and whether the macula or vitreous are involved [70, 416–418]. Achieving adequate concentrations of the appropriate antifungal agent in the area of the eye that is infected is crucial to success [419, 420]. Infections involving the chorioretinal layer are more easily treated because this area of the posterior chamber is highly vascular; many systemic antifungal agents likely reach adequate concentrations within the choroid and the retina [420–422]. The antifungal susceptibilities of the infecting species are important. Species that are susceptible to fluconazole or voriconazole are more easily treated because these agents achieve adequate concentrations in the posterior segment of the eye, including the vitreous [419, 420, 422]. Treatment must be systemic to treat candidemia and other organ involvement, if present, in addition to the ocular infection.

Sight-threatening lesions near the macula or invasion into the vitreous usually necessitate intravitreal injection of antifungal agents, usually AmB deoxycholate or voriconazole, with or without vitrectomy, in addition to systemic antifungal agents [412, 419, 422–425]. The ophthalmologist plays a key role in following the course of endogenous *Candida* endophthalmitis, deciding when and if to perform intravitreal injections and vitrectomy.

The approach to the patient who has candidemia has evolved over time, and standard practice now includes consultation with an ophthalmologist to do a dilated retinal examination. The basis for the recommendation to perform an ophthalmological evaluation is not a result of randomized controlled trials showing the benefits of such an assessment, but rather clinical judgment that the result of missing and not appropriately treating *Candida* endophthalmitis could be of great consequence to the patient. The issue of whether an ophthalmological examination of all candidemic patients is cost-effective has been raised [183, 426]. The members of the Expert Panel believe that the risk of missing *Candida* endophthalmitis outweighs the cost of obtaining an ophthalmological examination. We are concerned about the greater risk of loss of visual acuity in patients who are examined only after manifesting ocular symptoms [415], and note that other centers report higher rates of endophthalmitis than reports from the centers cited by those who question the routine use of ocular examination [417, 418, 421].

What Is the Treatment for Candida Chorioretinitis Without Vitritis?

Recommendations

85. For fluconazole-/voriconazole-susceptible isolates, fluconazole, loading dose, 800 mg (12 mg/kg), then 400–800 mg

(6–12 mg/kg) daily OR voriconazole, loading dose 400 mg (6 mg/kg) intravenous twice daily for 2 doses, then 300 mg (4 mg/kg) intravenous or oral twice daily is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

86. For fluconazole-/voriconazole-resistant isolates, liposomal AmB, 3–5 mg/kg intravenous daily, with or without oral flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

87. With macular involvement, antifungal agents as noted above PLUS intravitreal injection of either AmB deoxycholate, 5–10 µg/0.1 mL sterile water, or voriconazole, 100 µg/0.1 mL sterile water or normal saline, to ensure a prompt high level of antifungal activity is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

88. The duration of treatment should be at least 4–6 weeks, with the final duration depending on resolution of the lesions as determined by repeated ophthalmological examinations (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

The greatest clinical experience for treatment of *Candida* endophthalmitis has been with intravenous AmB deoxycholate, only because it has been available for the longest time. However, this agent does not achieve adequate concentrations in the posterior chamber [419, 420, 427, 428]. In animal experiments in inflamed eyes, liposomal AmB achieved higher concentrations in the eye than either AmB deoxycholate or AmB lipid complex [427]. A few patients have been treated successfully with lipid formulations of AmB, but concentrations in the vitreous in humans have not been reported [429].

Flucytosine provides adjunctive synergistic activity when used with AmB; it should not be used as monotherapy because of development of resistance and reports of decreased efficacy in animal models [428]. It attains excellent levels in the ocular compartments, including the vitreous [412, 430]. Toxicity is common, and flucytosine serum levels must be monitored weekly to prevent dose-related toxicity.

Fluconazole is frequently used for the treatment of *Candida* endophthalmitis. In experimental animals, this agent achieves excellent concentrations throughout the eye, including the vitreous [428]. In humans, concentrations in the vitreous are approximately 70% of those in the serum [57]. Clinical and microbiological response rates in animals with experimental infection are somewhat conflicting, with most reports showing efficacy of fluconazole, but some noting better efficacy with AmB than fluconazole [428, 431, 432]. Early reports in humans noted the efficacy of fluconazole, but some patients had received intravitreal injection of antifungal agents, as well as systemic fluconazole [433, 434]. Despite the fact that no large published series has defined the efficacy of fluconazole therapy, this agent is routinely used for the treatment of *Candida* endophthalmitis [410, 411, 415, 421].

Voriconazole has played an increasing role in the treatment of endophthalmitis [419]. Concentrations in the vitreous in humans are approximately 40% of serum concentrations; the drug is relatively safe, and, like fluconazole, can be given by the oral or intravenous route [435–438]. It is more active than fluconazole against *C. glabrata*, although resistance is increasing and may preclude its use for some patients; it is uniformly active against *C. krusei*. Efficacy of voriconazole in treating *Candida* endophthalmitis has been documented, but not compared with fluconazole [429, 436, 438]. Serum and (presumably) intraocular concentrations of voriconazole are quite variable, and serum trough levels should be routinely monitored to achieve concentrations between 2 µg/mL and 5 µg/mL to enhance efficacy and avoid toxicity [118].

There are few data regarding the use of posaconazole for *Candida* endophthalmitis. Intraocular penetration is poor; this agent has been used in very few patients, and it is not approved for the treatment of candidemia [419].

Echinocandins are first-line agents for the treatment of candidemia. Whether they can effectively treat chorioretinitis without vitreal involvement cannot be answered with the data available. Penetration of all echinocandins into the different chambers of the eye is poor, and is especially poor in the vitreous [412, 419, 420]. When levels have been achieved in experimental animal models and in one study in humans with micafungin, the dosages needed have been higher than those currently licensed for use [112, 439–443]. Only a few case reports of the use of an echinocandin as monotherapy have been published, and the results are contradictory [444, 445]. With the availability of other agents that achieve adequate concentrations in the vitreous, there is little reason to recommend the use of echinocandins for *Candida* endophthalmitis.

Because involvement of the macula is sight-threatening and concentrations of antifungal agents in the posterior chamber do not immediately reach therapeutic levels, many ophthalmologists perform an intravitreal injection of either AmB deoxycholate or voriconazole to quickly achieve high antifungal activity in the posterior chamber. AmB is the agent that has been used most often for intravitreal injection [422, 423]. A dosage of 5–10 µg given in 0.1 mL sterile water is generally safe [419]. Intravitreal injection of lipid formulations of AmB has been compared with AmB deoxycholate in rabbits; all formulations showed toxicity at higher doses, but at 10 µg, the least toxic was liposomal AmB [446], confirming a prior study using a noncommercial liposomal formulation [447].

Voriconazole is increasingly used for intravitreal injection for both *Candida* and mold endophthalmitis [438, 448]. It has been shown to be safe in animal eyes at concentrations <250 µg/mL [449]. The usual dose given to humans is 100 µg in 0.1 mL sterile water or normal saline (achieving a final concentration of 25 µg/mL) [419, 438]. In vitrectomized eyes, the half-life of both AmB and voriconazole is shortened, and repeated injections may be required [450, 451].

What Is the Treatment for *Candida* Chorioretinitis With Vitritis?

Recommendations

89. Antifungal therapy as detailed above for chorioretinitis without vitritis, PLUS intravitreal injection of either amphotericin B deoxycholate, 5–10 µg/0.1 mL sterile water, or voriconazole, 100 µg/0.1 mL sterile water or normal saline, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

90. Vitrectomy should be considered to decrease the burden of organisms and to allow the removal of fungal abscesses that are inaccessible to systemic antifungal agents (*strong recommendation; low-quality evidence*).

91. The duration of treatment should be at least 4–6 weeks, with the final duration dependent on resolution of the lesions as determined by repeated ophthalmological examinations (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Candida endophthalmitis that has extended into the vitreous results in worse visual outcomes than chorioretinitis without vitritis [415]. This may be related to the inability of many antifungal agents to achieve adequate concentrations in the vitreous body. Poor outcomes could also be due to an increased burden of organisms in the posterior chamber or the existence of an abscess that cannot be visualized through the vitreal haziness. Additionally, in cases of endophthalmitis in which fungemia is not documented and the organism is unknown, vitrectomy provides material for culture that is superior to needle aspiration and allows the proper antifungal agent to be used [422, 424].

The treatment when vitritis is documented is similar to that recommended for chorioretinitis without vitreal involvement, with the added recommendations to (1) inject either AmB deoxycholate or voriconazole into the vitreous to achieve high drug concentrations in the posterior chamber and to (2) consider performing a pars plana vitrectomy. Several small series have noted success in patients in whom early pars plana vitrectomy was accomplished [415, 423, 424, 452]. Removal of the vitreous is usually accompanied by intravitreal injection of antifungal agents, and as noted above, the half-life of injected antifungal agents is shortened with vitrectomy [450, 451]. The risk of retinal detachment, a severe late complication of endophthalmitis with vitreal involvement, is decreased with early vitrectomy [412, 415]. To have the best outcomes, *Candida* endophthalmitis with vitritis must be managed with close cooperation between ophthalmologists and infectious diseases specialists.

XIII. What Is the Treatment for Central Nervous System Candidiasis?

Recommendations

92. For initial treatment, liposomal AmB, 5 mg/kg daily, with or without oral flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

93. For step-down therapy after the patient has responded to initial treatment, fluconazole, 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
94. Therapy should continue until all signs and symptoms and CSF and radiological abnormalities have resolved (*strong recommendation; low-quality evidence*).
95. Infected CNS devices, including ventriculostomy drains, shunts, stimulators, prosthetic reconstructive devices, and biopolymer wafers that deliver chemotherapy, should be removed if possible (*strong recommendation; low-quality evidence*).
96. For patients in whom a ventricular device cannot be removed, AmB deoxycholate could be administered through the device into the ventricle at a dosage ranging from 0.01 mg to 0.5 mg in 2 mL 5% dextrose in water (*weak recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

CNS *Candida* infections can occur as a manifestation of disseminated candidiasis, as a complication of a neurosurgical procedure, especially when an intracranial device is inserted, or rarely as an isolated chronic infection [453–462]. Meningitis is the most common presentation, but multiple small abscesses throughout the brain parenchyma, large solitary brain abscesses, and epidural abscesses have been reported [462]. Low-birth-weight neonates are at high risk to have CNS infection as a complication of candidemia; neonatal CNS candidiasis is dealt with in the section on neonatal *Candida* infections. Most infections are due to *C. albicans*, with few reports of *C. glabrata* and other species causing infection [453–457, 459, 461, 462]. Treatment is based on the antifungal susceptibilities of the infecting species and the ability of the antifungal agent to achieve appropriate concentrations in the CSF and brain.

No randomized controlled trials have been performed to evaluate the most appropriate treatment for these uncommon infections. Single cases and small series are reported. Most experience has accrued with the use of AmB deoxycholate, with or without flucytosine [453–455, 457, 459, 460, 462]. Liposomal AmB (AmBisome) has been found to attain higher levels in the brain than amphotericin B lipid complex (ABLC) or AmB deoxycholate in a rabbit model of *Candida* meningoencephalitis [44].

The combination of AmB and flucytosine is recommended because of the *in vitro* synergism noted with the combination and the excellent CSF concentrations achieved by flucytosine. However, flucytosine's toxic effects on bone marrow and liver must be carefully monitored, preferably with frequent serum flucytosine levels. The optimal length of therapy with AmB alone or in combination with flucytosine has not been studied. Several weeks of therapy are suggested before transitioning to oral azole therapy.

Fluconazole achieves excellent levels in CSF and brain tissue and has proved useful as step-down therapy [453, 454, 459]. Fluconazole also has been used as monotherapy; both success and

failure have been noted, and for this reason it is not recommended as first-line therapy [453, 454, 463–465]. Fluconazole combined with flucytosine has been reported to cure *Candida* meningitis in a few patients [459], and this is a possible regimen for step-down therapy. There are no reports of the use of voriconazole or posaconazole for CNS candidiasis. Voriconazole achieves excellent levels in CSF, and should be considered for the rare case of *C. glabrata* that is not voriconazole resistant or *C. krusei* meningitis after initial treatment with AmB with or without flucytosine. Posaconazole does not reach adequate concentrations in the CSF, and this agent is not recommended.

Echinocandins have been used infrequently for CNS candidiasis. There are case reports noting success [466], but CNS breakthrough infections in patients receiving an echinocandin for candidemia have been reported [467]. There are experimental animal data noting that anidulafungin and micafungin can successfully treat *C. albicans* meningitis, but the doses required in humans are much higher than currently recommended for candidemia [296, 299]. At present, echinocandins are not recommended for CNS candidiasis.

Infected CNS devices should be removed to eradicate *Candida*. Most experience has been with external ventricular drains and ventriculoperitoneal shunts that have become infected with *Candida* species [460, 463]. In recent years, infected devices include deep brain stimulators and Gliadel biopolymer wafers that have been placed into the site of a brain tumor to deliver chemotherapy locally. Although difficult to remove, experience has shown that these devices must be taken out for cure of the infection [456, 468, 469].

Intraventricular administration of antifungal agents is not usually necessary for treatment of CNS *Candida* infections. In patients in whom the removal of a ventricular shunt or external ventriculostomy drain is too risky because of significantly elevated intracranial pressure, or among patients who have not responded to systemic antifungal therapy, intraventricular AmB deoxycholate has proved useful [453, 454, 460, 463, 469]. The dose of intraventricular AmB deoxycholate is not standardized, and recommendations vary from 0.01 mg to 1 mg in 2 mL of 5% dextrose in water daily [455, 463, 466, 469]. Toxicity—mainly headache, nausea, and vomiting—is a limiting factor when administering AmB by this route [454, 463].

XIV. What Is the Treatment for Urinary Tract Infections Due to *Candida* Species?

What Is the Treatment for Asymptomatic Candiduria?

Recommendations

97. Elimination of predisposing factors, such as indwelling bladder catheters, is recommended whenever feasible (*strong recommendation; low-quality evidence*).
98. Treatment with antifungal agents is NOT recommended unless the patient belongs to a group at high risk for

dissemination; high-risk patients include neutropenic patients, very low-birth-weight infants (<1500 g), and patients who will undergo urologic manipulation (*strong recommendation; low-quality evidence*).

99. Neutropenic patients and very low-birth-weight infants should be treated as recommended for candidemia (see sections III and VII) (*strong recommendation; low-quality evidence*).

100. Patients undergoing urologic procedures should be treated with oral fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, OR AmB deoxycholate, 0.3–0.6 mg/kg daily, for several days before and after the procedure (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

The presence of candiduria is the usual trigger for a physician to consider whether a patient has a urinary tract infection due to *Candida* species. The patients at most risk for candiduria are those who are elderly, female, diabetic, have indwelling urinary devices, are taking antibiotics, and have had prior surgical procedures [470–475]. In the asymptomatic patient, candiduria almost always represents colonization, and elimination of underlying risk factors, such as indwelling catheters, is often adequate to eradicate candiduria [471].

Multiple studies have noted that candiduria does not commonly lead to candidemia [471, 472, 476–480]. Several of these studies have shown that candiduria is a marker for greater mortality, but death is not related to *Candida* infection and treatment for *Candida* infection does not change mortality rates [476, 480, 481]. A prospective study in renal transplant recipients found that although mortality was higher in patients who had candiduria, treatment did not improve outcomes, suggesting again that candiduria is a marker for severity of underlying illness [482].

Several conditions require an aggressive approach to candiduria in asymptomatic patients. These include neonates with very low birth weight, who are at risk for invasive candidiasis that often involves the urinary tract [281, 483]. Many physicians who care for neutropenic patients treat those who have fever and candiduria because the candiduria may indicate invasive candidiasis. However, a recent study from a cancer hospital of a small number of patients, 25% of whom were neutropenic, found that these patients did not develop candidemia or other complications of candiduria [484]. Several reports have documented a high rate of candidemia when patients undergo urinary tract instrumentation [485, 486], which has led to recommendations to treat with antifungal agents periprocedure.

What Is the Treatment for Symptomatic Candida Cystitis?

Recommendations

101. For fluconazole-susceptible organisms, oral fluconazole, 200 mg (3 mg/kg) daily for 2 weeks is recommended (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

102. For fluconazole-resistant *C. glabrata*, AmB deoxycholate, 0.3–0.6 mg/kg daily for 1–7 days OR oral flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily for 7–10 days is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

103. For *C. krusei*, AmB deoxycholate, 0.3–0.6 mg/kg daily, for 1–7 days is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

104. Removal of an indwelling bladder catheter, if feasible, is strongly recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

105. AmB deoxycholate bladder irrigation, 50 mg/L sterile water daily for 5 days, may be useful for treatment of cystitis due to fluconazole-resistant species, such as *C. glabrata* and *C. krusei* (*weak recommendation; low-quality evidence*).

What Is the Treatment for Symptomatic Ascending Candida Pyelonephritis?

Recommendations

106. For fluconazole-susceptible organisms, oral fluconazole, 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily for 2 weeks, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

107. For fluconazole-resistant *C. glabrata*, AmB deoxycholate, 0.3–0.6 mg/kg daily for 1–7 days, with or without oral flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

108. For fluconazole-resistant *C. glabrata*, monotherapy with oral flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily for 2 weeks, could be considered (*weak recommendation; low-quality evidence*).

109. For *C. krusei*, AmB deoxycholate, 0.3–0.6 mg/kg daily, for 1–7 days is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

110. Elimination of urinary tract obstruction is strongly recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

111. For patients who have nephrostomy tubes or stents in place, consider removal or replacement, if feasible (*weak recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Candida UTI can develop by 2 different routes [487]. Most symptomatic UTIs evolve as an ascending infection beginning in the lower urinary tract, similar to the pathogenesis of bacterial UTI. Patients with ascending infection can have symptoms of cystitis or pyelonephritis. The other route of infection occurs as a consequence of hematogenous spread to the kidneys in a patient who has candidemia. These patients usually have no urinary tract symptoms or signs, and are treated for candidemia.

Diagnostic tests on urine often are not helpful in differentiating colonization from infection or in pinpointing the involved site within the urinary tract [488, 489]. For example, pyuria in a patient with an indwelling bladder catheter cannot differentiate *Candida* infection from colonization. Similarly, the colony

count in the urine, especially when a catheter is present, cannot be used to define infection [488, 489]. Imaging of the urinary tract by ultrasound or CT scanning is helpful in defining structural abnormalities, hydronephrosis, abscesses, emphysematous pyelonephritis, and fungus ball formation [490–492]. Aggregation of mycelia and yeasts (fungus balls) in bladder or kidney leads to obstruction and precludes successful treatment of infection with antifungal agents alone [94]. Rarely, *Candida* species cause localized infections in prostate, epididymis, or testicles [491, 493–495].

Several basic principles are important in the approach to treatment of *Candida* UTI. The ability of the antifungal agent to achieve adequate concentrations in the urine is as important as the antifungal susceptibilities of the infecting species [94]. *Candida albicans*, the most common cause of fungal UTI, is relatively easy to treat because it is susceptible to fluconazole, which achieves high concentrations in the urine. In contrast, UTIs due to fluconazole-resistant *C. glabrata* and *C. krusei* can be extremely difficult to treat.

Fluconazole is the drug of choice for treating *Candida* UTI. It was shown to be effective in eradicating candiduria in the only randomized, double-blind, placebo-controlled trial that has been conducted in patients with candiduria [496]. It is important to note that the patients in this trial were asymptomatic or had minimal symptoms of cystitis. Fluconazole is available as an oral formulation, is excreted into the urine in its active form, and easily achieves urine levels exceeding the MIC for most *Candida* isolates [94].

Flucytosine demonstrates good activity against many *Candida* species, with the exception of *C. krusei*, and is excreted as active drug in the urine [94]. Treatment with flucytosine is limited by its toxicity and the development of resistance when it is used as a single agent.

AmB deoxycholate is active against most *Candida* species (although some *C. krusei* isolates are resistant) and achieves concentrations in the urine that exceed the MICs for most isolates, and even low doses have been shown to be effective in treating *Candida* UTI [497]. The major drawbacks are the need for intravenous administration and toxicity. The lipid formulations of AmB appear to not achieve urine concentrations that are adequate to treat UTI and should not be used [498].

All other antifungal drugs, including the other azole agents and echinocandins, have minimal excretion of active drug into the urine and generally are ineffective in treating *Candida* UTI [94]. However, there are several reports of patients in whom echinocandins were used, primarily because of UTI due to fluconazole-resistant organisms, and both success and failure were reported [499–502]. Infection localized to the kidney, as occurs with hematogenous spread, probably can be treated with echinocandins because tissue concentrations are adequate even though these agents do not achieve adequate urine concentrations [499].

Irrigation of the bladder with AmB deoxycholate resolves candiduria in 80%–90% of patients, as shown in several open-label trials, but in those studies, recurrent candiduria within several weeks was very common [503–505]. This approach is useful only for bladder infections and generally is discouraged, especially in patients who would not require an indwelling catheter for any other reason [94, 506, 507]. Cystitis due to *C. glabrata* or *C. krusei* can sometimes be treated with amphotericin B bladder irrigation and endoscopic removal of any obstructing lesions [94].

What Is the Treatment for *Candida* Urinary Tract Infection Associated With Fungus Balls?

Recommendations

112. Surgical intervention is strongly recommended in adults (*strong recommendation; low-quality evidence*).
113. Antifungal treatment as noted above for cystitis or pyelonephritis is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
114. Irrigation through nephrostomy tubes, if present, with AmB deoxycholate, 25–50 mg in 200–500 mL sterile water, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Evidence Summary

Fungus balls are an uncommon complication of *Candida* UTI except in neonates, in whom fungus ball formation in the collecting system commonly occurs as a manifestation of disseminated candidiasis [483]. In adults, surgical or endoscopic removal of the obstructing mycelial mass is central to successful treatment [94, 508, 509]. In neonates, some series documented resolution of fungus balls with antifungal treatment alone [510], but others found that endoscopic removal was necessary [511, 512]. There are anecdotal reports of a variety of techniques used to remove fungus balls from the renal pelvis; these include endoscopic removal via a percutaneous nephrostomy tube, infusion of streptokinase locally, and irrigation with antifungal agents through a nephrostomy tube [511–513]. Fungus balls in the bladder and lower ureter usually can be removed endoscopically [509].

XV. What Is the Treatment for Vulvovaginal Candidiasis?

Recommendations

115. For the treatment of uncomplicated *Candida* vulvovaginitis, topical antifungal agents, with no one agent superior to another, are recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
116. Alternatively, for the treatment of uncomplicated *Candida* vulvovaginitis, a single 150-mg oral dose of fluconazole is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
117. For severe acute *Candida* vulvovaginitis, fluconazole 150 mg, given every 72 hours for a total of 2 or 3 doses, is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).

118. For *C. glabrata* vulvovaginitis that is unresponsive to oral azoles, topical intravaginal boric acid, administered in a gelatin capsule, 600 mg daily, for 14 days is an alternative (*strong recommendation; low-quality evidence*).
119. Another alternative agent for *C. glabrata* infection is nystatin intravaginal suppositories, 100 000 units daily for 14 days (*strong recommendation; low-quality evidence*).
120. A third option for *C. glabrata* infection is topical 17% flucytosine cream alone or in combination with 3% AmB cream administered daily for 14 days (*weak recommendation; low-quality evidence*).
121. For recurring vulvovaginal candidiasis, 10–14 days of induction therapy with a topical agent or oral fluconazole, followed by fluconazole, 150 mg weekly for 6 months, is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).

Evidence Summary

Vulvovaginal candidiasis can be classified as either uncomplicated, which is present in about 90% of cases, or complicated, which accounts for only about 10% of cases, on the basis of clinical presentation, microbiological findings, host factors, and response to therapy [514]. Complicated vulvovaginal candidiasis is defined as severe or recurrent disease, infection due to non-*albicans* species, and/or infection in an abnormal host. *Candida albicans* is the usual pathogen, but other *Candida* species can also cause this infection.

A diagnosis of vulvovaginal candidiasis can usually be made clinically when a woman presents with symptoms of pruritus, irritation, vaginal soreness, external dysuria, and dyspareunia, often accompanied by a change in vaginal discharge. Signs include vulvar edema, erythema, excoriation, fissures, and a white, thick, curdlike vaginal discharge. Unfortunately, these symptoms and signs are nonspecific and can be the result of a variety of infectious and noninfectious etiologies. Before proceeding with empiric antifungal therapy, the diagnosis should be confirmed by a wet-mount preparation with use of saline and 10% potassium hydroxide to demonstrate the presence of yeast or hyphae and a normal pH (4.0–4.5). For those with negative findings, vaginal cultures for *Candida* should be obtained.

A variety of topical and systemic oral agents are available for treatment of vulvovaginal candidiasis. No evidence exists to show the superiority of any one topical regimen [515, 516], and oral and topical antifungal formulations have been shown to achieve entirely equivalent results [517]. Uncomplicated infection can be effectively treated with either single-dose fluconazole or short-course fluconazole for 3 days, both of which achieve >90% response [517, 518]. Treatment of vulvovaginal candidiasis should not differ on the basis of human immunodeficiency virus (HIV) infection status; identical response rates are anticipated for HIV-positive and HIV-negative women.

Complicated vulvovaginal candidiasis requires that therapy be administered intravaginally with topical agents for 5–7

days or orally with fluconazole 150 mg every 72 hours for 3 doses [54, 514]. Most *Candida* species, with the exception of *C. krusei* and *C. glabrata*, respond to oral fluconazole. *Candida krusei* responds to all topical antifungal agents. However, treatment of *C. glabrata* vulvovaginal candidiasis is problematic [514, 516]. The most important decision to make is whether the presence of *C. glabrata* in vaginal cultures reflects colonization in a patient who has another disease, or whether it indicates true infection requiring treatment. Azole therapy, including voriconazole, is frequently unsuccessful [519]. A variety of local regimens have sometimes proved effective. These include boric acid contained in gelatin capsules and nystatin intravaginal suppositories [520]. Topical 17% flucytosine cream can be used alone or in combination with 3% AmB cream in recalcitrant cases [520, 521]. These topical formulations, as well as boric acid gelatin capsules, must be compounded by a pharmacist for specific patient use. Azole-resistant *C. albicans* infections are extremely rare. However, recent evidence has emerged documenting fluconazole and azole class resistance in women following prolonged azole exposure [522].

Recurrent vulvovaginal candidiasis, defined as ≥ 4 episodes of symptomatic infection within one year, is usually caused by azole-susceptible *C. albicans* [514, 523]. Contributing factors, such as diabetes, are rarely found. Treatment should begin with induction therapy with a topical agent or oral fluconazole for 10–14 days, followed by a maintenance azole regimen for at least 6 months [523–525]. The most convenient and well-tolerated regimen is 150 mg fluconazole once weekly. This regimen achieves control of symptoms in >90% of patients [523]. After cessation of maintenance therapy, a 40%–50% recurrence rate can be anticipated. If fluconazole therapy is not feasible, topical clotrimazole cream, 200 mg twice weekly, clotrimazole vaginal suppository 500 mg once weekly, or other intermittent oral or topical antifungal treatment is recommended [526, 527].

XVI. What Is the Treatment for Oropharyngeal Candidiasis?

Recommendations

122. For mild disease, clotrimazole troches, 10 mg 5 times daily, OR miconazole mucoadhesive buccal 50 mg tablet applied to the mucosal surface over the canine fossa once daily for 7–14 days, are recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
123. Alternatives for mild disease include nystatin suspension (100 000 U/mL) 4–6 mL 4 times daily, OR 1–2 nystatin pastilles (200 000 U each) 4 times daily, for 7–14 days (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
124. For moderate to severe disease, oral fluconazole, 100–200 mg daily, for 7–14 days is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
125. For fluconazole-refractory disease, itraconazole solution, 200 mg once daily OR posaconazole suspension, 400 mg twice daily for 3 days then 400 mg daily, for up to 28 days,

are recommended (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

126. Alternatives for fluconazole-refractory disease include voriconazole, 200 mg twice daily, OR AmB deoxycholate oral suspension, 100 mg/mL 4 times daily (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

127. Intravenous echinocandin (caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; or anidulafungin: 200-mg loading dose, then 100 mg daily) OR intravenous AmB deoxycholate, 0.3 mg/kg daily, are other alternatives for refractory disease (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).

128. Chronic suppressive therapy is usually unnecessary. If required for patients who have recurrent infection, fluconazole, 100 mg 3 times weekly, is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).

129. For HIV-infected patients, antiretroviral therapy is strongly recommended to reduce the incidence of recurrent infections (*strong recommendation; high-quality evidence*).

130. For denture-related candidiasis, disinfection of the denture, in addition to antifungal therapy, is recommended (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

Evidence Summary

Oropharyngeal and esophageal candidiasis occur in association with HIV infection, diabetes, leukemia and other malignancies, steroid use, radiation therapy, antimicrobial therapy, and denture use [528, 529], and their occurrence is recognized as an indicator of immune dysfunction. In HIV-infected patients, oropharyngeal candidiasis is most often observed in patients with CD4 counts <200 cells/ μ L [528–530]. The advent of effective antiretroviral therapy has led to a dramatic decline in the prevalence of oropharyngeal candidiasis and a marked diminution in cases of refractory disease [531].

Fluconazole or multiazole resistance is predominantly the consequence of previous repeated and long-term exposure to fluconazole or other azoles [530–533]. Especially in patients with advanced immunosuppression and low CD4 counts, *C. albicans* resistance has been described, as has gradual emergence of non-*albicans* *Candida* species, particularly *C. glabrata*, as a cause of refractory mucosal candidiasis [532, 533].

Most cases of oropharyngeal candidiasis are caused by *C. albicans*, either alone or in mixed infections. Symptomatic infections caused by *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, and *C. krusei* alone have been described [532–534]. Multiple randomized prospective studies of oropharyngeal candidiasis have been performed involving patients with AIDS and patients with cancer. Most patients will respond initially to topical therapy [532, 535, 536]. In HIV-infected patients, symptomatic relapses occur sooner and more frequently with topical therapy than with fluconazole [535]. In a multicenter randomized study among HIV-infected individuals, 50-mg mucoadhesive buccal tablets of

miconazole applied once daily to the mucosal surface over the canine fossa were as effective as 10-mg clotrimazole troches used 5 times daily [537].

Fluconazole tablets and itraconazole solution are superior to ketoconazole and itraconazole capsules [538–540]. Local effects of oral solutions may be as important as the systemic effects. Posaconazole suspension is also as efficacious as fluconazole in patients with AIDS [541]. Posaconazole, 100-mg delayed release tablets, given as 300 mg daily as a single dose, are FDA approved for the prophylaxis of fungal infections in high-risk patients. The tablets provide a stable bioavailability (approximately 55%), once-daily dosing, and the convenience of less stringent food requirements for absorption. This formulation has not been fully evaluated for mucosal candidiasis, but, with further study, could replace the oral suspension for this purpose.

Recurrent infections typically occur in patients who have persistent immunosuppression, especially those who have AIDS and low CD4 cell counts (<50 cells/ μ L) [530–533]. Long-term suppressive therapy with fluconazole has been shown to be effective in the prevention of oropharyngeal candidiasis [53, 542, 543]. In a large multicenter study of HIV-infected patients, long-term suppressive therapy with fluconazole was compared with the episodic use of fluconazole in response to symptomatic disease. Continuous suppressive therapy reduced the relapse rate more effectively than did intermittent therapy, but was associated with increased in vitro resistance. The frequency of refractory disease was the same for both groups [53]. Oral AmB deoxycholate, nystatin solution, and itraconazole capsules are less effective than fluconazole in preventing oropharyngeal candidiasis [544, 545].

Fluconazole-refractory infections should be treated initially with itraconazole solution; between 64% and 80% of patients will respond to this therapy [546, 547]. Posaconazole suspension is efficacious in approximately 75% of patients with refractory oropharyngeal or esophageal candidiasis [548], and voriconazole also is efficacious for fluconazole-refractory infections [549]. Intravenous caspofungin, micafungin, and anidulafungin have been shown to be effective alternatives to azole agents for refractory candidiasis [24, 87, 88, 550]. Oral or intravenous AmB deoxycholate is also effective in some patients; however, a pharmacist must compound the oral formulation [551]. Immunomodulation with adjunctive granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or interferon- γ have been occasionally used in the management of refractory oral and esophageal candidiasis [552, 553].

Decreasing rates of oral carriage of *Candida* species and a reduced frequency of symptomatic oropharyngeal candidiasis are seen among HIV-infected patients on effective antiretroviral therapy [554]. Thus, antiretroviral therapy should be used whenever possible for HIV-infected patients with oropharyngeal or esophageal candidiasis.

Chronic mucocutaneous candidiasis is a rare condition that is characterized by chronic, persistent onychomycosis and/or

mucocutaneous lesions due to *Candida* species. Some patients have a thymoma or autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 [555]. Fluconazole should be used as initial therapy for candidiasis in these patients. Response to antifungal therapy may be delayed when there is extensive skin or nail involvement. Because of the intrinsic immunodeficiency, most patients require chronic suppressive antifungal therapy and frequently develop azole-refractory infections [556]. Patients with fluconazole-refractory *Candida* infections should be treated the same as patients with AIDS who develop azole refractory infections [528].

XVII. What Is the Treatment for Esophageal Candidiasis?

Recommendations

131. Systemic antifungal therapy is always required. A diagnostic trial of antifungal therapy is appropriate before performing an endoscopic examination (*strong recommendation; high-quality evidence*).
132. Oral fluconazole, 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily, for 14–21 days is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
133. For patients who cannot tolerate oral therapy, intravenous fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, OR an echinocandin (micafungin: 150 mg daily; caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; or anidulafungin: 200 mg daily) is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
134. A less preferred alternative for those who cannot tolerate oral therapy is AmB deoxycholate, 0.3–0.7 mg/kg daily (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
135. Consider de-escalating to oral therapy with fluconazole 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily once the patient is able to tolerate oral intake (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
136. For fluconazole-refractory disease, itraconazole solution, 200 mg daily, OR voriconazole, 200 mg (3 mg/kg) twice daily either intravenous or oral, for 14–21 days is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).
137. Alternatives for fluconazole-refractory disease include an echinocandin (micafungin: 150 mg daily; caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; or anidulafungin: 200 mg daily) for 14–21 days, OR AmB deoxycholate, 0.3–0.7 mg/kg daily, for 21 days (*strong recommendation; high-quality evidence*).
138. Posaconazole suspension, 400 mg twice daily, or extended-release tablets, 300 mg once daily, could be considered for fluconazole-refractory disease (*weak recommendation; low-quality evidence*).
139. For patients who have recurrent esophagitis, chronic suppressive therapy with fluconazole, 100–200 mg 3 times weekly, is recommended (*strong recommendation; high-quality evidence*).

140. For HIV-infected patients, antiretroviral therapy is strongly recommended to reduce the incidence of recurrent infections (*strong recommendation; high-quality evidence*).

Evidence Summary

Esophageal candidiasis typically occurs at lower CD4 counts than oropharyngeal disease [528–530]. The advent of effective antiretroviral therapy has led to a dramatic decline in the prevalence of esophageal candidiasis and a marked diminution in cases of refractory disease [531]. Most cases of esophageal candidiasis are caused by *C. albicans*. However, symptomatic infections caused by *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, and *C. krusei* have been described [534].

The presence of oropharyngeal candidiasis and dysphagia or odynophagia in an immunocompromised host is frequently predictive of esophageal candidiasis, although esophageal candidiasis can present as odynophagia without concomitant oropharyngeal candidiasis. A therapeutic trial with fluconazole for patients with presumed esophageal candidiasis is a cost-effective alternative to endoscopic examination. In general, most patients with esophageal candidiasis will have improvement or resolution of their symptoms within 7 days after the initiation of antifungal therapy [557].

Fluconazole is superior to ketoconazole, itraconazole capsules, and flucytosine, and is comparable to itraconazole solution for the treatment of esophageal candidiasis [558, 559]; up to 80% of patients with fluconazole-refractory infections will respond to itraconazole solution [547]. Voriconazole is as efficacious as fluconazole and has shown success in the treatment of fluconazole-refractory mucosal candidiasis [63, 549].

The echinocandins are as effective as fluconazole but are associated with higher relapse rates than those observed with fluconazole [24, 87, 88, 550]. Thus, higher doses of echinocandins are recommended for use for esophageal disease than are used for candidemia to decrease relapses. Higher doses have been studied for micafungin [560]. Fluconazole-refractory disease responds to caspofungin, and it is likely that micafungin and anidulafungin are as effective as caspofungin. In patients with advanced AIDS, recurrent infections are common, and long-term suppressive therapy with fluconazole is effective in decreasing the recurrence rates [53]. The use of effective antiretroviral therapy has dramatically decreased the incidence of esophageal candidiasis in HIV-infected patients.

Notes

Acknowledgments. The Expert Panel expresses its gratitude for thoughtful reviews of an earlier version by Anna Thorner and Pranatharthi Chandrasekar; and David van Duin as liaison of the IDSA Standards and Practice Guidelines Committee (SPGC). The panel also greatly appreciates the work of Charles B. Wessels and Michele Klein Fedyschin of the Health Sciences Library System of the University of Pittsburgh for the development and execution of the systematic literature searches for this guideline.

Financial support. Support for this guideline was provided by the Infectious Diseases Society of America.

Potential conflicts of interest. The following list is a reflection of what has been reported to IDSA. To provide thorough transparency, IDSA requires full disclosure of all relationships, regardless of relevancy to the guideline topic. Evaluation of such relationships as potential conflicts of interest (COI) is determined by a review process that includes assessment by the SPGC Chair, the SPGC liaison to the development panel, and the Board of Directors liaison to the SPGC and, if necessary, the COI Task Force of the Board. This assessment of disclosed relationships for possible COI will be based on the relative weight of the financial relationship (ie, monetary amount) and the relevance of the relationship (ie, the degree to which an association might reasonably be interpreted by an independent observer as related to the topic or recommendation of consideration). The reader of these guidelines should be mindful of this when the list of disclosures is reviewed. For activities outside of the submitted work, P. G. P. served as a consultant to Merck, Astellas (past), Gilead, T2 Biosystems, Scynexis, Viamet, IMMY Diagnostics, and Pfizer (past) and has received research grants from T2 Biosystems, Gilead, Merck, Astellas, Scynexis, and IMMY. For activities outside of the submitted work, C. A. K. has received research grants from VA Cooperative Studies, Merck, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and The National Institute on Aging (all past), and has received royalties from UpToDate. For activities outside of the submitted work, D. A. has served a consultant to Merck, Astellas, Pfizer, Seachaid, Mayne, Roche, Theravance, Viamet, and Scynexis and has received research grants from Merck, Pfizer, MSG, Actellion, Theravance, Scynexis, and Astellas. For activities outside of the submitted work, C. J. C. has consulted for Merck, and received research grants from Pfizer, Merck, Astellas, CSL Behring, and T2 Diagnostics. For activities outside of the submitted work, K. A. M. has received research grants from Pfizer, Astellas, Merck, and the National Institutes of Health (NIH) and served as a consultant for Astellas, Chimerix, Cidara, Genentech, Merck, Revolution Medicines, and Theravance. She has a licensed patent to MycoMed Technologies. For activities outside of the submitted work, L. O. Z. has served as a consultant to Viracor (past), Novadigm (past), Pfizer (past), Astellas, Cidara, Scynexis, and Merck and has received research grants from Merck (past), Astellas, Pfizer (past), Immunetics, Associates of Cape Cod (past), and T2 Biosystems, and has been on the speakers' bureau for Merck and Pfizer. For activities outside of the submitted work, A. C. R. has received research grants from Merck and T2 Biosystems, and royalties from UpToDate. For activities outside of the submitted work, J. A. V. has served as a consultant for Astellas, Forest, served on promotional speakers' bureau for Astellas, Pfizer, Forest, and Astra Zeneca, and has received research grants from Astellas, Pfizer, Merck, MSG, T2 Biosystems, and NIH/National Institute of Dental and Craniofacial Research. For activities outside of the submitted work, T. J. W. has served as a consultant for Astellas, Drais (past), Novartis, Pfizer, Methylgene, SigmaTau, Merck, ContraFect Trius, and has received research grants from SOS Kids Foundation, Sharpe Family Foundation, Astellas, Cubist, Theravance, Medicines Company, Actavis, Pfizer, Merck, Novartis, ContraFect, and The Schueler Foundation. For activities outside of the submitted work, T. E. Z. has served as a consultant for Astellas, Pfizer, Merck, and Cubist (all past) and has received research grants from Merck (past), Cubist (past), Agency for Health Research and Quality, CDC, NIH, and the Thrasher Foundation. All other authors report no potential conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, 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.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–6.
- US GRADE Network. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology. Available at: <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Accessed 10 November 2015.
- Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:1198–208.
- 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.
- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1172–7.
- 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.
- Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance(R)) registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74:323–31.
- Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73:45–8.
- Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in intensive care unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38:65–9.
- Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008–2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:561–6.
- Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49:396–9.
- 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.
- Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1739–46.
- Grim SA, Berger K, Teng C, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:707–14.
- Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ, et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol* 2011; 49:113–20.
- 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.
- 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.
- Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1110–22.
- Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1284–92.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kuse ER, Chetochisak 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.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472–82.

28. 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.
29. 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; 101:170–6.
30. Ruhnke M, Paiva JA, Meersseman W, et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:680–7.
31. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis* 2011; 11:261.
32. Betts RF, Nucci M, Talwar D, 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.
33. Nucci M, Colombo AL, Petti M, et al. An open-label study of anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in Latin America. *Mycoses* 2014; 57:12–8.
34. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014; 14:97.
35. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1724–32.
36. Lewis JS 2nd, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:4559–61.
37. Castanheira M, Woosley LN, Messer SA, Diekema DJ, Jones RN, Pfäler MA. Frequency of fks mutations among *Candida glabrata* isolates from a 10-year global collection of bloodstream infection isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:577–80.
38. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sibon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:532–8.
39. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:380–2.
40. Girmenia C, Gentile G, Micozzi A, Martino P. Nephrotoxicity of amphotericin B desoxycholate. *Clin Infect Dis* 2001; 33:915–6.
41. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1402–7.
42. Safdar A, Ma J, Saliba F, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:236–44.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Pfäler MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat* 2010; 13:180–95.
47. Pfäler MA, Andes D, Arendrup MC, et al. Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70:330–43.
48. Pfäler MA, Boyken L, Hollis RJ, 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.
49. Pfäler MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2010; 48:52–6.
50. Pfäler MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Jones RN. Triazole and echinocandin MIC distributions with epidemiological cutoff values for differentiation of wild-type strains from non-wild-type strains of six uncommon species of *Candida*. *J Clin Microbiol* 2011; 49:3800–4.
51. Pfäler MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69:45–50.
52. Bruggemann RJ, Alfenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1441–58.
53. 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.
54. 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.
55. Zimmermann T, Yeates RA, Laufen H, Pfäfer G, Wildfeuer A. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:147–50.
56. Thaler F, Bernard B, Tod M, et al. Fluconazole penetration in cerebral parenchyma in humans at steady state. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1154–6.
57. Tod M, Lortholary O, Padoin C, Chaine G. Intravitreal penetration of fluconazole during endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3:379A.
58. Tucker RM, Williams PL, Arathoon EG, et al. Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human coccidioid meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:369–73.
59. Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006; 43:S28–39.
60. 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 [in German]. *Mycoses* 1996; 39(suppl 1):102–6.
61. 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.
62. Van Peer A, Woestenborghs R, Heykants J, Gasparini R, Gauenbergh 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.
63. 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.
64. Kethireddy S, Andes D. CNS pharmacokinetics of antifungal agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3:573–81.
65. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve MD, Oliver SD, Nichols D. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole—a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(suppl 1):2–9.
66. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106:2641–5.
67. Purkins L, Wood N, Kleinermaans D, Nichols D. Histamine H₂-receptor antagonists have no clinically significant effect on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(suppl 1):51–5.
68. Purkins L, Wood N, Kleinermaans D, Greenhalgh K, Nichols D. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(suppl 1):17–23.
69. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis* 2012; 54:913–21.
70. Oude Lashof AM, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Safety and tolerability of voriconazole in patients with baseline renal insufficiency and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:3133–7.
71. Alfenaar JW, de Vos T, Uges DR, Daenen SM. High voriconazole trough levels in relation to hepatic function: how to adjust the dosage? *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67:262–3.
72. 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.
73. Eiden C, Peyriere H, Cociglio M, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother* 2007; 41:755–63.
74. Hoffman HL, Rathbun RC. Review of the safety and efficacy of voriconazole. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:409–29.
75. Malani AN, Kerr LE, Kauffman CA. Voriconazole: how to use this antifungal agent and what to expect. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:786–95.
76. Pfäler MA, Messer SA, Boyken L, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and

- Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2004**; 48:201–5.
77. Krishna G, Ma L, Martinho M, O'Mara E. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**; 56:4196–201.
 78. Krishna G, Ma L, Martinho M, Preston RA, O'Mara E. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* **2012**; 67:2725–30.
 79. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol* **2004**; 57:218–22.
 80. Ezzet F, Wexler D, Courtney R, Krishna G, Lim J, Laughlin M. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clin Pharmacokinet* **2005**; 44:211–20.
 81. Alfenaar JW, van Assen S, van der Werf TS, Kosterink JG, Uges DR. Omeprazole significantly reduces posaconazole serum trough level. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:839.
 82. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* **2006**; 42:1171–8.
 83. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:1445–57.
 84. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* **2006**; 43:215–22.
 85. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004–2010. *Emerg Infect Dis* **2012**; 18:86–90.
 86. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Updike CL, Clancy CJ. Anidulafungin and micafungin MIC breakpoints are superior to that of caspofungin for identifying FKS mutant *Candida glabrata* strains and echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* **2013**; 57:6361–5.
 87. 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.
 88. 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.
 89. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis* **2005**; 41(suppl 6):S371–6.
 90. Malani AN, Kauffman CA. *Candida* urinary tract infections: treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2007**; 5:277–84.
 91. Francis P, Walsh TJ. Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis* **1992**; 15:1003–18.
 92. Pasqualotto AC, Howard SJ, Moore CB, Denning DW. Flucytosine therapeutic monitoring: 15 years experience from the UK. *J Antimicrob Chemother* **2007**; 59:791–3.
 93. Barchiesi F, Arzeni D, Caselli F, Scalise G. Primary resistance to flucytosine among clinical isolates of *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother* **2000**; 45:408–9.
 94. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections – treatment. *Clin Infect Dis* **2011**; 52(suppl 6):S457–66.
 95. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Hope WW. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol* **2013**; 75: 1381–95.
 96. Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, Kaplan SL. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis* **1987**; 155:766–74.
 97. Koren G, Lau A, Klein J, et al. Pharmacokinetics and adverse effects of amphotericin B in infants and children. *J Pediatr* **1988**; 113:559–63.
 98. Benson JM, Nahata MC. Pharmacokinetics of amphotericin B in children. *Antimicrob Agents Chemother* **1989**; 33:1989–93.
 99. 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.
 100. Hong Y, Shaw PJ, Nath CE, et al. Population pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in pediatric patients with malignant diseases. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**; 50:935–42.
 101. 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.
 102. 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.
 103. 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.
 104. Seay RE, Larson TA, Toscano JP, 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.
 105. Wade KC, Wu D, Kaufman DA, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**; 52: 4043–9.
 106. 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.
 107. Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**; 55:5770–9.
 108. Driscoll TA, Frangoul H, Nemecek ER, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised adolescents and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**; 55:5780–9.
 109. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**; 54:2633–7.
 110. 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.
 111. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol* **2004**; 44:590–8.
 112. Livermore JL, Felton TW, Abbott J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anidulafungin for experimental *Candida* endophthalmitis: insights into the utility of echinocandins for treatment of a potentially sight-threatening infection. *Antimicrob Agents Chemother* **2013**; 57:281–8.
 113. Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf* **2003**; 2:475–83.
 114. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53:24–34.
 115. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:630–7.
 116. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* **2010**; 50:27–36.
 117. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Budlin 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.
 118. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**; 50:1570–2.
 119. Vermees A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* **2000**; 46:171–9.
 120. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 3rd informational supplement 2008. Wayne, PA: CLSI.
 121. Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B, flucytosine, and itraconazole and *Candida* spp. as determined by CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol* **2012**; 50:2040–6.
 122. Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat* **2011**; 14:164–76.
 123. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for posaconazole and voriconazole and *Candida* spp. as determined by 24-hour CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol* **2011**; 49:630–7.
 124. 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.
 125. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* **2012**; 50:1199–203.
 126. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* **2010**; 68:278–83.

127. Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2518–23.
128. Oxman DA, Chow JK, Frenzl G, et al. Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1460–5.
129. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009; 37:1612–8.
130. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2879–83.
131. Telenti A, Steckelberg JM, Stockman L, Edson RS, Roberts GD. Quantitative blood cultures in candidemia. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:1120–3.
132. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1240–8.
133. Schell WA, Benton JL, Smith PB, et al. Evaluation of a digital microfluidic real-time PCR platform to detect DNA of *Candida albicans* in blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2237–45.
134. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:665–70.
135. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008; 46:890–6.
136. Ness MJ, Vaughan WP, Woods GL. *Candida* antigen latex test for detection of invasive candidiasis in immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1989; 159:495–502.
137. 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.
138. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005; 43(Spec No):65–84.
139. Clancy CJ, Nguyen ML, Cheng S, et al. Immunoglobulin G responses to a panel of *Candida albicans* antigens as accurate and early markers for the presence of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 2008; 46:1647–54.
140. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010; 14:R222.
141. Yera H, Sendid B, Francois N, Camus D, Poulain D. Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:864–70.
142. 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.
143. Tissot F, Lamothe F, Hauser PM, et al. Beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1100–9.
144. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis P, Falagas ME. Beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 52:750–70.
145. Lu Y, Chen YQ, Guo YL, Qin SM, Wu C, Wang K. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1→3)-beta-D-glucan: a bivariate meta-analysis. *Intern Med* 2011; 50:2783–91.
146. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-D-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2012; 50:7–15.
147. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)-beta-D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:521–6.
148. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin Chest Med* 2009; 30:367–77, viii.
149. Hachem RY, Kontoyannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol* 2009; 47:129–33.
150. Ellis M, Al-Ramadi B, Finkelman M, et al. Assessment of the clinical utility of serial beta-D-glucan concentrations in patients with persistent neutropenic fever. *J Med Microbiol* 2008; 57(Pt 3):287–95.
151. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1→3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5957–62.
152. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Maruyama Y, Hishida A. Elevation of blood (1→3)-beta-D-glucan concentrations in hemodialysis patients. *Nephron* 2001; 89:15–9.
153. Usami M, Ohata A, Horiuchi T, Nagasawa K, Wakabayashi T, Tanaka S. Positive (1→3)-beta-D-glucan in blood components and release of (1→3)-beta-D-glucan from depth-type membrane filters for blood processing. *Transfusion* 2002; 42:1189–95.
154. Mennink-Kersten MA, Warris A, Verweij PE. 1,3-beta-D-glucan in patients receiving intravenous amoxicillin-clavulanic acid. *N Engl J Med* 2006; 354:2834–5.
155. Alexander BD, Smith PB, Davis RD, Perfect JR, Reller LB. The (1,3)-beta-D-glucan test as an aid to early diagnosis of invasive fungal infections following lung transplantation. *J Clin Microbiol* 2010; 48:4083–8.
156. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, et al. (1→3)-beta-D-glucan in cerebrospinal fluid is useful for the diagnosis of central nervous system fungal infections. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1511–2.
157. Litvintseva AP, Lindsley MD, Gade L, et al. Utility of (1→3)-beta-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. *Clin Infect Dis* 2014; 58:622–30.
158. Petraitiene R, Petraitis V, Hope WW, et al. Cerebrospinal fluid and plasma (1→3)-beta-D-glucan as surrogate markers for detection and monitoring of therapeutic response in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4121–9.
159. Theel ES, Jespersen DJ, Iqbal S, et al. Detection of (1, 3)-beta-D-glucan in bronchoalveolar lavage and serum samples collected from immunocompromised hosts. *Mycopathologia* 2013; 175:33–41.
160. Jeragh A, Ahmad S, Naseem J, Khan ZU. *Candida lusitanae* arthritis in an intravenous drug user. *Mycoses* 2007; 50:430–2.
161. Mularoni A, Furfaro E, Faraci M, et al. High levels of beta-D-glucan in immunocompromised children with proven invasive fungal disease. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17:882–3.
162. Smith PB, Benjamin DK Jr, Alexander BD, Johnson MD, Finkelman MA, Steinbach WJ. Quantification of 1,3-beta-D-glucan levels in children: preliminary data for diagnostic use of the beta-glucan assay in a pediatric setting. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14:924–5.
163. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60:892–9.
164. Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, et al. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2252–8.
165. Schuster MG, Meibohm A, Lloyd L, Strom B. Risk factors and outcomes of *Candida krusei* bloodstream infection: a matched, case-control study. *J Infect* 2013; 66:278–84.
166. Dupont BF, Lortholary O, Ostrosky-Zeichner L, Stucker F, Yeldandi V. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B. *Crit Care* 2009; 13:R159.
167. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1695–703.
168. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008; 36:2967–72.
169. Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, et al. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:387–97.
170. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011; 39:665–70.
171. Mootsikapun P, Hsueh PR, Talwar D, Co VM, Rajadhyaksha V, Ong ML. Intravenous anidulafungin followed optionally by oral voriconazole for the treatment of candidemia in Asian patients: results from an open-label phase III trial. *BMC Infect Dis* 2013; 13:219.
172. Walsh TJ. Echinocandins—an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2070–2.
173. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006; 355:1154–9.
174. Bassetti M, Merelli M, Righi E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol* 2013; 51:4167–72.
175. Orasch C, Marchetti O, Garbino J, et al. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidemia survey

- from the fungal infection network of Switzerland. Clin Microbiol Infect 2014; 20:698–705.
176. Fernandez-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. Clin Infect Dis 2014; 58:1413–21.
 177. 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.
 178. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20:133–63.
 179. Espinel-Ingroff A, Pfaller MA, Bustamante B, et al. Multilaboratory study of epidemiological cutoff values for detection of resistance in eight *Candida* species to fluconazole, posaconazole, and voriconazole. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:2006–12.
 180. Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Jones RN, Castanheira M. In vitro activities of isavuconazole and comparator antifungal agents tested against a global collection of opportunistic yeasts and molds. J Clin Microbiol 2013; 51:2608–16.
 181. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Updike CL, Clancy CJ. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:3528–35.
 182. Beyda ND, Lewis RE, Garey KW. Echinocandin resistance in *Candida* species: mechanisms of reduced susceptibility and therapeutic approaches. Ann Pharmacother 2012; 46:1086–96.
 183. Vinikoor MJ, Zoghby J, Cohen KL, Tucker JD. Do all candidemic patients need an ophthalmic examination? Int J Infect Dis 2013; 17:e146–8.
 184. Wagner M, Bonhoeffer J, Erb TO, et al. Prospective study on central venous line associated bloodstream infections. Arch Dis Child 2011; 96:827–31.
 185. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. Clin Infect Dis 2008; 46:1206–13.
 186. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. Crit Care Med 2008; 36:1993–8.
 187. Advani S, Reich NG, Sengupta A, Gosey L, Milstone AM. Central line-associated bloodstream infection in hospitalized children with peripherally inserted central venous catheters: extending risk analyses outside the intensive care unit. Clin Infect Dis 2011; 52:1108–15.
 188. Ruiz LS, Khouri S, Hahn RC, et al. Candidemia by species of the *Candida parapsilosis* complex in children's hospital: prevalence, biofilm production and antifungal susceptibility. Mycopathologia 2013; 175:231–9.
 189. Tumbarello M, Fiori B, Trecarichi EM, et al. Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. PLoS One 2012; 7:e33705.
 190. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, 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.
 191. Velasco E, Portugal RD. Factors prompting early central venous catheter removal from cancer patients with candidemia. Scand J Infect Dis 2011; 43:27–31.
 192. Lai YC, Huang LJ, Chen TL, et al. Impact of Port-A-Cath device management in cancer patients with candidemia. J Hosp Infect 2012; 82:281–5.
 193. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipoan M, Hernandez-Caballero C, Lepe-Jimenez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. J Antimicrob Chemother 2013; 68:206–13.
 194. 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.
 195. 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.
 196. 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.
 197. Liu CY, Huang LJ, Wang WS, et al. Candidemia in cancer patients: impact of early removal of non-tunneled central venous catheters on outcome. J Infect 2009; 58:154–60.
 198. 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.
 199. Klatte JM, Newland JG, Jackson MA. Incidence, classification, and risk stratification for *Candida* central line-associated bloodstream infections in pediatric patients at a tertiary care children's hospital, 2000–2010. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34:1266–71.
 200. Devrim I, Yaman Y, Demirag B, et al. A single center's experience with *Candida parapsilosis* related long-term central venous access device infections: the port removal decision and its outcomes. Pediatr Hematol Oncol 2014; 31:435–41.
 201. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? Clin Infect Dis 2001; 33:1959–67.
 202. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. Am J Med 1998; 104:238–45.
 203. Nucci M, Silveira MI, Spector N, et al. Risk factors for death among cancer patients with fungemia. Clin Infect Dis 1998; 27:107–11.
 204. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27:1071–8.
 205. Kanji JN, Laverdiere M, Rotstein C, Walsh TJ, Shah PS, Haider S. Treatment of invasive candidiasis in neutropenic patients: systematic review of randomized controlled treatment trials. Leuk Lymphoma 2013; 54:1479–87.
 206. Cornely OA, Marty FM, Stucker F, Pappas PG, Ullmann AJ. Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious *Candida* infections in patients with or without malignant disease. Mycoses 2011; 54:e838–47.
 207. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect 2012; 18(suppl 7):53–67.
 208. 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.
 209. 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.
 210. Walsh TJ, Teppler 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.
 211. 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.
 212. Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Morris MI, 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.
 213. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2000; 95:3302–9.
 214. Grigull L, Pulver N, Goudeva L, et al. G-CSF mobilised granulocyte transfusions in 32 paediatric patients with neutropenic sepsis. Support Care Cancer 2006; 14:910–6.
 215. Safdar A, Hanna HA, Boktour M, et al. Impact of high dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of *Candida* species bloodstream infections. Cancer 2004; 101:2859–65.
 216. Seidel MG, Peters C, Wacker A, et al. Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients. Bone Marrow Transplant 2008; 42:679–84.
 217. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2000; 14:721–39.
 218. Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. Leuk Res 2005; 29:493–501.
 219. Rammaert B, Desjardins A, Lortholary O. New insights into hepatosplenic candidosis, a manifestation of chronic disseminated candidosis. Mycoses 2012; 55: e74–84.
 220. Anttila VJ, Lamminen AE, Bondestam S, et al. Magnetic resonance imaging is superior to computed tomography and ultrasonography in imaging infectious liver foci in acute leukaemia. Eur J Haematol 1996; 56:82–7.
 221. Hot A, Maunoury C, Poiree S, et al. Diagnostic contribution of positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose for invasive fungal infections. Clin Microbiol Infect 2011; 17:409–17.
 222. Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, Sivonen A, Ruutu T, Ruutu P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. Clin Infect Dis 1997; 24:375–80.

223. De Castro N, Mazoyer E, Porcher R, et al. Hepatosplenic candidiasis in the era of new antifungal drugs: a study in Paris 2000–2007. *Clin Microbiol Infect* **2012**; 18: E185–7.
224. 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.
225. Sallah S, Semelka RC, Sallah W, Vainright JR, Philips DL. Amphotericin B lipid complex for the treatment of patients with acute leukemia and hepatosplenic candidiasis. *Leuk Res* **1999**; 23:995–9.
226. Kauffman CA, Bradley SF, Ross SC, Weber DR. Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Am J Med* **1991**; 91:137–41.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2010**; 29:1043–5.
231. Poon LM, Chia HY, Tan LK, Liu TC, Koh LP. Successful intensive chemotherapy followed by autologous hematopoietic cell transplantation in a patient with acute myeloid leukemia and hepatosplenic candidiasis: case report and review of literature. *Transpl Infect Dis* **2009**; 11:160–6.
232. Legrand F, Lecuit M, Dupont B, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* **2008**; 46:696–702.
233. Chaussade H, Bastides F, Lissandre S, et al. Usefulness of corticosteroid therapy during chronic disseminated candidiasis: case reports and literature review. *J Antimicrob Chemother* **2012**; 67:1493–5.
234. Eggimann P, Ostrosky-Zeichner L. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. *Curr Opin Crit Care* **2010**; 16:465–9.
235. 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.
236. Marriott DJ, Playford EG, Chen S, et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* **2009**; 13:R115.
237. 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.
238. 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.
239. Troughton JA, Browne G, McAuley DF, Walker MJ, Patterson CC, McMullan R. Prior colonisation with *Candida* species fails to guide empirical therapy for candidaemia in critically ill adults. *J Infect* **2010**; 61:403–9.
240. 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.
241. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest* **2003**; 124:2244–55.
242. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses* **2011**; 54:46–51.
243. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* **2002**; 137:1341–6; discussion 7.
244. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* **2006**; 34:646–52.
245. Presterl E, Parschall B, Bauer E, Lassnigg A, Hajdu S, Graninger W. Invasive fungal infections and (1,3)-beta-D-glucan serum concentrations in long-term intensive care patients. *Int J Infect Dis* **2009**; 13:707–12.
246. Mohr JF, Sims C, Paetznick V, et al. Prospective survey of (1→3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J Clin Microbiol* **2011**; 49:58–61.
247. Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM. Diagnostic performance of the (1→3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clin Infect Dis* **2009**; 49:1650–9.
248. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-beta-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Crit Care* **2011**; 15:R249.
249. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, et al. MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by pre-emptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis* **2014**; 58:1219–26.
250. Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for presence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clin Diagn Lab Immunol* **2003**; 10:882–5.
251. Hanson KE, Pfeiffer CD, Lease ED, et al. Beta-D-glucan surveillance with pre-emptive anidulafungin for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a randomized pilot study. *PLoS One* **2012**; 7:e42282.
252. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1→3)-beta-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.
253. Arendrup MC, Bergmann OJ, Larsson L, Nielsen HV, Jarlov JO, Christensson B. Detection of candidaemia in patients with and without underlying haematological disease. *Clin Microbiol Infect* **2010**; 16:855–62.
254. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother* **2007**; 60:613–8.
255. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of pre-emptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* **2004**; 32:2443–9.
256. 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.
257. 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.
258. Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am J Med* **2012**; 125(1 suppl):S14–24.
259. Fagan RP, Edwards JR, Park BJ, Fridkin SK, Magill SS. Incidence trends in pathogen-specific central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1990–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2013**; 34:893–9.
260. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis or pre-emptive therapy of invasive candidiasis in the intensive care unit? *Crit Care Med* **2004**; 32:2552–3.
261. 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.
262. 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.
263. 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.
264. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, et al. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* **2009**; 35:903–8.
265. 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.
266. 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.
267. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med* **2006**; 34:1216–24.
268. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* **2005**; 31:1479–87.
269. Playford E, Webster A, Sorrell T. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* **2001**; CD004920.
270. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* **2010**; 51:e38–45.
271. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* **2013**; 368:2255–65.
272. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* **2013**; 368:533–42.
273. Montecalvo MA, McKenna D, Yarrish R, et al. Chlorhexidine bathing to reduce central venous catheter-associated bloodstream infection: impact and sustainability. *Am J Med* **2012**; 125:505–11.

274. O'Horo JC, Silva GL, Munoz-Price LS, Safdar N. The efficacy of daily bathing with chlorhexidine for reducing healthcare-associated bloodstream infections: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:257–67.
275. Hovevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006–2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:1200–6.
276. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics* **2014**; 133:236–42.
277. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States. *Clin Infect Dis* **2014**; 58:74–7.
278. Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, Chiller TM, Fridkin SK, Lessa FC. Trends in *Candida* central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999–2009. *Pediatrics* **2012**; 130:e46–52.
279. 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.
280. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:1187–93.
281. Wynn JL, Tan S, Gantz MG, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:331–9.
282. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* **2004**; 292:2357–65.
283. Smith PB, Morgan J, Benjamin JD, et al. Excess costs of hospital care associated with neonatal candidemia. *Pediatr Infect Dis J* **2007**; 26:197–200.
284. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther* **2010**; 87:93–9.
285. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, et al. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol* **2007**; 27:97–100.
286. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* **2000**; 31:458–63.
287. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* **2012**; 31:1252–7.
288. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* **2003**; 112(3 Pt 1):634–40.
289. 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.
290. Linder N, Klinger G, Shalit I, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother* **2003**; 52:663–7.
291. Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J* **2012**; 31:439–43.
292. Piper L, Smith PB, Hornik CP, et al. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants. *Pediatr Infect Dis J* **2011**; 30:375–8.
293. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* **2004**; 23:1093–7.
294. Saez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53:869–75.
295. 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.
296. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* **2008**; 197:163–71.
297. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* **2009**; 28:412–5.
298. Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45:2845–55.
299. Warn PA, Livermore J, Howard S, et al. Anidulafungin for neonatal hematogenous *Candida* meningoencephalitis: identification of candidate regimens for humans using a translational pharmacological approach. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**; 56:708–14.
300. 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.
301. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* **2006**; 117:e22–32.
302. 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.
303. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* **2010**; 27:73–8.
304. Weitkamp JH, Ozdas A, LaFleur B, Potts AL. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infections in targeted highest risk preterm infants limits drug exposure. *J Perinatol* **2008**; 28:405–11.
305. Uko S, Soghier LM, Vega M, et al. Targeted short-term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **2006**; 117:1243–52.
306. Rohnitsky A, Levy I, Sirota L, Shalit I, Klinger G. Targeted fluconazole prophylaxis for high-risk very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* **2012**; 171:1481–7.
307. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* **2001**; 107:293–8.
308. Martin A, Pappas A, Lulic-Botica M, Natarajan G. Impact of 'targeted' fluconazole prophylaxis for preterm neonates: efficacy of a highly selective approach? *J Perinatol* **2012**; 32:21–6.
309. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics* **2008**; 121:703–10.
310. Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, Campbell JR. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* **2005**; 147:166–71.
311. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in neonatal intensive care unit. *Mycoses* **2006**; 49:484–92.
312. Sims ME, Yoo Y, You H, Salminen C, Walther FJ. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birthweight infants. *Am J Perinatol* **1988**; 5:33–6.
313. Howell A, Isaacs D, Halliday R. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2009**; 94:F429–33.
314. Manzoni P, Stolfi I, Messner H, et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* **2012**; 129:116–23.
315. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* **2013**; 39:2092–106.
316. 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.
317. Lee BJ, Jeong JH, Wang SG, Lee JC, Goh EK, Kim HW. Effect of botulinum toxin type A on a rat surgical wound model. *Clin Exp Otorhinolaryngol* **2009**; 2:20–7.
318. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Outcomes of intra-abdominal fungal vs. bacterial infections in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* **2009**; 104:2065–70.
319. de Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PH. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection* **2009**; 37:522–7.
320. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* **2001**; 33:1513–9.
321. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIA study. *J Antimicrob Chemother* **2009**; 63:785–94.
322. Masur H, Rosen PP, Armstrong D. Pulmonary disease caused by *Candida* species. *Am J Med* **1977**; 63:914–25.
323. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:400–3.
324. Tamai K, Tachikawa R, Tomii K, Imai Y. Fatal community-acquired primary *Candida* pneumonia in an alcoholic patient. *Intern Med* **2012**; 51:3159–61.
325. Pasqualotto AC. *Candida* and the paediatric lung. *Paediatr Respir Rev* **2009**; 10:186–91.
326. Lewis RE, Cahyane-Zuniga L, Leventakos K, et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses* **2013**; 56:638–45.
327. Sharma S, Nadrous HF, Peters SG, et al. Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings. *Chest* **2005**; 128:1385–92.

328. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1526–31.
329. 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.
330. 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 (2 Pt 1):583–90.
331. 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.
332. Williamson DR, Albert M, Perreault MM, et al. The relationship between *Candida* species cultured from the respiratory tract and systemic inflammation in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Can J Anaesth* 2011; 58:275–84.
333. Delisle MS, Williamson DR, Perreault MM, Albert M, Jiang X, Heyland DK. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care* 2008; 23:11–7.
334. Roux D, Gaudry S, Khoy-Ear L, et al. Airway fungal colonization compromises the immune system allowing bacterial pneumonia to prevail. *Crit Care Med* 2013; 41:e191–9.
335. Mear JB, Kipnis E, Faure E, et al. *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* interactions: more than an opportunistic criminal association? *Med Mal Infect* 2013; 43:146–51.
336. Hamet M, Pavon A, Dalle F, et al. *Candida* spp. airway colonization could promote antibiotic-resistant bacteria selection in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2012; 38:1272–9.
337. Tacke D, Koehler P, Cornely OA. Fungal endocarditis. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:501–7.
338. Card L, Lofland D. Candidal endocarditis presenting with bilateral lower limb ischemia. *Clin Lab Sci* 2012; 25:130–4.
339. 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.
340. 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.
341. Czerwicz 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.
342. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahon 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.
343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. 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.
347. 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.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. Mayayo E, Moralejo J, Camps J, Guarro J. Fungal endocarditis in premature infants: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996; 22:366–8.
352. 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.
353. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1018–23.
354. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:237–49.
355. Rubinstein E, Noriega ER, Simberloff MS, Rahal JJ Jr. Tissue penetration of amphotericin B in *Candida* endocarditis. *Chest* 1974; 66:376–7.
356. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1773–80.
357. Mrowczynski W, Wojtalik M. Caspofungin for *Candida* endocarditis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:376.
358. 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.
359. 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.
360. 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.
361. 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.
362. Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:519–29.
363. Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, et al. *Candida* infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:160–8.
364. Talarmin JP, Boutolle D, Tattevin P, et al. *Candida* endocarditis: role of new antifungal agents. *Mycoses* 2009; 52:60–6.
365. De Rosa FG, D'Avolio A, Corcione S, et al. Anidulafungin for *Candida glabrata* infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4552–3.
366. Lefort A, Chartier L, Sendid B, et al. Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E99–109.
367. 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.
368. Boland JM, Chung HH, Roberts FJ, et al. Fungal prosthetic valve endocarditis: Mayo Clinic experience with a clinicopathological analysis. *Mycoses* 2011; 54:354–60.
369. 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.
370. 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.
371. Tascini C, Bongiorno MG, Tagliaferri E, et al. Micafungin for *Candida albicans* pacemaker-associated endocarditis: a case report and review of the literature. *Mycopathologia* 2013; 175:129–34.
372. Brown LA, Baddley JW, Sanchez JE, Bachmann LH. Implantable cardioverter-defibrillator endocarditis secondary to *Candida albicans*. *Am J Med Sci* 2001; 322:160–2.
373. 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.
374. Halawa A, Henry PD, Sarubbi FA. *Candida* endocarditis associated with cardiac rhythm management devices: review with current treatment guidelines. *Mycoses* 2011; 54:e168–74.
375. Bagdasarian NG, Malani AN, Pagani FD, Malani PN. Fungemia associated with left ventricular assist device support. *J Card Surg* 2009; 24:763–5.
376. Shoham S, Shaffer R, Sweet L, Cooke R, Donegan N, Boyce S. Candidemia in patients with ventricular assist devices. *Clin Infect Dis* 2007; 44:e9–12.
377. Aslam S, Hernandez M, Thornby J, Zeluff B, Darouiche RO. Risk factors and outcomes of fungal ventricular-assist device infections. *Clin Infect Dis* 2010; 50:664–71.
378. Cabrera AG, Khan MS, Morales DL, et al. Infectious complications and outcomes in children supported with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:518–24.
379. Friedland IR. Peripheral thrombophlebitis caused by *Candida*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:375–7.
380. 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.
381. Block AA, Thursky KA, Worth LJ, Slavin MA. Thrombolytic therapy for management of complicated catheter-related *Candida albicans* thrombophlebitis. *Intern Med J* 2009; 39:61–3.

382. 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.
383. Arias F, Mata-Essayag S, Landaeza ME, et al. *Candida albicans* osteomyelitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis* 2004; 8:307–14.
384. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, et al. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970–2011). *Clin Infect Dis* 2012; 55:1338–51.
385. Slenker AK, Keith SW, Horn DL. Two hundred and eleven cases of *Candida* osteomyelitis: 17 case reports and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73:89–93.
386. Neofytos D, Huprikar S, Reboli A, et al. Treatment and outcomes of *Candida* osteomyelitis: review of 53 cases from the PATH Alliance(R) registry. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:135–41.
387. 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.
388. Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. *Clin Infect Dis* 2001; 33:523–30.
389. Kaldau NC, Brorson S, Jensen PE, Schultz C, Arpi M. Bilateral polymicrobial osteomyelitis with *Candida tropicalis* and *Candida krusei*: a case report and an updated literature review. *Int J Infect Dis* 2012; 16:e16–22.
390. 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.
391. 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.
392. 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.
393. Dan M, Priel I. Failure of fluconazole therapy for sternal osteomyelitis due to *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1994; 18:126–7.
394. Petrikos G, Skiada A, Sabatakou H, Antoniadou A, Dosios T, Giamarellou 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.
395. Schilling A, Seibold M, Mansmann V, Gleissner B. Successfully treated *Candida krusei* infection of the lumbar spine with combined caspofungin/posaconazole therapy. *Med Mycol* 2008; 46:79–83.
396. 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.
397. 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.
398. Sealy PI, Nguyen C, Tucci M, Benghuzzi H, Cleary JD. Delivery of antifungal agents using bioactive and nonbioactive bone cements. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1606–15.
399. Clancy CJ, Nguyen MH, Morris AJ. Candidal mediastinitis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis* 1997; 25:608–13.
400. 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.
401. Weigl JA. *Candida* arthritis in a premature infant treated successfully with oral fluconazole for six months. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29:253–5.
402. 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.
403. Merrer J, Dupont B, Nieszkowska A, De Jonghe B, Outin H. *Candida albicans* prosthetic arthritis treated with fluconazole alone. *J Infect* 2001; 42:208–9.
404. 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.
405. Dutronc H, Dauchy FA, Cazanave C, et al. *Candida* prosthetic infections: case series and literature review. *Scand J Infect Dis* 2010; 42:890–5.
406. Anagnostakos K, Kelm J, Schmitt E, Jung J. Fungal periprosthetic hip and knee joint infections clinical experience with a 2-stage treatment protocol. *J Arthroplasty* 2012; 27:293–8.
407. Ueng SW, Lee CY, Hu CC, Hsieh PH, Chang Y. What is the success of treatment of hip and knee candidal periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471:3002–9.
408. Goss B, Lutton C, Weinrauch P, Jabur M, Gillett G, Crawford R. Elution and mechanical properties of antifungal bone cement. *J Arthroplasty* 2007; 22:902–8.
409. Binder MI, Chua J, Kaiser PK, Procop GW, Isada CM. Endogenous endophthalmitis: an 18-year review of culture-positive cases at a tertiary care center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:97–105.
410. Lingappan A, Wykoff CC, Albini TA, et al. Endogenous fungal endophthalmitis: causative organisms, management strategies, and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol* 2012; 153:162–6.
411. Shah CP, McKey J, Spirm MJ, Maguire J. Ocular candidiasis: a review. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:466–8.
412. Khan FA, Slain D, Khakoo RA. *Candida* endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy* 2007; 27:1711–21.
413. Lamarin GA, Esmaeli B, Chamilos G, et al. Fungal endophthalmitis in a tertiary care cancer center: a review of 23 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:343–7.
414. Fierro JL, Prasad PA, Fisher BT, et al. Ocular manifestations of candidemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:84–6.
415. Sallam A, Taylor SR, Khan A, et al. Factors determining visual outcome in endogenous *Candida* endophthalmitis. *Retina* 2012; 32:1129–34.
416. Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye (Lond)* 2000; 14(Pt 1):30–4.
417. Popovich K, Malani PN, Kauffman CA, Cinti SK. Compliance with Infectious Diseases Society of America guidelines for ophthalmologic evaluation of patients with candidemia. *Infect Dis Clin Pract* 2007; 15:254–6.
418. Karmisholt MK, Hjort U, Knudsen LL, Schonheyder HC. Candidaemia and risk of intraocular infection: a Danish hospital-based cohort study. *Scand J Infect Dis* 2008; 40:241–6.
419. Riddell J, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2011; 52:648–53.
420. Eltoukhy N, Crank C. Antifungal distribution into cerebrospinal fluid, vitreous humor, bone, and other difficult sites. *Curr Fungal Infect Rep* 2010; 4:111–9.
421. Blennow O, Tallstedt L, Hedquist B, Gardlund B. Duration of treatment for candidemia and risk for late-onset ocular candidiasis. *Infection* 2013; 41:129–34.
422. Chhablani J. Fungal endophthalmitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9:1191–201.
423. 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.
424. Zhang YQ, Wang WJ. Treatment outcomes after pars plana vitrectomy for endogenous endophthalmitis. *Retina* 2005; 25:746–50.
425. Martinez-Vazquez C, Fernandez-Ulloa J, Bordon J, et al. *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1130–3.
426. Dozier CC, Tarantola RM, Jiramongkolchai K, Donahue SP. Fungal eye disease at a tertiary care center: the utility of routine inpatient consultation. *Ophthalmology* 2011; 118:1671–6.
427. 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.
428. Louie A, Liu W, Miller DA, et al. Efficacies of high-dose fluconazole plus amphotericin B and high-dose fluconazole plus 5-fluorocytosine versus amphotericin B, fluconazole, and 5-fluorocytosine monotherapies in treatment of experimental endocarditis, endophthalmitis, and pyelonephritis due to *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2831–40.
429. Osthoff M, Hilge R, Schulze-Dobold C, Bogner JR. Endogenous endophthalmitis with azole-resistant *Candida albicans*—case report and review of the literature. *Infection* 2006; 34:285–8.
430. O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Stern WH, Freeman JM. Intraocular penetration of systemically administered antifungal agents. *Curr Eye Res* 1985; 4:131–4.
431. Filler SG, Crislip MA, Mayer CL, Edwards JE Jr. Comparison of fluconazole and amphotericin B for treatment of disseminated candidiasis and endophthalmitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:288–92.
432. Park SS, D'Amico DJ, Paton B, Baker AS. Treatment of exogenous *Candida* endophthalmitis in rabbits with oral fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:958–63.
433. 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.
434. Luttrull JK, Wan WL, Kubak BM, Smith MD, Oster HA. Treatment of ocular fungal infections with oral fluconazole. *Am J Ophthalmol* 1995; 119:477–81.
435. Breit SM, Hariprasad 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.
436. Varma D, Thaker HR, Moss PJ, Wedgwood K, Innes JR. Use of voriconazole in *Candida* retinitis. *Eye (Lond)* 2005; 19:485–7.
437. 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.

438. Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, Sponsel WE, Graybill JR. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. *Br J Ophthalmol* **2008**; 92:871–8.
439. Suzuki T, Uno T, Chen G, Ohashi Y. Ocular distribution of intravenously administered micafungin in rabbits. *J Infect Chemother* **2008**; 14:204–7.
440. Mochizuki K, Sawada A, Suemori S, et al. Intracocular penetration of intravenous micafungin in inflamed human eyes. *Antimicrob Agents Chemother* **2013**; 57:4027–30.
441. Groll AH, Mickiene D, Petraitis V, et al. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45:3322–7.
442. Groll AH, Gullick BM, Petraitis R, et al. Compartmental pharmacokinetics of the antifungal echinocandin caspofungin (MK-0991) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45:596–600.
443. Goldblum D, Fausch K, Frueh BE, Theurillat R, Thormann W, Zimmerli S. Ocular penetration of caspofungin in a rabbit uveitis model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2007**; 245:825–33.
444. 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.
445. 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.
446. Cannon JP, Fiscella R, Pattharachayakul S, et al. Comparative toxicity and concentrations of intravitreal amphotericin B formulations in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2003**; 44:2112–7.
447. Tremblay C, Barza M, Szoka F, Lahav M, Baum J. Reduced toxicity of liposome-associated amphotericin B injected intravitreally in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1985**; 26:711–8.
448. Sen P, Gopal L, Sen PR. Intravitreal voriconazole for drug-resistant fungal endophthalmitis: case series. *Retina* **2006**; 26:935–9.
449. Kernt M, Neubauer AS, De Kaspar HM, Kampik A. Intravitreal voriconazole: in vitro safety-profile for fungal endophthalmitis. *Retina* **2009**; 29:362–70.
450. Wingard LB Jr, Zuravleff JJ, Doff BH, Berk L, Rinkoff J. Intracocular distribution of intravitreally administered amphotericin B in normal and vitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1989**; 30:2184–9.
451. Shen YC, Wang MY, Wang CY, et al. Clearance of intravitreal voriconazole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2007**; 48:2238–41.
452. Shen X, Xu G. Vitrectomy for endogenous fungal endophthalmitis. *Ocul Immunol Inflamm* **2009**; 17:148–52.
453. 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.
454. Chen TL, Chen HP, Fung CP, Lin MY, Yu KW, Liu CY. Clinical characteristics, treatment and prognostic factors of candidal meningitis in a teaching hospital in Taiwan. *Scand J Infect Dis* **2004**; 36:124–30.
455. Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by *Candida* species: an emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* **1995**; 21:323–7.
456. O'Brien D, Cotter M, Lim CH, Sattar MT, Smyth E, Fitzpatrick F. *Candida parapsilosis* meningitis associated with Gliadel (BCNU) wafer implants. *Br J Neurosurg* **2011**; 25:289–91.
457. 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.
458. 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.
459. Voice RA, Bradley SF, Sangeorzan JA, Kauffman CA. Chronic candidal meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. *Clin Infect Dis* **1994**; 19:60–6.
460. Montero A, Romero J, Vargas JA, et al. *Candida* infection of cerebrospinal fluid shunt devices: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* **2000**; 142:67–74.
461. McCullers JA, Vargas SL, Flynn PM, Razzouk BI, Shenep JL. Candidal meningitis in children with cancer. *Clin Infect Dis* **2000**; 31:451–7.
462. Fennelly AM, Slenker AK, Murphy LC, Moussoutas M, DeSimone JA. *Candida* cerebral abscesses: a case report and review of the literature. *Med Mycol* **2013**; 51:779–84.
463. O'Brien D, Stevens NT, Lim CH, et al. *Candida* infection of the central nervous system following neurosurgery: a 12-year review. *Acta Neurochir (Wien)* **2011**; 153:1347–50.
464. Aleixo MJ, Caldeira I, Ferreira ML. *Candida albicans* meningitis: clinical case. *J Infect* **2000**; 40:191–2.
465. Epelbaum S, Laurent C, Morin G, Berquin P, Piusan C. Failure of fluconazole treatment in *Candida* meningitis. *J Pediatr* **1993**; 123:168–9.
466. 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.
467. 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.
468. Pepper J, Zrinzo L, Mirza B, Foltynie T, Limousin P, Hariz M. The risk of hardware infection in deep brain stimulation surgery is greater at impulse generator replacement than at the primary procedure. *Stereotact Funct Neurosurg* **2013**; 91:56–65.
469. Glick JA, Graham RS, Voils SA. *Candida* meningitis post Gliadel wafer placement successfully treated with intrathecal and intravenous amphotericin B. *Ann Pharmacother* **2010**; 44:215–8.
470. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev* **2010**; 23:253–70.
471. 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.
472. Chen SC, Tong ZS, Lee OC, et al. Clinician response to *Candida* organisms in the urine of patients attending hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2008**; 27:201–8.
473. 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.
474. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections—epidemiology. *Clin Infect Dis* **2011**; 52(suppl 6):S433–6.
475. Fraisse T, Crouzet J, Lachaud L, et al. Candiduria in those over 85 years old: a retrospective study of 73 patients. *Intern Med* **2011**; 50:1935–40.
476. Simpson C, Blitz S, Shafran SD. The effect of current management on morbidity and mortality in hospitalised adults with funguria. *J Infect* **2004**; 49:248–52.
477. Binelli CA, Moretti ML, Assis RS, et al. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. *Clin Microbiol Infect* **2006**; 12:538–43.
478. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* **2008**; 34:292–9.
479. 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.
480. Paul N, Mathai E, Abraham OC, Michael JS, Mathai D. Factors associated with candiduria and related mortality. *J Infect* **2007**; 55:450–5.
481. Viale P. *Candida* colonization and candiduria in critically ill patients in the intensive care unit. *Drugs* **2009**; 69(suppl 1):51–7.
482. Salfar N, Slattery WR, Knasinski V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* **2005**; 40:1413–21.
483. Robinson JL, Davies HD, Barton M, et al. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care—a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis* **2009**; 9:183.
484. Georgiadou SP, Tarrand J, Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Candiduria in haematologic malignancy patients without a urinary catheter: nothing more than a frailty marker? *Mycoses* **2013**; 56:311–4.
485. Ang BS, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR. Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis* **1993**; 17:662–6.
486. Beck SM, Finley DS, Deane LA. Fungal urosepsis after ureteroscopy in cirrhotic patients: a word of caution. *Urology* **2008**; 72:291–3.
487. Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infection: pathogenesis. *Clin Infect Dis* **2011**; 52(suppl 6):S437–51.
488. Sobel J. Controversies in the diagnosis of candiduria: what is the critical colony count? *Curr Treatment Options Infect Dis* **2002**; 4:81–3.
489. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, Newman CA. *Candida* urinary tract infections—diagnosis. *Clin Infect Dis* **2011**; 52(suppl 6):S452–6.
490. Sadegi BJ, Patel BK, Wilbur AC, Khosla A, Shamim E. Primary renal candidiasis: importance of imaging and clinical history in diagnosis and management. *J Ultrasound Med* **2009**; 28:507–14.
491. Erden A, Fitoz S, Karagulle T, Tukul S, Akay S. Radiological findings in the diagnosis of genitourinary candidiasis. *Pediatr Radiol* **2000**; 30:875–7.
492. Krishnasamy PV, Liby C 3rd. Emphysematous pyelonephritis caused by *Candida tropicalis*. *Am J Med* **2010**; 123:e7–8.
493. Wise GJ, Shteynshlyuger A. How to diagnose and treat fungal infections in chronic prostatitis. *Curr Urol Rep* **2006**; 7:320–8.
494. Jenkin GA, Choo M, Hosking P, Johnson PD. Candidal epididymo-orchitis: case report and review. *Clin Infect Dis* **1998**; 26:942–5.

495. Wen SC, Juan YS, Wang CJ, et al. Emphysematous prostatic abscess: case series study and review. *Int J Infect Dis* **2012**; 16:e344–9.
496. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* **2000**; 30:19–24.
497. Fisher JF, Woeltje K, Espinel-Ingroff A, Stanfield J, DiPiro JT. Efficacy of a single intravenous dose of amphotericin B for *Candida* urinary tract infections: further favorable experience. *Clin Microbiol Infect* **2003**; 9:1024–7.
498. Agustin J, Lacson S, Raffalli J, Agüero-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.
499. Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, Kartsonis NA. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:e46–9.
500. Haruyama N, Masutani K, Tsuriya K, et al. *Candida glabrata* fungemia in a diabetic patient with neurogenic bladder: successful treatment with micafungin. *Clin Nephrol* **2006**; 66:214–7.
501. Malani A. Failure of caspofungin for treatment of *Candida glabrata* candiduria. Case report and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract* **2010**; 18:271–2.
502. Schelenz S, Ross CN. Limitations of caspofungin in the treatment of obstructive pyelonephrosis due to *Candida glabrata* infection. *BMC Infect Dis* **2006**; 6:126.
503. 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.
504. Leu HS, Huang CT. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* **1995**; 20:1152–7.
505. Jacobs LG, Skidmore EA, Freeman K, Lipschultz D, Fox N. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* **1996**; 22:30–5.
506. Drew RH, Arthur RR, Perfect JR. Is it time to abandon the use of amphotericin B bladder irrigation? *Clin Infect Dis* **2005**; 40:1465–70.
507. Tuon FF, Amato VS, Penteado Filho SR. Bladder irrigation with amphotericin B and fungal urinary tract infection—systematic review with meta-analysis. *Int J Infect Dis* **2009**; 13:701–6.
508. Chitale SV, Shaide N, Burt G, Burgess N. Endoscopic management of renal candidiasis. *J Endourol* **2004**; 18:865–6.
509. Davis NE, Smyth LG, Mulcahy E, Scanlon T, Casserly L, Flood HD. Ureteric obstruction due to fungus-ball in a chronically immunosuppressed patient. *Can Urol Assoc J* **2013**; 7:E355–8.
510. Vazquez-Tsuiji O, Campos-Rivera T, Ahumada-Mendoza H, Rondan-Zarate A, Martinez-Barbosa I. Renal ultrasonography and detection of pseudomycelium in urine as means of diagnosis of renal fungus balls in neonates. *Mycopathologia* **2005**; 159:331–7.
511. 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.
512. 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.
513. Chung BH, Chang SY, Kim SI, Choi HS. Successfully treated renal fungal ball with continuous irrigation of fluconazole. *J Urol* **2001**; 166:1835–6.
514. Sobel JD, Faro S, Force RW, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* **1998**; 178:203–11.
515. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. *Clin Infect Dis* **1995**; 20(suppl 1):S80–90.
516. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* **2007**; 369:1961–71.
517. 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.
518. Sobel JD, Brooker D, Stein GE, et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis. Fluconazole Vaginitis Study Group. *Am J Obstet Gynecol* **1995**; 172(4 Pt 1):1263–8.
519. Sood G, Nyirjesy P, Weitz MV, Chatwani A. Terconazole cream for non-*Candida albicans* fungal vaginitis: results of a retrospective analysis. *Infect Dis Obstet Gynecol* **2000**; 8:240–3.
520. 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.
521. White DJ, Habib AR, Vanthuyne A, Langford S, Symonds M. Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal *Candida glabrata* infections. *Sex Transm Infect* **2001**; 77:212–3.
522. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol* **2012**; 120:1407–14.
523. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* **2004**; 351:876–83.
524. Donders G, Bellen G, Byttebier G, et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCIDI trial). *Am J Obstet Gynecol* **2008**; 199:613e1–9.
525. Rosa MI, Silva BR, Pires PS, et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2013**; 167:132–6.
526. Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, et al. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG* **2009**; 116:1499–505.
527. Iavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM, Falagas ME. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. *J Womens Health (Larchmt)* **2011**; 20:1245–55.
528. Vazquez JA, Sobel JD. Candidiasis. In: Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Disukes WE, eds. *Essentials of Clinical Mycology*. 2nd ed. New York: Springer, **2011**.
529. Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ. Candida. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical mycology*, 2nd ed. New York: Elsevier, **2009**.
530. Bodhade AS, Ganvir SM, Hazarey VK. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *J Oral Sci* **2011**; 53:203–11.
531. Schwarcz L, Chen MJ, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS* **2013**; 27:597–605.
532. Sangeorzan JA, Bradley SE, 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.
533. Patel PK, Erlandsen JE, Kirkpatrick WR, et al. The changing epidemiology of oropharyngeal candidiasis in patients with HIV/AIDS in the era of antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat* **2012**; 2012:262471.
534. 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.
535. Pons V, Greenspan D, Debruin 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.
536. 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.
537. Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad(R) efficacy and safety (SMILES). *HIV Clin Trials* **2010**; 11:186–96.
538. 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.
539. 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.
540. 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.
541. 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.
542. 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.
543. 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.
544. 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.
545. 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.
546. 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.

547. 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.
548. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment ofazole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:607–14.
549. 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.
550. 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.
551. 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.
552. 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.
553. 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.
554. 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.
555. Kirkpatrick CH, Windhorst DB. Mucocutaneous candidiasis and thymoma. *Am J Med* **1979**; 66:939–45.
556. 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.
557. 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.
558. Barbaro G, Barbarini G, Calderon W, Grisorio B, Alcini P, Di Lorenzo G. Fluconazole versus itraconazole for candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Candida esophagitis*. *Gastroenterology* **1996**; 111:1169–77.
559. 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.
560. de Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther* **2005**; 21:899–907.