

Siguiendo los criterios de las sociedades científicas más relevantes: las guías españolas de enfermedades infecciosas (GEMICOMED)¹, las recomendaciones de las guías europeas de enfermedades infecciosas (ESCMID) debidas a aspergillus²y las debidas a candidas^{3,4}, las recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA) debidas a Aspergillus⁵ y debidas a candidas⁶ y también se ha añadido el consenso ECMM/ISHAM sobre el manejo de la aspergilosis asociada a SARS-CoV-2.⁷, el siguiente protocolo establece una serie de recomendaciones para pacientes adultos en cuanto a fármacos a utilizar en infecciones fúngicas, salvo que exista contraindicación u otras circunstancias clínicas que hagan necesaria la elección de otra pauta alternativa

Las recomendaciones terapéuticas se han establecido en función del tipo de paciente (traspantado de órgano sólido, médico-quirúrgico y crítico no neutropénico), el tipo de tratamiento y las distintas situaciones clínicas. Se indicará en las sucesivas tablas cuando las recomendaciones sean distintas en alguna de las guías antes mencionadas.

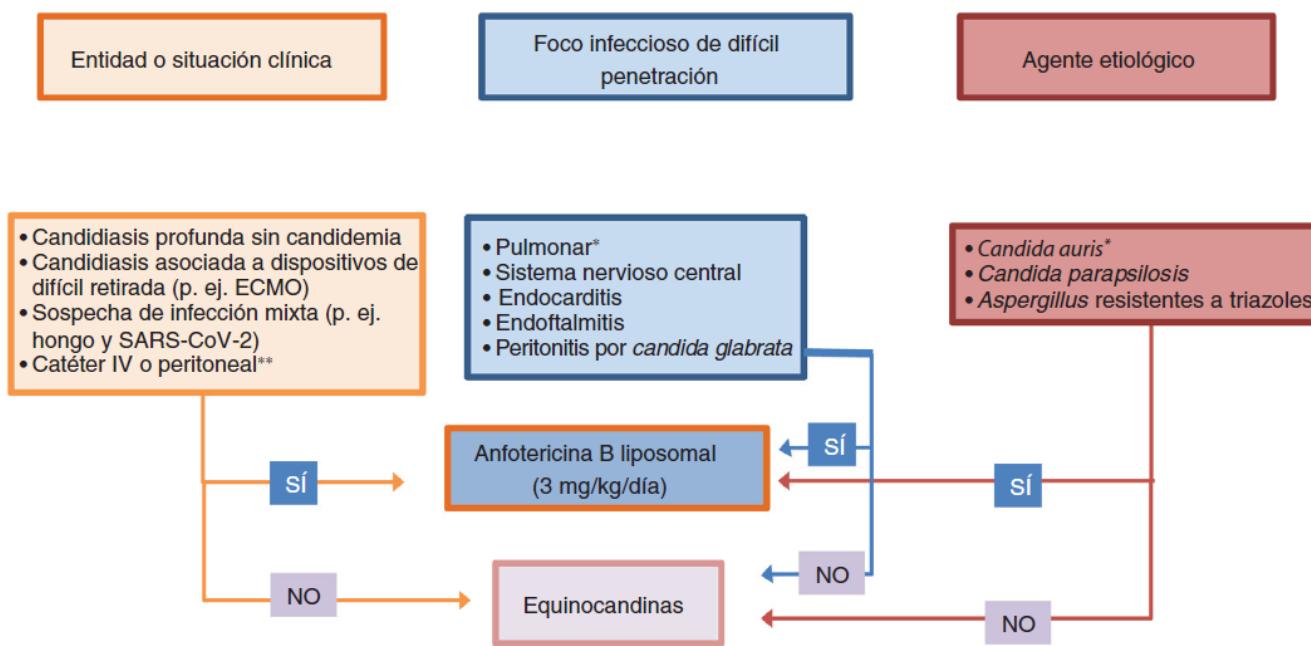
Para ello, se han considerado las diferentes estructuras de tratamiento: profilaxis, empírico, anticipado y dirigido, entendidas como:

- Tratamiento profiláctico: se refiere al tratamiento que se inicia en pacientes de alto riesgo de sufrir una infección fúngica antes de que tengan ningún síntoma ni signo de infección con el fin de prevenirla.
- Tratamiento empírico/anticipado: se refiere al tratamiento que se inicia ante una infección (o sospecha) por un microorganismo desconocido y que esperamos que sea eficaz frente a ese patógeno desconocido. Una vez conocido el patógeno se adecua el tratamiento (pasa a ser tratamiento dirigido). En determinadas infecciones (sobre todo pero no exclusivamente víricas), los síntomas de la enfermedad aparecen un cierto tiempo después de que se haya descubierto el patógeno. En estas circunstancias se puede iniciar un tratamiento anticipado (en inglés preemptive). Este tratamiento se administra ante determinados patógenos y en población inmunocomprometida (en general trasplantados)
- Tratamiento dirigido: tratamiento específico frente a un patógeno conocido

En las tablas se recogen las recomendaciones de tratamientos según el momento de instaurarlo, para la recomendación de la dosis, se utilizan las dosis recomendadas en las guías, y a falta de recomendación se incluyen las dosis habituales recogidas en ficha técnica, lo que no implica que exista indicación de tratamiento con ese antifúngico. Por simplificar, la referencia a la ficha técnica se hará siempre a la presentación para administración parenteral.

Criterios y recomendaciones generales de utilización de fármacos antifúngicos sistémicos en el paciente crítico (UCI) adulto No HEMATOLÓGICO:

Existe un algoritmo de tratamiento para establecer una terapia individualizada en el manejo de la IFI en el paciente crítico. Se trata de una aproximación de terapia individualizada y simplificada⁸.



ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea

*Considerar tratamiento combinado con equinocandinas

**Sellado del catéter con amfotericina b liposomal

ÍNDICE RECOMENDACIONES (Hipervínculo)

	<u>Profilaxis</u>	<u>Empírico</u>	<u>Dirigido</u>
<u>Aspergillus</u>			<u>Pulmonar</u> <u>TOS</u> <u>CAPA</u>
<u>Candida</u>	<u>Candidiasis</u>	<u>Candidiasis</u>	<u>Candidemia</u> <u>Intraabdominal</u> <u>Intravascular</u> <u>Catéter</u> <u>Endoftalmitis</u> <u>Otras candidiasis</u>
<u>Sin determinar</u>	<u>Tx Hígado</u> <u>Tx Riñón</u>		

RESUMEN DE GUÍAS CONSULTADAS

	<u>Nacional</u>	<u>Europea</u>	<u>Americana</u>
<u>Aspergillus</u>	<u>GEMICOMED</u> (García-Vidal, C et al1)	<u>ESCMID</u> <u>(Ullman, AJ et al2)</u> <u>ECMM</u> <u>(Koehler, P et al7)</u>	<u>IDSA</u> <u>(Patterson, TF et al5)</u>
<u>Candida</u>		<u>ESCMID 2012</u> <u>(Cornely, OA et al3)</u> <u>ESCMID 2019</u> <u>(Martin-Loeches, I et al4)</u>	<u>IDSA</u> <u>(Pappas, PG et al6)</u>

PROFILAXIS

TRASPLANTE DE HÍGADO

<u>Población</u>	<u>Antifúngico recomendado</u>	<u>Dosis</u>	<u>Observaciones</u>
<u>Si se cumple un criterio mayor o dos menores:</u>			
<u>Criterio mayor: retrasplante, fallo hepático fulminante, se requiere terapia renal de reemplazo.</u> ^{1, 5}	<u>Micafungina (AI)1 (AI)2</u> <u>Anidulafungina (AI)1 (AI)2</u> <u>Caspofungina (AI)1 (AI)2</u>	<u>Micafungina 50 mg/día</u> ¹² <u>Anidulafungina 200 mg primer día, después 100 mg/día</u> ¹³ <u>Caspofungina 70 mg primer día, después 50 mg/día</u> ¹⁴	<u>Micafungina: se debe valorar la administración a 100 mg/día según la tendencia actual de aumentar la dosis.</u>
<u>Criterio menor: alto requerimiento transfusional (≥ 40 transfusiones de sangre), fallo renal que no requiere terapia de remplazo (eGFR < 50 mL/min), coledocoyeyunostomia, reintervención precoz, colonización multifocal o infección por <i>Candida spp.</i></u> ¹	<u>AmB-L (BII)1 (BIII)2</u> <u>ABLC (BII)1 (BIII)2</u>	<u>3 mg/kg/día</u> ¹⁵ <u>5 mg/kg/día</u> ¹¹	<u>Reduce el riesgo de aspergilosis invasiva pero no la mortalidad</u>

ABLC: anfotericina B complejo lipídico; ATG: globulina anti-timocito; CMV: citomegalovirus; eGFR: ratio de filtrado glomerular estimado; IgG: immunoglobulina G; AmB-L: amfotericina B liposomal.

1. TRASPLANTE DE RIÑÓN

Para el trasplante de riñón, páncreas y páncreas-riñón solo hay recomendaciones de las guías de GEMICOMED¹

Tipo de trasplante	Población	Antifúngico recomendado	Dosis	Alternativa	Observaciones
Riñón	No se recomienda profilaxis				
	Todos los transplantados	Fluconazol (AII) ¹	200-400 mg/día ¹⁶		
	Si se cumple uno de los siguientes criterios:	Micafungina (AII) ¹ Caspofungina (AII) ¹ Anidulafungina (AII) ¹	Micafungina 50 mg/día ¹² Anidulafungina 200 mg primer día, después 100 mg/día ¹³ Caspofungina 70 mg primer día, después 50 mg/día ¹⁴	AmB-L (AIII) ¹ 3 mg/kg/día ¹⁵	Hasta resolución de los criterios Micafungina: se debe valorar la administración a 100 mg/día según la tendencia actual de aumentar la dosis.
Páncreas, páncreas-riñón	<ul style="list-style-type: none"> - Drenaje entérico - Requerimiento de terapia renal de reemplazo - Rechazo agudo del injerto - Función del injerto retrasada - Re-exploración quirúrgica - Trombosis vascular en el injerto - Pancreatitis post-perfusion - Problemas en la anastomosis 				

Amb-L: amfotericina B liposomal.

2. PROFILAXIS EN CANDIDIASIS

Las recomendaciones Las recomendaciones de la IDSA para la profilaxis de una candidiasis en pacientes en UCI son las siguientes:⁶

Tratamiento	Dosis	Precauciones
Fluconazol (Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada)⁶	IV u oral. 800 mg (12 mg/kg) el primer día, después 400 mg (6 mg/kg) al día ⁶	Se podría usar en pacientes de alto riesgo adultos con una probabilidad de desarrollar candidiasis invasiva > 5%.
Equinocandinas (Recomendación débil, calidad de la evidencia baja)⁶	Caspofungina 70 mg IV el primer día, después 50 mg IV al día. Micafungina 100 mg/día IV. Anidulafungina 200 mg IV el primer día, después 100 mg IV al día. ⁶	Alternativa a la recomendación anterior

3. OTROS PACIENTES CANDIDATOS A PROFILAXIS

Además de los pacientes con trasplante de órgano sólido: pulmón, hígado, riñón y pancreas, las guías ESCMID² y las guías IDSA⁵ consideran las siguientes situaciones clínicas a tener en cuenta para administrar profilaxis:

Situación clínica
EPOC con alguna de las siguientes características: alta dosis acumulada de glucocorticoides (sistémicos) o refractario a antibioterapia o admisión en cuidados intensivos (AII) ² (Recomendación fuerte y nivel de evidencia bajo) ⁵
HIV con numero de CD4 < 100 cel/ μ L (AII) ² (Recomendación fuerte y nivel de evidencia bajo) ⁵
Pacientes UCI que o tengan EPOC o que requieran tratamiento con corticoides (AII) ² (Recomendación fuerte y nivel de evidencia bajo) ⁵

TRATAMIENTO EMPÍRICO

La siguiente tabla se basa en las guías europeas de candidiasis invasiva ESICM/ESCMID⁴ y en las de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁶:

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Precauciones
Pacientes críticos con shock séptico y fallo multiorgánico	Equinocandinas (recomendación débil, bajo nivel de evidencia) ⁴ (recomendación fuerte, nivel de evidencia moderado) ⁶	Caspofungina 70 mg IV el primer día, después 50 mg IV al día. Micafungina 100 mg/día IV. Anidulafungina 200 mg IV el primer día, después 100 mg IV al día. ⁶	
Cualquiera de las anteriores o infecciones por candida en biofilm (ej. Catéter venoso central)	AmB-L* (activo en las forma planctónicas y sésiles) (recomendación de experto) ⁴ (recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo) ⁶	3-5 kg/día IV ⁶	AmB-L debe ser utilizada preferiblemente sobre otras formulaciones lipídicas cuando otros tratamientos previos con equinocandinas y azoles han fallado (recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia) ⁴
Pacientes críticos con enfermedad de poca gravedad (sin shock séptico ni fallo multiorgánico) en entornos con baja resistencia a fluconazol.	Fluconazol (recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁴ (recomendación fuerte, nivel de evidencia moderado) ⁶	IV u oral. 800 mg (12 mg/kg) el primer día, después 400 mg (6 mg/kg) al día ⁶	Administrar una dosis de carga 12 mg/kg y después dosis de mantenimiento 6 mg/kg (recomendación fuerte bajo nivel de evidencia). ⁴ Alternativa aceptable para pacientes que no han tenido una exposición reciente a azoles y no están colonizadas con especies de cándidas resistentes a azoles. ⁶

* De acuerdo con las conclusiones del meta-análisis de Kenae, S. et al.¹⁷ no hay evidencia en la literatura para elegir entre equinocandinas, voriconazol o anfotericina B como primera línea de tratamiento en pacientes críticos adultos con una infección invasiva por Candida que se asocie con un beneficio en la supervivencia o un beneficio terapéutico.

Tratamiento dirigido en pacientes no hematológicos.

1. Aspergillosis pulmonar invasiva

Las recomendaciones del grupo de trabajo sobre infecciones fúngicas (GEMICOMED) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) para el tratamiento de pacientes de la UCI con aspergilosis pulmonar invasiva¹ y las recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁵ para el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva se recogen en la siguiente tabla. Las guías IDSA hace esta consideración sobre el tratamiento temprano: “Se recomienda empezar el tratamiento temprano antifúngico en los pacientes con sospecha elevada de aspergilosis pulmonar invasiva mientras se estén realizando los procedimientos diagnósticos (Fuerte recomendación, calidad de la evidencia alta)”⁵

Tratamiento	Dosis	Precauciones
Voriconazol (BII) ¹ (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta) ⁵	6 mg/kg IV cada 12 horas el día 1, seguido por 4 mg/kg IV. Por vía oral: 200-300 mg cada 12 horas o basado en el peso. ⁵	Se recomienda la monitorización de los niveles séricos aun cuando se administre por vía IV (BII). ¹ Isavuconazol IV es una alternativa en los pacientes con disfunción renal severa (BII). ¹
Amb-L (BII) ¹ (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada) ⁵	3-5 mg/kg/día IV ⁵	Las equinocandinas pueden utilizarse como terapia de rescate preferentemente en terapia combinada (CIII) ¹
Isavuconazol (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada) ⁵	200 mg cada 8 horas las 6 primeras dosis, después 200 mg al día ⁵	

Tratamiento	Dosis	Precauciones
Otras formulaciones de AmB lipídicas ABLC 5 mg/kg/día IV ⁵ (Recomendación débil, calidad de la evidencia baja)⁵		
Tratamiento combinado de voriconazol y equinocandina (recomendación débil, calidad de la evidencia moderada) ⁵	No hay recomendación de dosis en las guías ni en la ficha técnica para este tratamiento combinado.	
No se recomienda tratamiento con equinocandinas como primera opción (recomendación débil, calidad de la evidencia moderada) ⁵	Caspofungina 70 mg IV el primer día, después 50 mg IV al día. Micafungina 100-150 mg/día IV ⁵	En caso de fallo de las opciones recomendadas fuertemente Sólo cuando azoles y polienos están contraindicados
Posaconazol e itraconazol (no se indica ni la recomendación ni la calidad de la evidencia) ⁵		
No se recomienda la utilización de AmB nebulizada como terapia adyuvante en estos pacientes (CIII) ¹		
En las formas invasivas de traqueobronquitis, se recomienda triazoles activos contra el hongo o formulaciones lipídicas de amfotericina (AmB-L o ABLC) (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada) ⁵	Voriconazol: 6 mg/kg cada 12 horas (primeras 24 horas), después 4 mg/kg dos veces al día o 400 mg cada 12 horas (primeras 14 hora), después 200 mg dos veces al día ⁹ , AmB-L: 3 mg/kg/día ¹⁵ , AmB complejo lipídico: 5 mg/kg/día ¹¹	

2. Aspergillosis en trasplante de órgano sólido

Las recomendaciones del grupo de trabajo sobre infecciones fúngicas (GEMICOMED) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) para el tratamiento de pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido con infección invasiva por *Aspergillus*¹ y las recomendaciones de las guías ESCMID² se recogen en la siguiente tabla:

Tratamiento	Dosis	Monitorización de niveles	Precauciones
Voriconazol (AII) ¹ (AIII) ²	6 mg/kg cada 12 horas (primeras 24 horas), después 4 mg/kg dos veces al día o 400 mg cada 12 horas (primeras 14 hora), después 200 mg dos veces al día. ⁹	Objetivo > 1mg/L. Mantener un nivel de 1-5,5 mg/L se considera adecuado para la mayoría de los pacientes. Se debe llegar a un objetivo de 2-6 mg/L en caso de enfermedades de mal pronóstico (infección SNC, infección multifocal) o patógenos con MICs elevados. ² Medir niveles cada 3-5 una vez alcanzado el estado estacionario.	Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad, intolerancia o alergia a azoles, ¹ tiene importantes interacciones medicamentosas. ^{1, 2} Voriconazol aumenta los niveles de los inhibidores calcineurínicos. Niveles de fármaco. Monitorizar la función hepática especialmente en los trasplantes de hígado. ²
AmB-L (AIII) ¹ (AII) ²	3 mg/kg/día ¹⁵		Se debe tener en cuenta la potencial nefrotoxicidad en particular con los trasplantes de riñón ¹ En los trasplantes de órgano sólido con formas severas de Aspergillosis invasiva (ej. SNC o enfermedad diseminada) se debe considerar iniciar el tratamiento con una terapia combinada al menos hasta que voriconazol consiga alcanzar niveles terapéuticos (BII) ¹

Tratamiento	Dosis	Monitorización de niveles	Precauciones
Voriconazol + Caspofungina (BII) ²	No hay referencia a la dosis recomendada ni en la guía ni en ficha técnica al tratarse de un tratamiento combinado		
Si Voriconazol está contraindicado: Caspofungina (BIII) ²	Caspofungina 70 mg primer día, después 50 mg/día ¹⁴		
En trasplante de corazón: Itraconazol (CIII) ²	200-400 mg/día ²		Absorción errática e interacciones con inhibidores calcineurínicos y otros agentes. ²
En trasplante de pulmón en pacientes con aspergilosis traqueobronquial, se recomienda tratamiento antifúngico. Se recomienda añadir tratamiento inhalado con AmB en isquemia endobronquial (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada) ⁵	No hay referencia a la dosis recomendada ni en la guía ni en ficha técnica al tratarse de un tratamiento combinado		

3. Aspergilosis pulmonar asociada a SARS-CoV-2 (CAPA)

Aspergilosis pulmonar asociada a SAR-CoV-2 (CAPA). Las recomendaciones de los expertos bajo el auspicio de la European Confederation for Medical Mycology (ECMM) y la International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) son las siguientes:⁷ (Son las únicas recomendaciones que existen aunque no aparece ni el nivel de evidencia ni el grado de recomendación).

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Alternativa	Precauciones
	AmB-L	3 mg/kg/día ⁷		CAPA probado o sospecha
CAPA siendo Asp resistente a azoles (o hasta que se demuestre la sensibilidad a azoles)	Equinocandinas + Voriconazol	Caspofunina Día 1: 70 mg, resto días 50 mg/día ⁷		Sospecha de CAPA Si el peso corporal es mayor de 80 kg, entonces la dosis de mantenimiento de Caspofungina debe ser 70 mg/día ⁷
CAPA siendo Asp sensible a azoles	Voriconazol	Día 1: 2x6 mg/kg; Día 2: 2x4 mg/kg/día. TDM*: 2-6 mg/L ⁷	AmB-L: 3 mg/kg/día ⁷	Se recomienda la monitorización de los niveles séricos (2-6 mg/L) ⁷
	Isavuconazol	Día 1-2: 3x200 mg al día, día 3:	AmB-L: 3 mg/kg/día ⁷ 1x200 mg al día ⁷	

*TDM: Monitorización de niveles

4. Candidemia y candidiasis invasiva

Las recomendaciones de las guías europeas ESMID son las siguientes³:

Tratamiento	Dosis	Precauciones
Equinocandinas (AI)³(recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia)⁶	Caspofungina 70 mg IV el primer día, después 50 mg IV al día. Micafungina 100 mg/día IV. Anidulafungina 200 mg IV el primer día, después 100 mg IV al día. ^{3,6}	Caspofungina: considerar epidemiología local (<i>C. parapsilosis</i>) ³ Micafungina: Considerar epidemiología local, <i>C. parapsilosis</i> , menos interacciones farmacológicas que caspofungina. ³ Considerar las precauciones de prescripción de la EMA. Anidulafungina: Considerar epidemiología local, <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. krusei</i> , menos interacciones farmacológicas que caspofungina. ³ Pacientes críticos con shock séptico y fallo multiorgánico ⁶
AmB-L (BI)³(recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia)⁶	3 mg/kg/día IV. ^{3,6}	Eficacia similar a micafungina, mayor impacto en la función renal que micafungina ³
Voriconazol (BI*)³	6/4 mg/kg/día ³	* No se alcanzó consenso entre los expertos. Espectro limitado en comparación con las equinocandinas, interacciones medicamentosas, limitación de la formulación IV en pacientes con insuficiencia renal, considerar monitorización de niveles. ³
Fluconazol (CI)³ (recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia)⁶	400 - 800 mg ^{3,6}	Espectro limitado. Inferioridad con anidulafungina (especialmente en el subgrupo de pacientes con alta puntuación APACHE), podría ser mejor que equinocandinas en <i>C. parapsilosis</i> . ³ Pacientes críticos con enfermedad de poca gravedad (sin shock séptico ni fallo multiorgánico) en entornos con baja resistencia a fluconazol ⁶

5. Candidiasis intra-abdominal

Las recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁶ para el tratamiento de las candidiasis intraabdominales son las siguientes: (las recomendaciones son las mismas que para el tratamiento de la candidemia o el tratamiento empírico de pacientes no neutropénicos que están en la UCI, **no son específicas**).

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Precauciones
Pacientes críticos con shock séptico y fallo multiorgánico	Equinocandinas (recomendación moderado nivel de evidencia) ⁶	fuerte, Caspofungina 70 mg IV el primer día, después 50 mg IV al día. Micafungina 100 mg/día IV. Anidulafungina 200 mg IV el primer día, después 100 mg IV al día. ⁶	
Cualquiera de las anteriores	AmB-L (recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	3 mg/kg/día IV ⁶	AmB-L debe ser utilizada preferiblemente sobre otras formulaciones lipídicas cuando otros tratamientos previos con equinocandinas y azoles han fallado (recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia) ⁶
	AmB complejo lipídico (recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	5 mg/kg/día IV ⁶	
Pacientes críticos con enfermedad de poca gravedad (sin shock séptico ni fallo multiorgánico) en entornos con baja resistencia a fluconazol	Fluconazol (recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia) ⁶	IV u oral. 800 mg (12 mg/kg) el primer día, después 400 mg (6 mg/kg) al día ⁶	Administrar una dosis de carga 12 mg/kg y después una dosis de mantenimiento 6 mg/kg (recomendación fuerte bajo nivel de evidencia) ⁶

6. Infecciones intravasculares

Las recomendaciones de las guías ESCMID del 2012 para el manejo de endocarditis por candida³ y las recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁶ para el tratamiento de las infecciones intravasculares (endocarditis e infecciones de implantes cardiacos) se presentan en la siguiente tabla:

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Precauciones
	Cirugía en 1 semana (All) ³		
Endocarditis de válvula biológica	AmB-L (BII) ³ (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	3-5 mg/kg/día ⁶	Tratamiento 6-8 semanas seguido de fluconazol ³ Se recomienda desescalado a Fluconazol 400-800 mg (6-12 mg/kg) diario en pacientes con aislados de candida susceptibles, que demuestren estabilidad clínica y hayan superado una candidemia (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶
	AmB complejo lipídico (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	3-5 mg/kg/día ⁶	Se recomienda desescalado a Fluconazol 400-800 mg (6-12 mg/kg) diario en pacientes con aislados de candida susceptibles, que demuestren estabilidad clínica y hayan superado una candidemia (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Precauciones
	Equinocandinas (CII) ³ en dosis altas: (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	Caspofungina 150 mg diarios, micafungina 150 mg/día IV. anidulafungina 200 mg IV día ⁶	Voriconazol oral 200-300 mg (3-4 mg/kg) dos veces al día o comprimidos de Posaconazol 300 mg al día puedes ser usados como tratamiento de desescalada para aquellos aislados que sean susceptibles a estos agentes pero no lo sean al fluconazol (Recomendación débil, muy bajo nivel de evidencia) ⁶
Pacientes a los que no se les puede reemplazar la válvula* (Hay diferencia entre las guías)	AmB-L (BIII) ³ Caspofungina 70/50 mg (BIII) ³ Fluconazol (CIII) ³ (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). ⁶	5 mg/kg ³ 70/50 mg ³ 400-800 mg (6-12 mg/kg) diario durante largo plazo si el aislado es susceptible ⁶	Intención curativa ³ Intención curativa ³ Tratamiento de por vida ³ Objetivo suprimir la infección ³
Endocarditis de válvula protésica	Mismo tratamiento que para endocarditis de válvula biológica. (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). ⁶		Se recomienda posteriormente tratamiento crónico supresivo antifúngico con fluconazol 400-800 mg (6-12 mg/kg) diario. (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). ⁶

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Precauciones
Implantes cardiacos (infecciones en marcapasos y desfibriladores cardíacos implantables)	Se debe retirar todo el dispositivo. (AII) ³ (Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia). ⁶ El tratamiento antifúngico es el mismo que para la endocarditis de válvula nativa (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). ⁶		
Implantes cardiacos (infecciones limitadas a los bolsillos del generador)	Se recomienda 4 semanas de terapia antifúngica después de retirar el dispositivo (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). ⁶		
Implantes cardiacos (infecciones en los cables)	Se recomienda 6 semanas de terapia antifúngica después de retirar los cables (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). ⁶		
Implantes cardiacos (para dispositivos de asistencia ventricular que no pueden ser retirados)	El tratamiento antifúngico es el mismo que para la endocarditis de válvula nativa (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). ⁶		Se recomienda posteriormente tratamiento crónico supresivo antifúngico con fluconazol tanto tiempo como el que esté el dispositivo colocado (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). ⁶

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Precauciones
	AmB-L o AmB complejo lipídico(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	3-5 mg/kg/día ⁶	Se recomienda desescalada a fluconazol 400-800 mg (6-12 mg/kg) en los pacientes que responden a AmB-L o AmB complejo lipídico, que están clínicamente estable y tiene una aislado susceptible a fluconazol. (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). ⁶
Tromboflebitis supurativa por cándida**	Fluconazol(Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶ Equinocandinas en dosis altas: (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	400-800 mg (6-12 mg/kg) dia ⁶ Caspofungina 150 mg diarios, micafungina 150 mg/día IV. anidulafungina 200 mg IV día durante al menos 2 meses después de que la candidemia (si la hubiese) se haya superado ⁶	Se recomienda desescalada a Fluconazol 400-800 mg (6-12 mg/kg) en los pacientes que responden a equinocandinas, que están clínicamente estable y tiene una aislado susceptible a fluconazol. (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). ⁶

* Se recomienda reemplazar la válvula, el tratamiento debe continuar al menos durante 6 semanas después de la cirugía y por más tiempo en los pacientes con abcesos perivalvulares y otras complicaciones (**Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia**).

** Se recomienda retirar el catéter y una incisión para drenar o una resección de la vena si es posible. (**Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia**).

7. Manejo del catéter en candidemia

Las guías ESCMID del 2012 para el manejo del catéter en candidemia³ recomiendan:

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Observaciones
El catéter venoso central puede ser retirado	Retirar las líneas permanentes (no sobre la guía) (AII)³		
	AmB-L (BII) ³	3 mg/kg/día ¹⁵	
	AmB complejo lipídico (BII) ³	5 mg/kg/día ¹¹	
El catéter venoso central no puede ser retirado	Equinocandinas (BII) ³	Micafungina 50 mg/día ¹² ; anidulafungina 200 mg primer día, después 100 mg/día ¹³ ; caspofungina 70 mg primer día, después 50 mg/día ¹⁴	Micafungina: se debe valorar la administración a 100 mg/día según la tendencia actual de aumentar la dosis.
	Azoles (DII) ³		

8. Endoftalmitis por candida

Las recomendaciones de las guías ESCMID del 2012 para el manejo de las corioretinitis y las endoftalmitis por candida³ y de las guías de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁶ para el tratamiento de las endoftalmitis por candida se recogen en la siguiente tabla:

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Precauciones
No se conoce la susceptibilidad del aislado	AmB-L (BIII) ³	5 mg/kg ³	
	AmB complejo lipídico (CIII) ³	5 mg/kg ³	
	Caspofungina (DII) ³	50 – 100 mg ³	
Aislado susceptible a fluconazol o voriconazol	Fluconazol (AII) ³ (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	400 – 800 mg ³ 800 mg (12 mg/kg) como dosis de carga, después 400-800 mg (6-12 mg/kg) diarios ⁶	
	Voriconazol 12/6 mg/kg IV seguido por 400 mg VO (AII) ³ (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	Voriconazol 400 mg (6 mg/kg) 2 dosis como dosis de carga el primer día, después 300 mg (4 mg/kg) IV u oral dos veces al día ⁶	
Corioretinitis con vitritis*	Voriconazol 100 µg inyección intravitreal (BIII) ³ (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	100 µg inyección intravitreal ³ ó 100 g/0,1 ml de agua estéril o salina normal ⁶	

* Endoftalmitis requiere tratamiento local y sistémico y cirugía.³ Se debe considerar la vitrectomía para disminuir la carga de microorganismos y para permitir la eliminación de abscesos fúngicos que son inaccesibles a los agentes antifúngicos sistémicos (**Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia**).⁶ La duración del tratamiento debería ser al menos de 4-6 semanas, aunque la duración final depende de la resolución de las lesiones según se determine por los exámenes oftalmológicos repetidos (**Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia**).⁶

9. Otras candidiasis

Las recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA) para el tratamiento de las **candidiasis del sistema nervioso central**⁶ y las recomendaciones de las guías ESCMID del 2012 para el tratamiento de las **meningitis por cándida**³ se recogen en la siguiente tabla son las siguientes:

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Precauciones
SNC	<p>Como tratamiento inicial AmB-L (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia)⁶</p> <p>Después fluconazol o voriconazol (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia)⁶</p>	<p>AmB-L 5 mg/kg al día⁶</p> <p>Fluconazol 800 mg (12 mg/kg) como dosis de carga, después 400-800 mg (6-12 mg/kg) diarios⁶</p> <p>Voriconazol 400 mg (6 mg/kg) 2 dosis como dosis de carga el primer día, después 300 mg (4 mg/kg) IV u oral dos veces al día⁶</p>	<p>Como terapia de desescalada, (el paciente ha respondido al tratamiento), fluconazol 400-800 mg (6-12 mg/kg) al día (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia)⁶ La terapia debe continuar hasta que todos los signos y síntomas, el líquido cerebroespinal y las anomalías radiológicas se hayan resuelto (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia)⁶</p>
Meningitis por cándida*	AmB-L durante 4 semanas + fluconazol durante 4 semanas (BIII) ³	AmB-L 3 mg/kg, fluconazol 6mg/kg ³	
	Voriconazol (CIII) ³	12/6 mg/kg** ³	**Se recomienda monitorización de niveles ³
	Fluconazol (CIII) ³	800 mg ³	
	Caspofungina durante 4 semanas seguido de fluconazol durante 2 semanas (DIII) ³	Caspofungina 70/50 mg, fluconazol 400 mg ³	

* Todas las intervenciones tienen la intención de curar la meningitis por Candida.

Las recomendaciones de las guías ESCMID del 2012³ y las guías de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA) para el tratamiento de las **infecciones del tracto urinario por candida** aparecen en la siguiente tabla:⁶

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Precauciones
Candiduria asintomática*	<p>Ninguno* (AII)³</p> <p>El tratamiento con agentes antifúngicos no se recomienda a no ser que el paciente pertenezca a un grupo de alto riesgo de diseminación; de alto riesgo son los pacientes neutropénicos, nacidos de bajo peso (<1500 g), y pacientes que van a sufrir manipulación urológica (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia)⁶</p> <p>En pacientes neutropénicos y niños de bajo peso al nacer deben ser tratados como se recomienda para candidemia (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia)⁶</p> <p>Los pacientes que son sometidos a procedimientos urológicos deberían ser tratados con fluconazol oral (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia).⁶</p> <p>Quitar el catéter urinario (BI)³</p> <p>Fluconazol durante 14 días (CI)³</p>	<p>400 mg (6 mg/kg) daily⁶</p> <p>200 mg³</p>	* En pacientes en periodo pre-operatorio el tratamiento está indicado para eliminar la candiduria
Cistitis por candida**	<p>Fluconazol** (AIII)³</p> <p>Fluconazol oral durante 2 semanas (Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia)⁶</p>	200 mg (3 mg/kg) ⁶	<p>**Si la especie es susceptible</p> <p>Para aislados susceptibles a fluconazol</p>
Pielonefritis ascendente por candida***	<p>Fluconazol** (AIII)³</p> <p>Fluconazol oral durante 2 semanas (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia)⁶</p>	200-400 mg (3-6 mg/kg) ⁶	<p>**Si la especie es susceptible.</p> <p>No hay ninguna referencia bibliográfica³</p> <p>Para aislados susceptibles a fluconazol</p>

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Precauciones
	AmB liposomal o AmB complejo lipídico (AIII) ³		No hay ninguna referencia bibliográfica
	Caspofungina durante 9-28 días (CIII) ³	70/50 mg ³	
Infecciones del tracto urinario por candida asociada a bola fúngica****	Tratamiento antifúngico igual que para cistitis o pielonefritis (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶		
	Intervención quirúrgica (AIII) ³		

* Se recomienda cuando sea posible eliminar los factores predisponentes como catéteres en la vejiga (**Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia**)⁶

** Retirada del catéter vesical permanente si es posible (**Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia**)⁶

*** Se recomienda eliminar la obstrucción urinaria (**Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia**)⁶. Para pacientes con tubos de nefrectomía o stents, considerar eliminarlos o reemplazarlos. (**Recomendación débil, bajo nivel de evidencia**)⁶

**** Se recomienda intervención quirúrgica en adultos (**Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia**)⁶

Las recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA) para el tratamiento de las **candidiasis vulvovaginales**:⁶

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Alternativa	Precauciones
Vulvovaginitis no complicada	Antifúngico tópico (no hay recomendación de uno sobre otro) (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶		Fluconazol una sola dosis oral de 150 mg (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶	
Vulvovaginitis aguda y grave	Fluconazol cada 72 horas un total de 2-3 150 mg ⁶ dosis (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶	600 mg/día ⁶	Nistatina intravaginal en supositorios, 100000 unidades diarias durante 14 días (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶	* Alternativa cuando no responde a azoles orales
Vulvovaginitis por <i>C. glabrata</i>	Ácido bórico tópico intravaginal administrado en una cápsula de gelatina, durante 14 días (Recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia) ⁶		Flucitosina 17% en crema ± AmB en crema al 3% administrada diariamente durante 14 días (Recomendación débil, bajo nivel de evidencia) ⁶	
Candidiasis vulvovaginal recurrente	Agente tópico como terapia de inducción o fluconazol oral durante 10-14 días, seguido de fluconazol durante 6 meses (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶	Fluconazol 150 mg/semana ⁶		

Las recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA) para el tratamiento de las **candidiasis orofaríngeas**:⁶

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Alternativa	Precauciones
Candidiasis orofaríngea moderada	Clotrimazol troche 10 mg 5 veces al día o miconazol adhesivo bucal 50 mg por comprimido aplicado sobre la superficie mucosa sobre la fosa canina una vez al día durante 7-14 días (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶		Nistatina en suspensión (100000 U/mL) 4-6 ml 4 veces al día o 1-2 comprimidos de nistatina (200000 U cada uno) 4 veces al día durante 7-14 días (Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia) ⁶	
Candidiasis orofaríngea moderada-grave	Fluconazol oral al día durante 7-14 días (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶	100-200 mg ⁶		
Candidiasis orofaríngea refractaria a fluconazol	Solución de itraconazol una vez al día o suspensión de posaconazol dos veces al día durante 3 días, después diario durante 28 días (Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia) ⁶	Itraconazol 200 mg ⁶ Posaconazol 400 mg ⁶	Voriconazol 200 mg dos veces al día (Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia) ⁶ Equinocandinas intravenosas* (caspofungina 70 mg de dosis de carga y luego 50 mg/día; micafungina 100 mg/día; anidulafungina 200 mg de dosis de carga y luego 100 mg/día (Recomendación débil, moderado nivel de evidencia) ⁶	* Alternativa cuando no responde a azoles orales
Candidiasis orofaríngea recurrente	Fluconazol 3 veces por semana (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶	100 mg ⁶		Terapia supresiva crónica
Candidiasis dental	Desinfección de la dentadura además del tratamiento antifúngico (Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia) ⁶			
Candidiasis orofaríngea en pacientes VIH	Se recomienda terapia antirretroviral para reducir la incidencia de las infecciones (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶			

Las recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA) para el tratamiento de las **candidiasis esofágicas**⁶ (Siempre es necesario un tratamiento antifúngico sistémico).

Situación clínica	Tratamiento	Dosis	Alternativa	Precauciones
Candidiasis esofágicas	Fluconazol oral diario durante 14-21 días (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶	200-400 mg (3-6 mg/kg) ⁶	Fluconazol intravenoso 400 mg (6 mg/kg) o equinocandinas (micafungina 150 mg/día, caspofungina 70 mg dosis de carga y luego 50 mg/día o anidulafungina 200 mg/día)* (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶ Considerar desescalado a terapia oral con fluconazol oral 200-400 mg (3-6 mg/kg) cuando el paciente pueda tolerarla. (Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia) ⁶	*Para pacientes que no toleran la terapia oral.
Candidiasis esofágica refractaria a fluconazol	Solución de itraconazol una vez al día o voriconazol dos veces al día intravenoso u oral durante 14-21 días (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶	Itraconazol 200 mg ⁶ Voriconazol 200 mg (3 mg/kg) ⁶	Equinocandinas (micafungina 150 mg/día, caspofungina 70 mg dosis de carga y luego 50 mg/día o anidulafungina 200 mg/día) durante 14-21 días o posaconazol en suspensión, 400 mg dos veces al día o en comprimidos de liberación retardada 300 mg una vez al día (Recomendación débil, bajo nivel de evidencia) ⁶	
Esofagitis recurrente	Fluconazol 3 veces a la semana (Recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia) ⁶	100-200 mg ⁶		* Terapia supresora crónica
Esofagitis recurrente en pacientes VIH	Se recomienda terapia antirretroviral para reducir la incidencia de las infecciones (Recomendación fuerte, alto nivel de evidencia) ⁶			

REFERENCIAS

1. Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratala J, Castro C, Fernandez-Ruiz M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2018;37(8):535-41.
2. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
3. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:19-37.
4. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Medicine.* 2019;45(6):789-805.
5. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60.
6. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.
7. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020.
8. Zaragoza R, Maseda E, Pemán J. [Individualized antifungal therapy in critically ill patients with invasive fungal infection]. *Rev Iberoam Micol.* 2021;38(2):68-74.
9. Ficha Técnica de VFEND® (voriconazol) 200 mg POLVO PARA SOLUCION PARA PERCUSIÓN y 200 MG POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERCUSIÓN. Fecha de acceso: 01/07/2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02212025/FT_02212025.html [
10. Ficha Técnica de ITRACONAZOL ALTAN 10 MG/ML CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERCUSIÓN EFG Fecha de acceso: 01/07/2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78446/FT_78446.html [
11. Ficha Técnica de ABELCET® (amfotericina B en complejo lipídico) 5 mg/ml CONCENTRADO PARA DISPERSION PARA PERCUSIÓN. Fecha de acceso: 01/07/2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60945/FT_60945.html [
12. Ficha Técnica de MICAFUNGINA SANDOZ 50 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERCUSIÓN EFG Y 100 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERCUSIÓN EFG. Fecha de acceso: 01/07/2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85333/FT_85333.html [
13. Ficha Técnica de ANIDULAFUNGINA NORMON 100 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERCUSIÓN EFG. Fecha de acceso: 01/07/2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83990/FT_83990.html [
14. Ficha Técnica de CANCIDAS® (caspofungina) 50 mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERCUSIÓN Y 70 mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERCUSIÓN. Fecha de acceso: 01/07/2022. Disponible en: [
15. Ficha Técnica de AmBisome® (amfotericina B liposomal) 50 MG POLVO PARA DISPERSIÓN PARA PERCUSIÓN. Fecha de acceso: 01/07/2022, Disponible en: https://ftgileadspain.com/filesRepository/1/AmBisome_Liposomal_FT.pdf [

16. Ficha Técnica de Diflucan® (fluconazol) 10 MG/ML POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL Y 40 MG/ML POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL. Fecha de acceso: 01/07/2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59672/FT_59672.html [

17. Keane S, Geoghegan P, Povoa P, Nseir S, Rodriguez A, Martin-Loeches I. Systematic review on the first line treatment of amphotericin B in critically ill adults with candidemia or invasive candidiasis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16(11):839-47.