

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Diagnóstico y Tratamiento de **CANDIDIASIS INVASIVA** en el Adulto

Evidencias y recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-562-12**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento de Candidiasis Invasiva en el Adulto**. México: Secretaría de Salud, 2012.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: B37 Candidiasis
B37.9 Candidiasis no especificada

GPC: Diagnóstico y Tratamiento de Candidiasis Invasiva en el Adulto

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Médico Internista y Geriatra	IMSS	Coordinador de Programas Médicos. División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF.	Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna y por el Consejo Mexicano de Geriatria.
---------------------------------	------------------------------	------	---	---

Autores :

Dr. E. Daniel Ríos Mejía	Médico Internista	IMSS	Medico Adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona 2. Aguascalientes, Aguascalientes.	Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna.
Dr. Luis Arturo Gómez Hernández	Médico internista e Intensivista	IMSS	Medico Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva. UMAE Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara Jalisco.	Certificado activo por el Consejo Mexicano de Medicina Critica y Consejo Mexicano de Medicina Interna
Dr. Luis Ángel Manica Grau	Médico Internista	IMSS	Medico Adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital Rural Villamar. Emiliano Zapata Michoacán.	Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna.
Dr. Miguel Ángel Romero Corral	Médico Internista	IMSS	Medico Adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona 3. Mazatlán, Sinaloa.	Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna.
Dr. Jorge Procopio Velazquez	Medico Internista e Infectólogo	IMSS	Medico Adscrito al servicio de Infectología. UMAE. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. México DF.	Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna y por el Consejo Mexicano de Infectología.

Validación interna:

Dra. Mayte Martínez Velázquez	Medico Internista e Infectólogo	IMSS	Medico Adscrito al servicio de Infectología. UMAE. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. México DF.	Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna y por el Consejo Mexicano de Infectología.
Dr. Nicolás Pérez Chávez	Medico Internista e Infectólogo	IMSS	Medico Adscrito al servicio de Infectología. Hospital General de Zona 8, San Ángel. DF Sur.	Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna y por el Consejo Mexicano de Infectología.

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	3
1. CLASIFICACIÓN.....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA	6
3. ASPECTOS GENERALES	7
3.1 ANTECEDENTES.....	7
3.2 JUSTIFICACIÓN.....	8
3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	8
3.4 DEFINICIÓN	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	10
4.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CANDIDIASIS INVASIVA	11
4.2 ETIOLOGÍA DE LA CANDIDIASIS INVASIVA	12
4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CANDIDIASIS INVASIVA	13
4.4 ESTUDIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO: LABORATORIO CLÍNICO Y MICROBIOLOGÍA.....	16
4.5 PROFILAXIS PARA CANDIDIASIS INVASIVA	18
4.6 TRATAMIENTO DE CANDIDEMIA EN PACIENTE NEUTROPÉNICO Y NO NEUTROPÉNICO.....	20
4.7 TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS INVASIVA EN TERAPIA INTENSIVA	23
4.8 TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS INVASIVA EN PACIENTE CON TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO	25
4.9 CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EN CANDIDIASIS INVASIVA.....	26
4.10 PRONÓSTICO DE LA CANDIDIASIS INVASIVA.....	28
4.11 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA.....	29
5. ANEXOS.....	30
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	30
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	32
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD.....	35
5.4. MEDICAMENTOS.....	47
6. GLOSARIO.....	49
7. BIBLIOGRAFÍA.....	51
9. AGRADECIMIENTOS.....	54
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	55
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	56
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	57

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo Maestro: IMSS-562-11	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médico Internista, Médico Cardiólogo, Médico Urgenciólogo, Médico Intensivista, Médico Nefrólogo, Médico Reumatólogo, Médico Neurólogo, Médico Neurocirujano, Médico Oncólogo, Médico Cirujano, Médico Hematólogo, Médico Infectólogo, Médico especialista en trasplante.
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	B37, B37.9
CATEGORÍA DE GPC	Segundo o Tercer Nivel de Atención Diagnóstico y Tratamiento
USUARIOS POTENCIALES	Médico Internista, Médico Cardiólogo, Médico Urgenciólogo, Médico Intensivista, Médico Nefrólogo, Médico Reumatólogo, Médico Oncólogo, Médico Cirujano, Médico Hematólogo, Médico Infectólogo.
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Instituto Mexicano del Seguro Social
POBLACIÓN BLANCO	Hombres y mujeres mayores de 16 años
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/PATROCINADOR	Instituto Mexicano del Seguro Social
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Medicamentos: Estudios de laboratorio y cultivos. Estudios de radiografía, electrocardiografía, tomografía, Resonancia magnética
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Mejorar la calidad de atención portadores de candidiasis Impactar favorablemente en la calidad de vida. Referencia oportuna a las unidades médicas con capacidad resolutive
METODOLOGÍA	Definir el enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 35 Guías seleccionadas: 2 Revisiones sistemáticas: 1 Ensayos controlados aleatorizados: 4 Reporte de casos: 0 Otros: 28 Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Responder a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Responder a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones * Ver anexo
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Revisión externa : Academia Nacional de Medicina
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO <i>IMSS-562-12</i> Fecha de actualización: de 3 a 5 años a partir de la fecha de publicación

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar candidiasis invasiva?
2. ¿Cuál es la utilidad de los estudios paraclínicos en el diagnóstico de candidiasis invasiva?
3. ¿Cuáles son las indicaciones de profilaxis para candidiasis invasiva?
4. ¿Cuál es la mejor opción terapéutica para la candidiasis invasiva en el paciente neutropénico, no neutropénico y en la unidad de cuidados intensivos?
5. ¿Cuál es el pronóstico de la candidiasis invasiva?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

El término Candidiasis invasiva comprende una gran variedad de padecimientos graves que incluye, candidemia, candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis y otros padecimiento que involucran a órganos profundos. *Cándida* es una levadura que forma parte de la microbiota de las superficies mucosas de la cavidad oral (mucosa vaginal en mujeres) y tracto gastrointestinal hasta en el 50% de los individuos sanos, esta cifra se incrementa en los sujetos que han recibido algún tipo de atención médica (*C. parapsilosis* frecuentemente coloniza la piel). (Arendreup MC, 2010).

La candidemia representa la cuarta causa más común de enfermedades nosocomiales del torrente sanguíneo en los Estados Unidos. Se considera la micosis invasiva más común en el mundo desarrollado teniendo un impacto significativo en la sobrevida del paciente y en la economía del sistema de salud. Se estima que la mortalidad atribuible de la CI es hasta de aproximadamente 47% y en complicaciones como endocarditis la mortalidad se incrementa a pesar de tratamiento oportuno (Pappas PG, 2006).

El género *Cándida* spp comprende más de 200 especies, pero sólo unas pocas causan enfermedad en seres humanos (*Cándida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefry*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*). *C. albicans* es la especie más frecuentemente aislada en individuos sanos y enfermos. La importancia del aislamiento de la especie de *Cándida* radica en la susceptibilidad *in vitro* a los diferentes antifúngicos. *C. krusei* muestra resistencia primaria a fluconazol, *C. glabrata* puede ser de susceptible a resistente y este comportamiento se extiende a otros azoles (itraconazol, voriconazol, posaconazol), *C. parapsilosis* puede comportarse de sensible hasta resistente a equinocandinas, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae* han sido reportados con resistencia a amfotericina B.

La invasión de *Cándida* spp al torrente sanguíneo, llamado candidemia, sigue siendo la forma de candidiasis invasiva más frecuentemente diagnosticada. En el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY 2008 – 2009, reportó 1752 casos de candidemia, el 44.5% de las candidemias ocurrió en pacientes hospitalizados en Unidades de Terapia Intensiva (UTI), mientras que el 55.4% en pacientes cuya estancia esta fuera de este sitio. En el ámbito de las UTI, *C. albicans* fue el responsable del 50.4% de los eventos de candidemia, seguido por *C. glabrata* en el 17.5%, *C. parapsilosis* el 15.1%, *C. tropicalis* 10.5%, *C. krusei* 2.1% y otras especies el 4.4%. La distribución de los episodios es pacientes no hospitalizados en UCI se comportó de forma similar, *C. albicans* 47.4% de los eventos de candidemia, *C. glabrata* en el 18.1%, *C. parapsilosis* el 18.9%, *C. tropicalis* 9.6%, *C. krusei* 2.1% y otras especies el 4.0%. (Pfaller MA, 2011).

En la mayoría de los casos, la candidiasis invasiva es de origen endógeno, demostrado por colonización previa. En el ámbito de las infecciones intrahospitalarias, además del origen endógeno, la trasmisión puede presentarse de persona a persona, a través de trabajadores de la salud, por dispositivos médicos (catéteres por *C. parapsilosis*). Los factores de riesgo más importantes para candidiasis invasiva es la pérdida de los mecanismos de defensa del hospedero, los clásicos ejemplos son la inmunosupresión, pérdida de las barreras cutáneas y mucosas (debido a cirugía, heridas, intubación, quimioterapia o catéteres vasculares) y la colonización de estas barreras por el uso previo de antibióticos de amplio espectro. Otros factores de

riesgo como enfermedad grave subyacente, insuficiencia renal, nutrición parenteral total, diálisis, tratamiento con esteroides y ventilación mecánica también han sido descritos. (Pfaller MA, 2006).

Por diferentes mecanismos, llamados factores de virulencia, (*C. parapsilosis* produce biofilm) las levaduras se adhieren a células epiteliales (y dispositivos médicos), seguido de la invasión de células epiteliales y tejido endotelial por medio de procesos enzimáticos, evadiendo la respuesta fagocítica de los neutrófilos. Una vez que ha alcanzado el torrente sanguíneo, puede diseminarse a cualquier órgano o sistema.

3.2 JUSTIFICACIÓN

La candidiasis invasiva, especialmente candidemia, es considerado un padecimiento que pone en peligro la vida del paciente. Se ha estimado que por cada episodio de candidiasis invasiva en el adulto se asciende a un costo aproximado de \$40,000 dólares (Pappas PG, 2006).

La urgente necesidad de diagnóstico y tratamiento temprano esta directamente relacionado con el pronóstico del paciente. Garey y col. demostró la importancia del momento de inicio de tratamiento; en su estudio, la tasa de mortalidad fue menor cuando la terapia se inició en el día 0 (15%), comparado con aquellos que iniciaron el día 1 (24%), al día 2 (37%) y días después (41%). Morell en su estudio encontró que la administración de terapia antifúngica a la 12 horas o antes, del primer hemocultivo positivo, fue un marcador independiente de mortalidad hospitalaria (Morell, 2005. Perman J, 2009).

Sólo el conocimiento de los factores de riesgo, el reconocimiento de signos y síntomas tempranos de la enfermedad nos llevará a la toma de decisiones diagnósticas e inicio de tratamiento antifúngico oportuno, el cual impactará en el pronóstico de los pacientes con estos padecimientos.

3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica para el **Diagnóstico y Tratamiento de Candidiasis Invasiva en el Adulto**, forma parte de las Guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Sectorial de Salud 2007-2012.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal de salud de los 3 niveles de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre el diagnóstico y el tratamiento en personas con Candidiasis Invasiva, así como los criterios de referencia y contra-referencia de esta entidad nosológica. Los objetivos de la guía son:

1. Describir las características clínicas de los diferentes síndromes de la candidiasis invasiva en el adulto.
2. Definir los factores de riesgo asociados a candidiasis invasiva en el adulto.
3. Determinar la utilidad de los estudios paraclínicos para el diagnóstico de candidiasis invasiva en el adulto
4. Especificar las condiciones en que se requiere profilaxis para candidiasis invasiva.
5. Recomendar la mejor opción terapéutica para candidiasis invasiva en el paciente adulto neutropénico, no neutropénico y en la unidad de cuidados intensivos
6. Especificar el pronóstico del adulto con candidiasis invasiva.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4 DEFINICIÓN

Candidiasis invasiva: se consideran, Candidemia (presencia de levaduras del género *Cándida* en sangre) y su posterior diseminación (candidiasis diseminada, endocarditis, meningitis, endoftalmitis y en otros órganos profundos).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

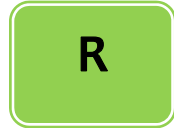
Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

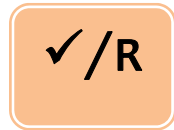
Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CANDIDIASIS INVASIVA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>Son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad focal invasiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con patologías malignas hematológicas. • Receptores de trasplante de órgano sólido o de células madres hematopoyéticas. • Pacientes que reciben agentes quimioterapéuticos por una variedad de diferentes enfermedades. 	<p>III [E. Shekelle] <i>Kauffman CA, 2012</i></p>
	<p>Son factores de riesgo asociados a candidiasis invasiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Catéter venoso central. • Nutrición parenteral total. • Uso de antibiótico de amplio espectro. • Uso prolongado de esteroides sistémicos en UCI • Altos puntajes de escala APACHE II (ej. >20 puntos). • Falla renal aguda, particularmente los que requieren hemodiálisis. • Cirugía previa, particularmente abdominal. • Perforación del tracto gastrointestinal y fugas de anastomosis. (Ver Anexo 5.3, Cuadro 1). 	<p>III [E. Shekelle] <i>Kauffman CA, 2012</i> <i>Darouiche RO, 2009</i></p>

E

Son útiles las escalas de predicción de riesgo (“*Candida score*” y Escala de Ostrosky-Zeichner) para sospecha de desarrollo de candidiasis invasiva (Ver Anexo 5.3, Cuadro 2 y 3).

IIb
[E. Shekelle]
Shorr AF, 2009
León C, 2009

4.2 ETIOLOGÍA DE LA CANDIDIASIS INVASIVA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	Existen más de 200 especies de <i>Cándida</i> , pero solo cerca de 15 son reconocidas como patógenos frecuentes en el humano incluyendo <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. inconspicua</i> , <i>C. rugosa</i> , y <i>C. norvegenis</i> .	IIb [E. Shekelle] Pfaller MA, 2007
E	Las diferentes especies de <i>Cándida</i> son capaces de producir todos los síndromes clínicos aunque la infección con <i>Cándida albicans</i> siendo por mucho la más frecuente.	III [E. Shekelle] Kauffman CA, 2010
E	La identificación de la especie de <i>Cándida</i> es de importancia crítica, no solo porque está relacionado con la susceptibilidad antifúngica, si no por la diferencia en la potencia de virulencia entre las diferentes especies.	IIb [E. Shekelle] Wisplinghoff H, 2004
E	La distribución de especies aisladas en candidemias es: <i>C. albicans</i> (50.4-47.4%), <i>C. glabrata</i> (18.1-17.5%), <i>C. parapsilosis</i> (18.9-15.1%), <i>C. tropicalis</i> (10.5-9.6%), <i>C. krusei</i> (2.1%) y otras (4.4-4.0%) (<i>C. lusitaniae</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. kefyr</i>)	II b [E. Shekelle] Pfaller MA, 2011
E	<i>C. krusei</i> se considera intrínsecamente resistente a azoles, es responsable de aproximadamente 2.1% del total de las candidemias con predilección de pacientes adultos neutropénicos.	II b [E. Shekelle] Pappas PG, 2009

E

C. glabrata se aísla con mayor frecuencia en pacientes ancianos, pacientes con cáncer, exposición previa a fluconazol y aquellos que fueron tratados con piperacilona/tazobactam y vancomicina.

III
[E. Shekelle]
Alangaden GJ, 2011

E

La susceptibilidad de *C. glabrata* a azoles varía de sensible a intermedio, el 20% desarrollan resistencia durante la terapia o profilaxis con fluconazol.

IIb
[E. Shekelle]
Faller MA, 2011.

4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CANDIDIASIS INVASIVA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>Candidemia se refiere la presencia de <i>Cándida</i> en el torrente sanguíneo, las presentaciones clínicas más frecuentes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección focal Invasiva (endoftalmitis, infección osteoarticular, meningitis, endocarditis, peritonitis y otras infecciones intraabdominales, neumonía, empiema, mediastinitis). • Infección sistémica. 	<p>III [E. Shekelle] <i>Kauffman CA, 2012</i></p>
<p>E</p>	<p>La candidiasis invasiva puede involucrar virtualmente cualquier órgano, y por tanto, tiene una amplia variedad de manifestaciones. No hay características clínicas distintivas que predigan candidiasis invasiva y que permitan guiar a una terapia antifúngica específica.</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Pappas PG, 2006</i></p>
<p>E</p>	<p>Las claves clínicas en el examen físico de que ocurre una invasión hematógena por <i>Cándida</i> incluyen: lesiones características de los ojos (corioretinitis con o sin vitritis), lesiones en piel, y con menor frecuencia abscesos musculares (Ver Anexo 5.4, Figuras 1, 2 y 3).</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Kauffman CA, 2012</i></p>
<p>E</p>	<p>La frecuencia de las lesiones oftálmicas en los pacientes con candidemia es variable, con un rango de 28 a 37% según diferentes estudios y se presenta con mayor frecuencia a las 2 semanas posterior a la candidemia.</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Kauffman CA, 2012</i></p>

E

Las lesiones en la piel tienden a aparecer súbitamente como un grupo de pústulas dolorosas con base eritematosa; pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo.

Varían desde pequeñas pústulas que pueden ser fácilmente pasadas por alto, hasta otras que son nodulares, de varios centímetros de diámetro, y con necrosis en el centro (**Ver Anexo 5.4, Figura 4**).

III
[E. Shekelle]
Kauffman CA, 2012

E

En pacientes con neutropenia severa, las lesiones pueden ser maculares más que pustulosas. En pacientes con hemocultivos negativos, el reconocimiento de estas lesiones es una manifestación de candidemia y una biopsia en sacabocado pudiera definir el diagnóstico.

III
[E. Shekelle]
Kauffman CA, 2012

E

Los pacientes pueden describir dolor en un grupo muscular específico causado por micro abscesos por *Cándida*. (**Ver Anexo 5.4, Figura 3**).

III
[E. Shekelle]
Kauffman CA, 2012

Los síndromes clínicos comúnmente asociados a CI son:

- Candidemia.
- Candidiasis diseminada aguda.
- Endocarditis por *Cándida*.
- Osteomielitis vertebral o disquitis.
- Endoftalmitis.
- Candidiasis diseminada crónica.
- Con menor frecuencia tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, empiema, neumonía, mediastinitis, pericarditis.

III
[E. Shekelle]
Pappas PG, 2006

E

Candidiasis diseminada aguda

- Es vista en pacientes que recibieron quimioterapia citotóxica por patología hematológica.
- En la mayoría se ha documentado candidemia, son enfermos críticos y muchos tienen afección o falla multiorgánica.
- Los pacientes neutropénicos pueden manifestar discreto eritema o pápulas hemorrágicas palpables las cuales son características de vasculitis de pequeños vasos. (**Ver Anexo 5.4, Figura 5**).

III
[E. Shekelle]
Pappas PG, 2006

E

E

Endocarditis por *Cándida*

- El 2% de las endocarditis infecciosas son causadas por hongos.
- *Cándida* spp representa el 66% de los casos de endocarditis fúngica.
- Se presenta en individuos que tiene dispositivos intravenosos de forma crónica (ej. Hickman, Broviac) o catéter de gran calibre.
- Otros factores de riesgo son anormalidades valvulares, válvulas protésicas, anormalidades congénitas (defectos ventriculoseptales) uso de drogas ilícitas, especialmente heroína.

III

[E. Shekelle]

Quagliariello V, 2005
Pappas PG, 2006

E

Osteomielitis Vertebral y disquitis

- Su presentación asociada a candidemia no tratada o no reconocida es común.
- Puede ser causado por cualquier especie de *Cándida*.
- Los síntomas usualmente se manifiestan varias semanas a meses después del episodio de candidemia.
- Presentan típicamente dolor crónico progresivo en región lumbosacra, usualmente sin fiebre, pérdida de peso u otros síntomas consuntivos.
- En la enfermedad avanzada pueden desarrollar síndromes compresivos con pérdida completa de la función.

III

[E. Shekelle]

Pappas PG, 2006

E

Endoftalmitis

- Hasta en un 37% de los pacientes con candidemia no tratada se pueden observar lesiones en retina.
- La forma completa de endoftalmitis es poco común; en áreas con efectividad de azoles menos del 1% desarrollan retinitis o endoftalmitis si son tratados.
- Presentan lesiones coroidales que progresan a necrosis retinal seguida de vitritis y endoftalmitis. (Ver Anexo 5.4, Figura 1).
- Las formas no tratadas desarrollan ceguera.
- El involucro unilateral es la regla pero puede ser bilateral.
- Cerca del 90% de los casos son debido a *C. albicans*.

III

[E. Shekelle]

Pappas PG, 2006

E

Candidiasis crónica diseminada (candidiasis hepatoesplénica)

- Es vista casi exclusivamente en pacientes con malignidades hematológicas quienes se recuperan de cuadro de neutropenia.
- Presentan fiebre de bajo grado dolor en hipocondrio derecho, hepato-esplenomegalia, elevación de transaminasas.
- Los estudios de imagen demuestran lesiones focales múltiples en hígado, bazo, riñones, y raramente pulmones (Ver Anexo 5.4, Figura 6).

III
[E. Shekelle]
Pappas PG, 2006

E

Peritonitis e infecciones intraabdominales:

- Asociada a perforación del tracto gastrointestinal, fugas anastomóticas o pancreatitis necrotizante, colecistitis gangrenosa y como complicación de diálisis peritoneal.
- Puede ocurrir obstrucción del conducto biliar común por “bola fúngica” por *Cándida*.
- Los síntomas de peritonitis no difieren de las formas bacterianas.

III
[E. Shekelle]
Kauffman CA, 2010

E

Neumonía:

- Se considera una entidad extremadamente rara, expertos consideran a esta entidad clínica prácticamente inexistente.
- Los cultivos sólo reflejan colonización o contaminación orofaríngea.

III
[E. Shekelle]
Kauffman CA, 2010

4.4 ESTUDIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO: LABORATORIO CLÍNICO Y MICROBIOLOGÍA.

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

R

Cándida en hemocultivos nunca debe de ser visto como contaminante y siempre debe realizarse una investigación rápida para determinar el origen de la infección.

C
[E. Shekelle]
Kauffman CA, 2012

R

No existe estándar de oro para el diagnóstico de candidemia. Los hemocultivos procesados con el método de lisis por centrifugación son positivos para *Cándida* en el 50 - 70% de los episodios de candidemia. Otros sistemas automatizados de hemocultivos han demostrado su capacidad para extraer las levaduras de la sangre, por tanto deben de ser obtenidos en todos los pacientes con factores de riesgo y sospecha clínica de candidemia.

C
[E. Shekelle]
Kauffman CA, 2012

✓/R

La visualización de levaduras en la tinción de Gram realizada en hemocultivos con “señal de desarrollo positiva”, es suficiente para el inicio de tratamiento empírico inmediato (situación que evita retraso en el inicio del tratamiento).

Punto de Buena Práctica

E

Los hemocultivos convencionales y cultivos de sitios estériles son la principal herramienta diagnóstica para candidiasis invasiva; a pesar de su baja sensibilidad (50%) y su retraso en el resultado (72 a 96 horas).

III
[E. Shekelle]
Fernandez J, 2009

E

El tiempo promedio para la detección en hemocultivos de *C. albicans* es de 35.3 +/- 18.1 horas y para *C. glabrata* es de 80 +/- 22.4 horas.

III
[E. Shekelle]
Lepak A, 2011

R

En pacientes con signos focales (ej. lesiones en piel o parenquimatosa), se recomienda la toma de biopsia para la realización de tinciones, cultivos y evaluación histopatológica, ya que puede mostrar cepas en desarrollo y pseudohifas que desarrollan algunas especies de *Cándida*.

C
[E. Shekelle]
Kauffman CA, 2012

E

La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre para detección de candidiasis invasiva reduce el tiempo de diagnóstico con una sensibilidad de 95% y especificidad de 92%. Sin embargo existen pocos métodos comerciales estandarizados y validados.

Ia
[E. Shekelle]
Avni T, 2011

E

La detección de 1-3 β D-glucano para el diagnóstico de candidiasis invasiva tiene una sensibilidad de 56% y especificidad de 73%. No es específica de *Cándida* spp, es un marcador de un amplio espectro de hongos (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *P. jiroveci*, etc. La prueba tiene un excelente valor predictivo negativo.

Ib
[E. Shekelle]
Nguyen MH, 2012

R

Debido a la afección frecuente a nivel ocular se recomienda valoración de fondo de ojo por el especialista después de 2 semanas del episodio de candidemia.

C
IDSA
Pappas PG, 2009

✓/R

Se recomienda realizar con periodicidad la toma de hemocultivos cada 48 a 72 horas, independientemente del estado clínico del paciente, situación que definirá el momento de la depuración microbiana (al identificar el primer hemocultivo sin desarrollo), y con ello, la duración del tratamiento antifúngico.

Punto de Buena Práctica

4.5 PROFILAXIS PARA CANDIDIASIS INVASIVA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

En todos los pacientes críticos, *Cándida* spp se puede presentar como colonización, candidemia, candidiasis invasiva o la presencia de las tres entidades.

III
[E. Shekelle]
Cervera C, 2012

R

No se recomienda de manera sistemática el uso de profilaxis antifúngica a todo paciente que se encuentre en una unidad de terapia intensiva.

III
[E. Shekelle]
Cervera C, 2012

E

En el contexto de hospitales de alta incidencia de candidiasis, la profilaxis con azoles en pacientes quirúrgicos de alto riesgo con ≥ 3 factores de riesgo en la UCI disminuye el riesgo de candidemia en 72% y candidiasis invasiva en 74%. (Ver Anexo 5.3, Cuadro 1).

Ia
[E. Shekelle]
Vardakas KZ, 2006

Se recomienda se lleve a cabo estrategias para la prevención de candidemia relacionadas a catéter, basadas en:

R

- Educación sobre la técnica de colocación y mantenimiento de los catéteres venosos centrales.
- Uso de barreras estériles y medidas de precaución máxima durante la inserción de los catéteres venosos centrales.
- Uso de clorhexidina al 2% para la antisepsia de la piel.
- Evitar el remplazo rutinario de los catéteres venosos centrales.
- Uso de catéteres venosos centrales impregnados de antibiótico y antisépticos.

C
[E. Shekelle]
Alangaden GJ, 2011

R

En pacientes quirúrgicos de alto riesgo se recomienda el uso de fluconazol a dosis de 200 mg cada 12 horas, ya que reduce la incidencia de candidiasis invasiva hasta un 50%.

A
[E. Shekelle]
Cruciani M, 2005

R

En pacientes trasplantados sin neutropenia con riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei* con daño hepático significativo se recomienda profilaxis con una equinocandina.

A-II
SEIMC
Aguado JM, 2011

R

Los pacientes no neutropénicos con trasplante pancreático, pulmonar e intestinal deben recibir profilaxis antifúngica al menos durante los primeros 7 a 14 días pos trasplante. (Fluconazol 3-6mg/Kg/día, alternativa Amfotericina liposomal 1-2 mg/kg/día). Otras indicaciones de profilaxis se describen en el Anexo 5.3, Cuadro 4.

B-II
SEIMC
Aguado JM, 2011

4.6 TRATAMIENTO DE CANDIDEMIA EN PACIENTE NEUTROPÉNICO Y NO NEUTROPÉNICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>R</p>	<p>Tratamiento de elección de candidemia en pacientes neutropénicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caspofungina 70 mg como dosis de carga y posteriormente 50 mg/día. • Micafungina 100 mg/día. • Amfotericina B liposomal 3 mg/kg/día. • Anidulafungina 200 mg dosis de carga y continuar con 100 mg/ día (A-III). 	<p>A-II IDSA <i>Pappas PG, 2009</i></p>
<p>R</p>	<p>Tratamiento alternativo de candidemia en pacientes neutropénicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 800 mg como dosis de carga y pasar a 400 mg /día ó dosis ponderal: 12 mg/kg dosis inicial; dosis subsecuentes, de 3-6 mg/Kg/día. • Voriconazol 6 mg/kg/12 horas el primer día y pasar a 3 mg/kg/12 horas (ver consideraciones en párrafos siguientes y Algoritmo 2 de Tratamiento) 	<p>A-II IDSA <i>Pappas PG, 2009</i></p>
<p>✓/R</p>	<p>En pacientes con bajo peso o desnutridos la dosis ponderal de fluconazol es más útil y recomendable ya que las dosis fijas, pueden resultar excesivas y tóxicas.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
<p>R</p>	<p>En infección por <i>C. glabrata</i>, el manejo debe ser con una equinocandina o amfotericina B liposomal o amfotericina B desoxicolato.</p>	<p>B-III IDSA <i>Pappas PG, 2009</i></p>
<p>R</p>	<p>Para los pacientes que están recibiendo terapia con fluconazol o voriconazol para <i>C. glabrata</i> con antibiograma reportado sensible y con mejoría clínica con hemocultivos negativos pueden continuar este manejo hasta terminar la terapia.</p>	<p>B-III IDSA <i>Pappas PG, 2009</i></p>
<p>R</p>	<p>Para infecciones por <i>C. parapsilosis</i>, se prefiere fluconazol o amfotericina B liposomal o amfotericina B desoxicolato como tratamiento inicial.</p>	<p>B-III IDSA <i>Pappas PG, 2009</i></p>

R

Si el paciente está recibiendo tratamiento con una equinocandina para *C. parapsilosis*, con evidencia de mejoría clínica y con hemocultivos negativos pueden continuar la misma terapia hasta el final de la misma.

**B-III
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

Para infecciones por *C. krusei*, se recomienda una equinocandina, amfotericina B liposomal, amfotericina B desoxicolato o voriconazol.

**B-III
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

La duración del tratamiento para la candidemia debe de ser por 14 días después del primer hemocultivo negativo y tras haber descartado invasión a otros órganos y resolución de la neutropenia.

**A-III
IDSA**
Pappas PG, 2009

Tratamiento de elección para candidemia en pacientes no neutropénicos

R

- Fluconazol 800 mg dosis de carga y posteriormente 400 mg/día ó dosis ponderal: 12 mg/kg dosis inicial; dosis subsecuentes, de 3-6 mg/Kg/día.
- Caspofungina 70 mg dosis de carga, continuar 50 mg/día.
- Micafungina 100 mg/día.
- Anidulafungina 200 mg dosis de carga y después 100 mg/día.

**A-I
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

En pacientes con exposición reciente a azoles y enfermedad moderada a severa se recomienda el uso de equinocandina.

**A-III
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

Fluconazol está recomendado en pacientes sin enfermedad crítica que no han tenido exposición reciente a azoles.

**A-III
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

Se recomienda la transición de equinocandinas a fluconazol en aquellos pacientes que se aislen cepas sensibles a fluconazol y que estén clínicamente estables.

**A-II
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

Ante el aislamiento de *C. glabrata* el tratamiento de elección se debe usar una equinocandina y como alternativa amfotericina B desoxicolato, a dosis alta (0.8-1.0 mg/kg/día).

**B-III
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

No se recomienda la transición a fluconazol o voriconazol en el caso de no poder determinar la susceptibilidad de la cepa aislada.

**B-III
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

En los pacientes que reciben inicialmente fluconazol o voriconazol, que tienen mejoría clínica y que los cultivos resultan negativos se recomienda continuar con la misma terapia.

**B-III
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

Para la infección causada por *C. parapsilosis* se recomienda manejo con Fluconazol; en aquellos que se inició manejo con una equinocandina, que muestran mejoría clínica y que tienen cultivos negativos es razonable completar la terapia con la misma.

**B-III
IDSA**
Pappas PG, 2009

Tratamiento alternativo para candidemia en pacientes no neutropénicos:

R

- *Amfotericina B desoxicolato 0.5-1 mg/k/día o
*Amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día
- ** Voriconazol 6 mg/kg/12 horas el primer día y continuar 3 mg/kg/12 horas.

**A-I
IDSA**
Pappas PG, 2009

*En caso de intolerancia o disponibilidad limitada de otros agentes.

** Leve ventaja sobre Fluconazol, recomendado en caso de transición a la vía oral o ante *C. krusei* o *C. glabrata* susceptibles a voriconazol.

R

La transición de amfotericina B desoxicolato o amfotericina B liposomal a fluconazol se recomienda cuando se determina que la cepa aislada es sensible a este y el paciente se encuentra clínicamente estable, que de igual forma puede ser a la vía oral.

**A-I
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

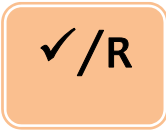
La duración recomendada de la terapia para candidemia, sin complicaciones a distancia evidentes, es 2 semanas después de haber documentado ausencia de especies de *Cándida* en el torrente sanguíneo con hemocultivos sin desarrollo y resolución de los síntomas atribuidos a candidemia.

**A-III
IDSA**
Pappas PG, 2009

R

Se recomienda el retiro del catéter venoso central para todos los pacientes no neutropénicos con candidemia.

**A-II
IDSA**
Pappas PG, 2009



El tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos se asemeja al administrado en el paciente en la UCI, la condición que lo hace variar es la estabilidad hemodinámica del paciente, misma que está en relación directa a la gravedad del proceso subyacente.

Punto de Buena Práctica

4.7 TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS INVASIVA EN TERAPIA INTENSIVA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>Uno de los principales factores asociados a una mejoría en el pronóstico de la candidemia es la precocidad del inicio del tratamiento antifúngico.</p>	<p>I Ib [E. Shekelle] <i>Garey KW, 2006</i></p>
<p>R</p>	<p>Se recomienda el inicio del tratamiento antifúngico en el momento de la positividad de los hemocultivos o durante las primeras 12 horas, ya que la mortalidad de los pacientes se sitúa entre el 10 y el 15%.</p>	<p>B [E. Shekelle] <i>Morrell M, 2005</i></p>
<p>E</p>	<p>Un factor clásicamente asociado a una mejoría del pronóstico de la candidemia es el retiro precoz del catéter venoso central.</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Kullberg BJ, 2011</i></p>
<p>R</p>	<p>Se recomienda retirar el catéter venoso central en un paciente con candidemia siempre que sea posible.</p>	<p>C [E. Shekelle] <i>Kullberg BJ, 2011</i></p>
<p>R</p>	<p>Si el paciente cumple criterios de sepsis grave, el tratamiento de elección es una equinocandina.</p>	<p>A-I SEIMC <i>Aguado JM, 2011</i></p>
<p>R</p>	<p>El tratamiento inicial de candidiasis invasiva en el paciente estable y sin criterios de gravedad deberá iniciarse con fluconazol. (Para fármacos y dosis específicas revisar Anexo 5.3, Cuadro 5).</p>	<p>A-I SEIMC <i>Aguado JM, 2011</i></p>

R	La duración del tratamiento de la candidemia debe ser de 2 semanas después del primer hemocultivo negativo y hasta la resolución de los síntomas atribuibles.	C [E. Shekelle] <i>Cervera C, 2012</i>
R	La dosis adecuada de fluconazol es la carga inicial con 800 mg y posteriormente 400 mg/día.	A-I SEMIC <i>Aguado JM, 2011</i>
E	La eficacia de fluconazol (400 mg/día) en cuanto a mortalidad y duración de la candidemia es similar a la de amfotericina B desoxicolato intravenoso (0.5-0.6 mg/kg/IV), pero la toxicidad y efectos secundarios de esta última son superiores.	1b [E. Shekelle] <i>Rex JH, 1994</i>
R	Las equinocandinas (Anidulafungina, Caspofungina, Micafungina) son de primera elección para el manejo de candidiasis invasiva con sospecha o resistencia confirmada a azoles.	B [E. Shekelle] <i>Kett DH, 2008</i>
R	Si el paciente cumple criterios de sepsis grave o presenta compromiso hemodinámico, el tratamiento de elección es una equinocandina.	C [E. Shekelle] <i>Cervera C, 2012</i>
R	Al documentarse candidiasis invasiva por <i>C. parapsilosis</i> , la equinocandina puede sustituirse por fluconazol.	B-III SEIMC <i>Aguado JM, 2011</i>
R	<i>C. albicans</i> y <i>C. tropicalis</i> pueden tratarse con fluconazol.	C [E. Shekelle] <i>Cervera C, 2012</i>
R	En caso de infección por <i>C. glabrata</i> es preferible mantener el tratamiento con la equinocandina hasta disponer del antibiograma.	B-III SEIMC <i>Aguado JM, 2011</i>
R	De encontrarse mayor riesgo de infección por una especie de <i>Cándida</i> resistente a fluconazol como antecedente de colonización por <i>C. krusei</i> o <i>C. glabrata</i> , detectada en los cultivos, o tratamiento con un triazol, antes o durante el episodio de candidemia, se recomienda iniciar el tratamiento con una equinocandina o con voriconazol.	A-II SEIMC <i>Aguado JM, 2011</i>

R	La resistencia de <i>C. albicans</i> a azoles es poco frecuente, no se recomienda de rutina el estudio de susceptibilidad.	B-III IDSA <i>Pappas PG, 2009</i>
R	Se deben de realizar pruebas de susceptibilidad a fluconazol en aislamientos de <i>C. glabrata</i> en sangre u otros sitios estériles o en otras especies de <i>Cándida</i> en las que no tiene respuesta al tratamiento antifúngico.	B-III IDSA <i>Pappas PG, 2009</i>
R	No se recomienda el uso de asociaciones de antifúngicos para el tratamiento de una candidemia.	III [E. Shekelle] <i>Cervera C, 2012</i>
✓/R	Existen formas que se presentan con menos frecuencia y que se han descrito en el apartado de manifestaciones clínicas para las cuales se describe el tratamiento y su nivel de recomendación en el Anexo 5.3, Cuadro 6.	Punto de Buena Práctica

4.8 TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS INVASIVA EN PACIENTE CON TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	En pacientes con trasplante de órgano, la administración de azoles (especialmente de voriconazol) puede generar interacciones con los fármacos inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) e inducir mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con trasplante hepático.	III [E. Shekelle] <i>Cervera C, 2012</i>
E	La incidencia de candidiasis varía según el órgano trasplantado y es especialmente elevada en el trasplante hepático, pancreático e intestinal.	Iib [E. Shekelle] <i>Pappas PG, 2010</i>

R	La amfotericina B desoxicolato no debería utilizarse en el trasplante de órgano sólido por su nefrotoxicidad, en especial en los pacientes que toman inhibidores de la calcineurina como tratamiento inmunosupresor.	B [E. Shekelle] <i>Del Poeta M, 2000</i>
R	En pacientes con candidiasis invasiva sin neutropenia, sin signos de gravedad clínica, en ausencia de daño hepático significativo y sin antecedentes de uso previo de azoles se recomienda el uso de Fluconazol (12 mg/kg la 1 a dosis, seguido de 6 mg/kg/día).	A-III SEIMC <i>Aguado JM, 2011</i>
R	En pacientes sin neutropenia, que han recibido profilaxis previa con azoles, con enfermedad moderada o grave y con riesgo de infección por <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> , o si existe daño hepático significativo, administrar preferiblemente una equinocandina (anidulafungina 200 mg la primera dosis seguido de 100 mg/día o caspofungina 70 mg la 1 a dosis seguido de 50 mg/día).	A-II SEIMC <i>Aguado JM, 2011</i>
R	En caso de no poder administrar equinocandinas se recomienda amfotericina B liposomal (3 mg/kg/día), amfotericina B desoxicolato o voriconazol (dosis de 6 mg/kg, 2 dosis, seguido de 3 mg/kg cada 12 horas).	B-III SEIMC <i>Aguado JM, 2011</i>

4.9 CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EN CANDIDIASIS INVASIVA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	La susceptibilidad de las especies de <i>Cándida</i> a los agentes antifúngicos actualmente disponibles, son generalmente predecibles si se conoce la especie aislada.	I b [E. Shekelle] <i>Pappas PG, 2009</i>
R	Se recomienda monitorizar los niveles de creatinina y potasio en pacientes tratados con amfotericina B por el riesgo de insuficiencia renal e hipotasemia.	C [E. Shekelle] <i>Rex JH, 2010</i>

R

Se recomienda administrar las dosis de anfotericina B en infusión lenta diluida en 500 ml de solución dextrosa 5% en 4-6 horas para disminuir efectos secundarios.

C
[E. Shekelle]
Rex JH, 2010

R

Se debe disminuir la dosis de anfotericina B a 0.5 - 0.7 mg/kg IV cada 48 horas en pacientes con depuración de creatinina <10 ml/minuto.

C
[E. Shekelle]
Rex JH, 2010

R

Se debe administrar caspofungina 70 mg IV dosis de inicio seguido de 35mg/día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

C
[E. Shekelle]
Rex JH, 2010

R

Se recomienda administrar voriconazol a dosis estándar de inicio seguido de reducción de 50% en la dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B).

C
[E. Shekelle]
Rex JH, 2010

R

Se Prefiere la administración oral de voriconazol en pacientes con depuración de creatinina menor de 50 ml/minuto para evitar la acumulación del vehículo intravenoso del fármaco.

C
[E. Shekelle]
Rex JH, 2010

R

Se debe reducir la dosis de fluconazol en 50% en pacientes con depuración de creatinina menor de 50 ml/minuto.

C
[E. Shekelle]
Rex JH, 2010

✓/R

No se recomienda utilizar azoles en conjunto con medicamentos que puedan provocar prolongación del intervalo QT.

Punto de Buena Práctica

R

Se deberá tener siempre en cuenta el empleo racional de antimicrobianos en cuanto a tipo de antibacterianos, secuenciación, dosis, espectro y duración del tratamiento, como medida para prevenir esta infección.

C
[E. Shekelle]
Pfaller MA, 2007

R

Se deberá retirar de manera pronta y oportuna los dispositivos o vías invasivas (catéter central, sonda urinaria, cánulas, etc.).

C
[E. Shekelle]
Pfaller MA, 2007

R


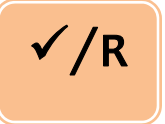
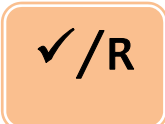
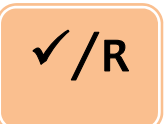
Se deberá tener siempre especial cuidado en el lavado de manos para la prevención de la transmisión de esta enfermedad.

C
[E. Shekelle]
Pfaller MA, 2007

4.10 PRONÓSTICO DE LA CANDIDIASIS INVASIVA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>Se considera que la mortalidad a 12 semanas por <i>Cándida spp</i> es de 35.2%, siendo <i>C. Krusei</i> la de mayor índice de mortalidad con 52.9%.</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Horn DL , 2009</i></p>
<p>E</p> <p>El retraso en el tratamiento puede aumentar la mortalidad. En un estudio de cohorte retrospectivo de 230 pacientes con candidemia, el número de días que transcurrieron de la notificación del primer cultivo positivo al inicio de fluconazol se correlacionó con las tasa de mortalidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Día 0, mortalidad del 15%. • Día 1, mortalidad del 24%. • Día 2, mortalidad del 37%. • Día 3, mortalidad del 41%. 	<p>Iib [E. Shekelle] <i>Garey KW, 2006</i></p>
<p>E</p> <p>Otros factores que se han asociado al incremento de la mortalidad en pacientes hospitalizados fuera y dentro de la UCI son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altos puntajes de APACHE II. • Dosis inadecuada de fluconazol. • No retirar catéter venoso central. • Diabetes mellitus. • Inmunosupresión. • Ventilación mecánica. • Uso de esteroides. 	<p>Iib [E. Shekelle] <i>Labelle AJ, 2008</i></p>

4.11 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>Todo paciente con candidiasis invasiva debe ser hospitalizado para otorgar tratamiento en una unidad médica con capacidad resolutive de segundo o tercer nivel.</p>	Punto de Buena Práctica
	<p>Ante la presencia de candidiasis invasiva que requiera de tratamiento con caspofungina o amfotericina B no se disponga de dichos fármacos en segundo nivel, deben ser trasladados a un hospital de tercer nivel.</p>	Punto de Buena Práctica
	<p>En unidades de segundo nivel que no cuenten con los medios necesarios para el diagnóstico de candidiasis invasiva (hemocultivos, PCR, cultivos de sitios estériles) deben ser enviados a tercer nivel de atención, debido a la importancia en la identificación de la cepa de <i>Cándida</i>.</p>	Punto de Buena Práctica
	<p>Los pacientes con candidiasis invasiva tratados en tercer nivel y una vez resuelta esta, podrán continuar seguimiento en segundo nivel de atención, siempre y cuando se asegure que se cuente con el tratamiento para completar el esquema.</p>	Punto de Buena Práctica

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.

Publicados durante los últimos 10 años.

Documentos enfocados a etiología, diagnóstico y tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español e inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica, meta análisis, ensayos controlados y estudios de revisión relacionados con los temas

I. Candidiasis Invasiva en PubMed

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos controlados y estudios de revisión, se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término: Candidiasis Invasiva. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): complications, diagnosis, drug therapy, epidemiology, microbiology, mortality and therapy, se limitó a la población adulta mayor de 18 años. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 20 resultados de los cuales solo 9 fueron útiles.

Protocolo de búsqueda de GPC.

```
("Candidiasis Invasiva/complications"[Mesh] OR "Candidiasis Invasiva/diagnosis"[Mesh] OR
"Candidiasis Invasiva/drug therapy"[Mesh] OR "Candidiasis Invasiva/epidemiology"[Mesh] OR
"Candidiasis Invasiva/microbiology"[Mesh] OR "Candidiasis Invasiva/mortality"[Mesh] OR
"Candidiasis Invasiva/therapy"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp]
OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp])) AND
(English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("Adult +19 years"[MeSH Terms] AND
"2002/04/30"[PDat] : "2012/04/27"[PDat])
```

Algoritmo de búsqueda

1. Candidiasis Invasive [Mesh]
2. Complications [Subheading]
3. Diagnosis [Subheading]
4. Drug therapy [Subheading]
5. Epidemiology [Subheading]
6. Microbiology [Subheading]
7. Mortality [Subheading]
8. Therapy[Subheading]
9. #2 OR #3 OR #4 OR # 5 OR # 6 OR # 7 OR # 8
10. #1 AND #9
11. 2002[PDAT]: 2012[PDAT]
12. # 10 AND # 11
13. Humans [MeSH]
14. # 12 AND # 13
15. English [lang]
16. Spanish [lang]
17. # 14 AND # 15 AND # 16
18. Meta-Analysis[ptyp]
19. Randomized Controlled Trial [ptyp]
20. Review[ptyp]
21. Controlled Clinical Trial[ptyp]
22. # 18 OR # 19 OR # 20 OR # 21
23. # 17 AND # 22
24. Adult +19 years [MeSH Terms]
25. # 23 AND # 24
26. # 1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR # 5 OR # 6 OR # 7 OR # 8) AND (# 11 AND # 13) AND (# 15 OR # 16) AND (# 18 OR # 19 OR # 20 OR # 21) AND # 24

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 5 de estos sitios se obtuvieron 17 documentos, de los cuales se utilizaron 3 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	National Guidelina Clearinhouse	9	1
2	TripDatabase	2	1
3	Canadian Medical Association	5	1
4	MOH Guidelines	0	0
5	Fisterra	0	0
Totales		17	3

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de Candidiasis Invasiva. Se obtuvieron 2 Revisiones sistemáticas, 1 de los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía. Debido a que se encontraron pocos documentos de Guías de Práctica clínica se hicieron búsquedas dirigidas para diagnóstico y tratamiento, obteniendo 17 documentos útiles para la elaboración de esta guía.

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá. En palabras de Sackett, “la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales” (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible –la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero et al, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R et al, 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se describen las escalas de evidencia para las referencias utilizadas en esta guía y de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

CUADRO 1. LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
a. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
b. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
Ia. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
Ib. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
II. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría II o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
V. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría V o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. *Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ* 1999; 3:18:593-659

CUADRO 2. CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES Y NIVEL DE EVIDENCIA DEL LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA (SEIMC).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
Grado	Definición
I	Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico, aleatorizado y controlado.
II	Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico no aleatorizado o estudio de cohortes o casos-control preferiblemente de más de un centro.
III	Recomendación de Expertos basada en experiencia clínica o descripción de casos.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	
Categoría	Definición
A	Buena evidencia para recomendar su uso.
B	Moderada evidencia para recomendar su uso.
C	Pobre evidencia para recomendar su uso.
D	Moderada evidencia para desaconsejar su uso.
E	Buena evidencia para desaconsejar su uso.

Modificado de: Aguado J.M, Ruiz-Campos I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vazquez L, Montserrat Rovira M, Martin-Davila P, Moreno A, Alvarez-Lerma F, Leon C, Madero L, Jesus Ruiz-Contreras J, Fortun J, Cuenca-Estrella M. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(5):345-361

CUADRO 3. CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES Y NIVEL DE EVIDENCIA DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (IDSA).

VALOR DE RECOMENDACIÓN	
CATEGORIA	DEFINICION
A	Buen respaldo de evidencia para recomendar su uso.
B	Moderado respaldo de evidencia que hacen que se recomiende su uso.
C	Pobre evidencia para respaldar su recomendación.
CALIDAD DE EVIDENCIA	
GRADO	DEFINICION
I	Evidencia ≥ 1 para estudios adecuadamente aleatorizados, estudios controlados
II	Evidencia ≥ 1 para estudios clínicos, sin aleatorización, para cohortes, estudios analíticos de casos y controles, múltiples series de casos o resultados dramáticos para experimentos no controlados
III	Evidencia de opiniones de autoridades respectivas, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o reportes de comités de expertos

Modificado de: Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. *Clinical Practice Guidelines for management of Candidiasis: 2009 Update by the infectious Disease Society of America*. 2009;48 (1 March) 503-535.

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO 1. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CANDIDIASIS INVASIVA EN PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A CIRUGÍA

FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDIASIS INVASIVA
Antibióticos de amplio espectro (cobertura contra Gram positivos, Gram negativos y anaerobios)
Uso de 2 o más antibióticos
Hipertermia (temperatura >38.3°C) o hipotermia (temperatura <36°C) mientras este tratado con antibióticos
Leucocitos de >10000/ μ l o menor de 1000/ μ l
Cuenta de linfocitos <1000/ μ l
Creatinina en suero mayor de 2 mg/dl
Trasplantado de órgano
Tratamiento actual para enfermedad hematológica maligna o tumor sólido
Uso de corticoesteroides por más de 4 días
Quemaduras graves
Diabetes mellitus
Hemodiálisis
Presencia de catéter venoso central
Colocación de catéter venoso central por más de 72 horas
Presencia de catéter venoso periférico
Nutrición parenteral
Cirugía gastrointestinal
Múltiples procedimientos quirúrgicos o múltiples ingresos a UCI
Traslado de otro hospital
Diarrea

*** En presencia de 3 o más factores se recomienda profilaxis con Fluconazol.**

Modificado de: McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, Devlin JW, Barletta JF, Sierawski SJ, Mosenthal AC, Gore P, Ambegaonkar AJ, Lubowski TJ. Temporal assessment of Candida risk factors in the surgical intensive care unit. Arch Surg 2001;136:1401-1409.

CUADRO 2. ESCALA DE PUNTUACIÓN PARA DETERMINAR QUE PACIENTES NO REQUIEREN PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

PUNTUACIÓN PARA CÁNDIDA ("CANDIDA SCORE")	
	Puntos
Nutrición parenteral	1
Cirugía	1
Colonización multifocal por <i>Cándida</i> *	1
Sepsis grave	2
<i>* Dos o más aislamientos no contiguos de la misma o distinta especie</i>	

Modificado de: León C, Ruiz S, Saavedra P, Almirante B, Nolla J, Álvarez F, Garnacho J, León M. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med 2006; 34 (3): 730-737

CUADRO 3. ESCALA DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CANDIDIASIS INVASIVA

ESCALA DE RIESGO PARA CANDIDIASIS INVASIVA DE OSTROSKY-ZEICHNER	
FACTORES:	
Menor de 65 años de edad	
Temperatura $\leq 36.5^{\circ}\text{C}$	
Alteración grave del estado mental (Glasgow <5)	
Caquexia	
Admisión de otro hospital	
Ventilación mecánica al ingreso	
INTERPRETACIÓN:	
0 factores	0.4%
1 factor	0.8%
2 factores	1.6%
3 factores	3.2%
4 factores	4.2%
5 factores	9.6%
6 factores	27.3%

Modificado de: Shorr AF, Tabak YP, Johannes RS, Sun X, Spalding J, Kollef MH. Candidemia on presentation to the hospital: development and validation of a risk score. Critical Care 2009; 13 (5): R156.

CUADRO 4. INDICACIONES DE PROFILAXIS PARA CANDIDIASIS INVASIVA

SITUACIÓN CLÍNICA	MEDICAMENTO	EVIDENCIA (IDSA)	DURACIÓN DE LA TERAPIA
Trasplante de hígado de alto riesgo	Fluconazol 200-400 mg/día o Amfotericina liposomal 1-2 mg/kg/día	A-I	7 a 14 días
Trasplante de páncreas	Fluconazol 200-400 mg/día o Amfotericina liposomal 1-2 mg/kg/día	B-II	7 a 14 días
Trasplante intestinal	Fluconazol 200-400 mg/día o Amfotericina liposomal 1-2 mg/kg/día	B-III	7 a 14 días
Pacientes de alto riesgo en UCI en donde exista una alta incidencia de candidiasis invasiva	Fluconazol 400 mg/día	B-I	7 a 14 días
Neutropenia (<1500cel/ul) inducida por quimioterapia	Fluconazol 400 mg/día, posaconazol 200 mg c/8horas, Caspofungina 50 mg/día.	A-I para azoles, B-II para equinocandina	Recomendado desde la inducción de la quimioterapia hasta resolución de la neutropenia
Trasplantados de células madre con neutropenia	Fluconazol 400 mg/día, posaconazol 200 mg c/8horas, micafungina 50 mg/día a	A-I	Durante el periodo de riesgo de neutropenia

Modificado de: Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for management of Candidiasis: 2009 Update by the infectious Disease Society of America (IDSA). 2009:48 (1 March) 503-535.

CUADRO 5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA CANDIDIASIS INVASIVA.

DOSIS DE MEDICAMENTOS EN CANDIDIASIS INVASIVA EN PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA	
Caspofungina	Dosis de carga 70 y continuar 50 mg/día.
Anidulafungina	Dosis de carga de 200 y continuar 100 mg/día.
Formulaciones lipídicas de amfotericina B	3-5 mg/kg/día.
Amfotericina B desoxicolato	0.5-1mg/kg/día.
Fluconazol	Dosis de carga de 800 mg (o 12 mg/kg) y continuar 400 mg/día (o 6 mg/kg).
Voriconazol	Dosis de carga 400 mg (o 6 mg/kg) cada 12 h (2 dosis) y continuar 200 mg/12 h (o 3 mg/kg/12 h).

Modificado de. Aguado J.M, Ruiz-Campos I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vazquez L, Montserrat Rovira M, Martín-Davila P, Moreno A, Alvarez-Lerma F, Leon C, Madero L, Jesus Ruiz-Contreras J, Fortun J, Cuenca-Estrella M. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(5):345–361

CUADRO 6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE OTRAS CANDIDIASIS INVASIVAS.

CANDIDIASIS CRÓNICA DISEMINADA		NIVEL DE EVIDENCIA
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) para pacientes estables clínicamente. • *Amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día ó Amfotericina B desoxicolato 0.5-0.7 mg/kg/día. 	A-III
Tratamiento alternativo	<ul style="list-style-type: none"> • Anidulafungina 200 mg dosis de carga y 100 mg/ día, Micafungina 100 mg diariamente o Caspofungina 70 mg como dosis de carga, luego 50 mg/día de 1 -2 semanas cualquiera de las anteriores seguidas de fluconazol vía oral. 	B-III
CANDIDIASIS ÓSEA (OSTEOMIELITIS)		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) de 6 a 12 meses. • Amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día por lo menos 2 semanas seguido de Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) de 6 a 12 meses. 	B-III
Tratamiento alternativo	<ul style="list-style-type: none"> • Anidulafungina 200 mg dosis de carga y 100 mg/ día, Micafungina 100 mg diariamente o Caspofungina 70 mg como dosis de carga, luego 50 mg/día por lo menos 2 meses. • Amfotericina B desoxicolato 0.5-1 mg/kg/día seguido de Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) de 6 a 12 meses. 	B-III
CANDIDIASIS ARTICULAR (ARTRITIS SÉPTICA)		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) por lo menos 6 semanas. • Amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día por lo menos 2 semanas seguido de Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) de 6 a 12 meses. 	B-III
Tratamiento alternativo	<ul style="list-style-type: none"> • Anidulafungina 200 mg dosis de carga y 100 mg/ día, Micafungina 100 mg diariamente o Caspofungina 70 mg como dosis de carga, luego 50 mg/día por lo menos 2 semanas. • Amfotericina B desoxicolato 0.5-1 mg/kg/día seguido de Fluconazol 400mg (6mg/kg/día) hasta terminar la terapia. 	B-III
CANDIDIASIS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B liposomal 3-5mg/kg/día con o sin Flucitosina a dosis de 25 mg/kg 4 veces al día como tratamiento inicial por varias semanas. • Si el paciente responde a la terapia previa se recomienda Fluconazol 400-800mg/día. 	B-III

ENDOFTALMITIS POR <i>CÁNDIDA</i>		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B desoxicolato .7-1 mg/kg/día +Flucitosina 25 mg/kg/4 veces al día para lesiones avanzadas o que pueden afectar la macula. • Fluconazol con dosis inicial de 12mg/kg/día y posteriormente 6 mg/kg/día para lesiones menos severas. 	A-III
Tratamiento alternativo	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día. • Voriconazol 6 mg/kg/ cada 12 horas el primer día y pasar a 3 mg/kg/12 horas. • Caspofungina 70 mg como dosis de carga, luego 50 mg/día; Micafungina 100 mg diariamente; Anidulafungina 200 mg dosis de carga y 100 mg/ día. 	B-III
ENDOCARDITIS CON VÁLVULA NATIVA , PROTÉSICA, MARCAPASO, MIOCARDITIS Y TROMBOFLEBITIS SUPURATIVA		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B Liposomal 3-5 mg/kg/día +Flucitosina 25 mg/kg/4 veces al día. 	B-III
Tratamiento alternativo	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B desoxicolato 0.6-1mg/kg/día. • Caspofungina 50-100 mg diariamente o Anidulafungina 100-200 mg diariamente o Micafungina 100-150 mg diariamente. 	B-III
	<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento quirúrgico en estos pacientes disminuye la mortalidad. 	
PERICARDITIS		
Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericina B Liposomal 3-5 mg/kg/día. • Amfotericina B desoxicolato 0.6-1mg/kg/día. • Caspofungina 70 mg como dosis de carga, luego 50 mg/día; Micafungina 100 mg diariamente; Anidulafungina 200 mg dosis de carga y 100 mg/ día. • Fluconazol 6-12 mg/kg/día por varios meses. 	B-III

Modificado de: Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for management of Candidiasis: 2009 Update by the infectious Disease Society of America. 2009;48 (1 March) 503-535.

CUADRO 7. PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD DE LAS ESPECIES DE CÁNDIDA.

ESPECIE	FLUCONAZOL	ITRACONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL	FLUCITOCINA	AMFOTERICINA B	EQUINOCANDINAS
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S a R*
<i>C. glabrata</i>	S-DD a R	S-DD a R	S-DD a R	S-DD a R	S	S a I	S
<i>C. krusei</i>	R	S-DD a R	S	S	I a R	S a I	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S	S	S a R	S

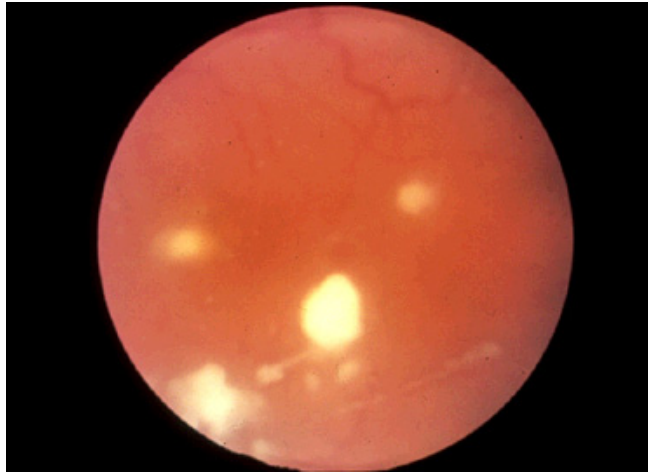
NOTA: I: susceptibilidad intermedia; R: resistente; S: susceptible; DD susceptible dosis dependiente.

* Resistencia a equinocandinas en *C. parapsilosis* no es común.

Modificado de: Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for management of Candidiasis: 2009 Update by the infectious Disease Society of America. 2009;48 (1 March) 503-535.

IMÁGENES SUGESTIVAS DE CANDIDIASIS INVASIVA EN EL ADULTO.

FIGURA 1. ENDOFTALMITIS ENDÓGENA POR *CÁNDIDA* CON MÚLTIPLES LESIONES FOCALES BLANQUECINAS DENTRO DEL COROIDE Y EXTENSIÓN DE 2 GRANDES LESIONES A TRAVÉS DE LA RETINA HACIA EL VÍTREO.



Tomado de: Kauffman CA, Kieren A, Marr KA, Thorner AR. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. Literature review current through: feb 2012. This topic last updated: mar 26, 2012. [acceso 23 de abril 2012]. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com>

FIGURA 2. PEQUEÑAS LESIONES PUSTULARES OCASIONADAS POR DISEMINACIÓN DE *CÁNDIDA ALBICANS* QUE PUEDEN SER VISTAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON FIEBRE Y OTROS SÍGNOS DE SEPSIS.



Tomado de: Kauffman CA, Kieren A, Marr KA, Thorner AR. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. Literature review current through: feb 2012. This topic last updated: mar 26, 2012. [acceso 23 de abril 2012]. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com>

FIGURA 3. MUSCULO GASTROCTNEMIO ERITEMATOSO, CALIENTE Y DOLOROSO, EN UN HOMBRE CON LEUCEMIA AGUDA Y NEUTROPENIA. LA BIOPSIA MOSTRO UN ABSCESO QUE CONTENÍA LEVADURAS INCIPIENTES Y PSEUDOHIFAS.



Tomado de: Kauffman CA, Kieren A, Marr KA, Thorner AR. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. Literature review current through: feb 2012. This topic last updated: mar 26, 2012. [acceso 23 de abril 2012]. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com>

FIGURA 4. GRANDES LESIONES ERITEMATOSAS, NODULARES CON NECROSIS CENTRAL EN UN PACIENTE CON LEUCEMIA AGUDA Y CANDIDIASIS DISEMINADA.



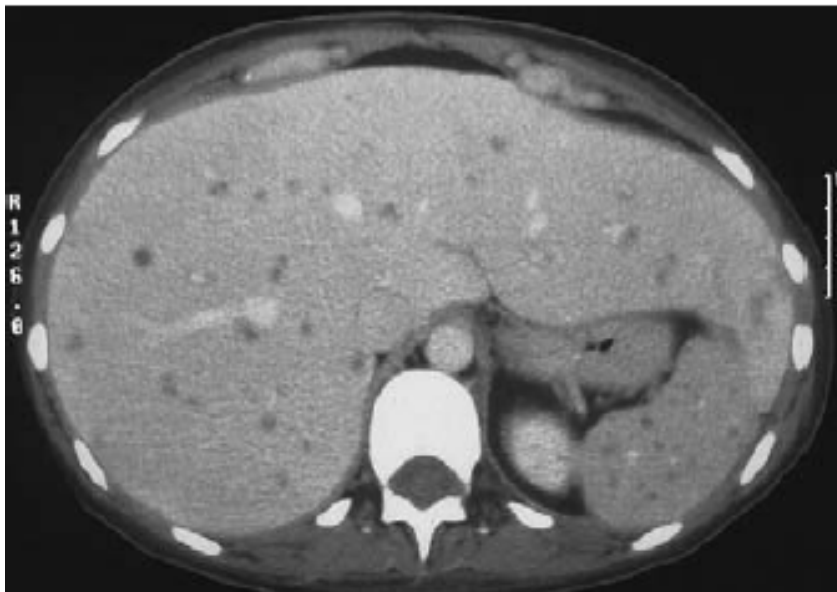
Tomado de: Kauffman CA, Kieren A, Marr KA, Thorner AR. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. Literature review current through: feb 2012. This topic last updated: mar 26, 2012. [acceso 23 de abril 2012]. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com>

FIGURA 5 ERITEMA DE CANDIDIASIS DISEMINADA AGUDA EN PACIENTE CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, CON NEUTROPENIA SEVERA Y FUNGEMIA POR C KRUSEI



Tomado de: Pappas PG, Invasive Candidiasis. Infect Dis Clin N Am 20 (2006) 485–506

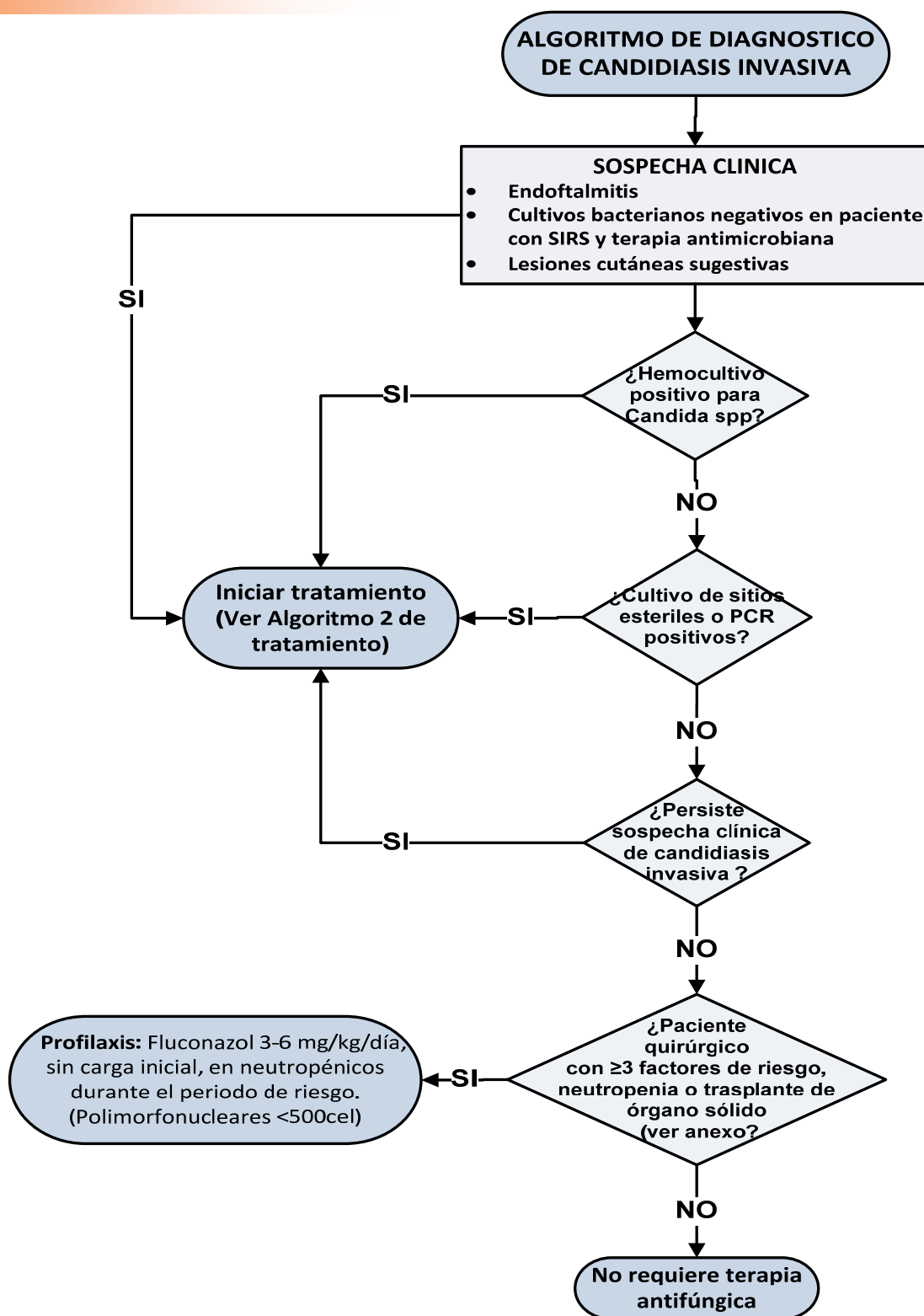
FIGURA 6 TOMOGRAFÍA ABDOMINAL QUE MUESTRA HALLAZGOS CONSISTENTES CON CANDIDIASIS DISEMINADA CRÓNICA EN UNA MUJER DE 21 AÑOS QUE TIENE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA. DESARROLLO FUNGEMIA POR C TROPICALIS DURANTE EL TRATAMIENTO RECIENTE DE QUIMIOTERAPIA, RECIBIENDO 10 DÍAS DE AMFOTERICINA B POR 10 DÍAS ANTE DE SER DADA DE ALTA.



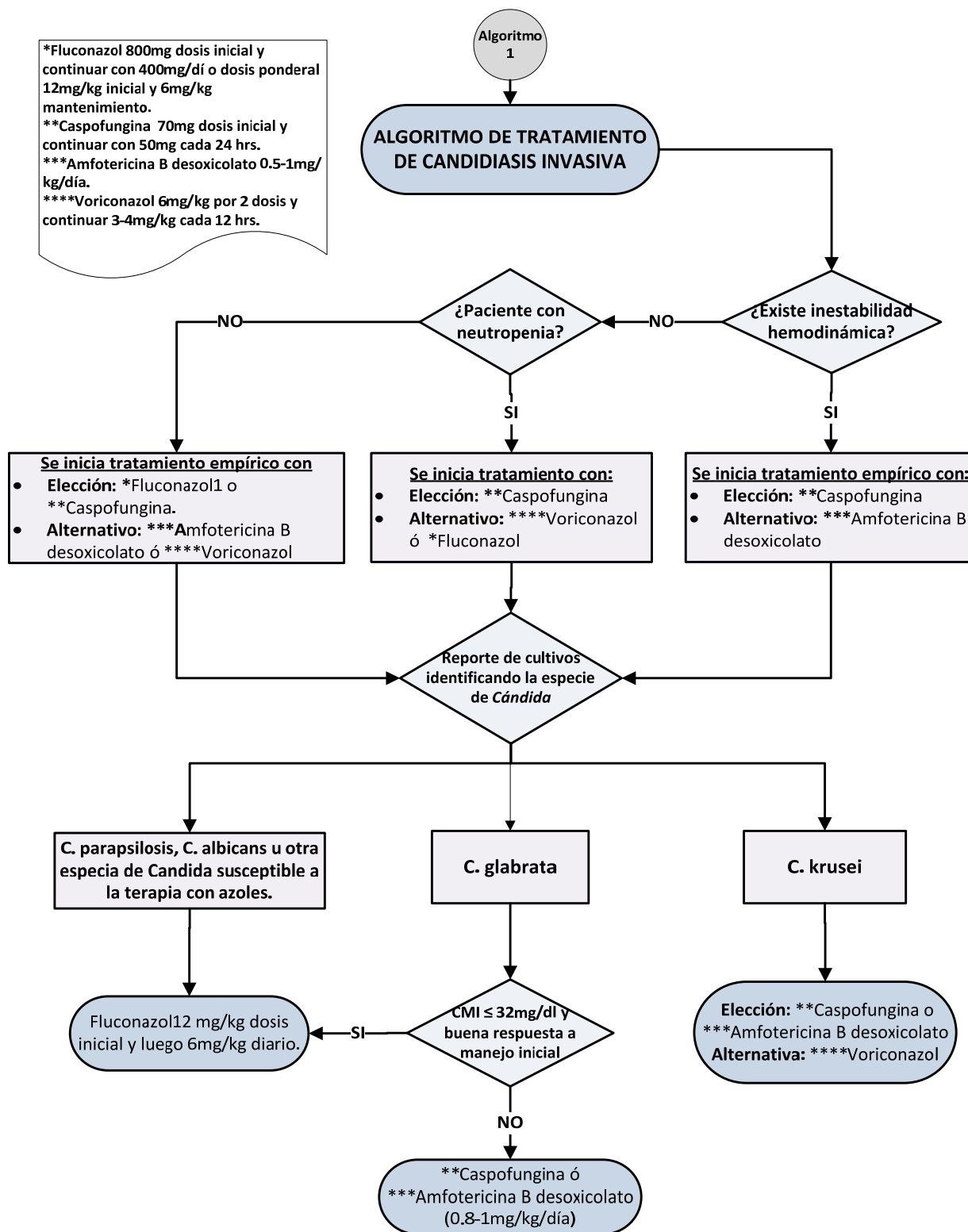
Tomado de: Pappas PG, Invasive Candidiasis. Infect Dis Clin N Am 20 (2006) 485–506

ALGORITMOS

ALGORITMO 1. ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO PARA CANDIDIASIS INVASIVA



ALGORITMO 2. ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA CANDIDIASIS INVASIVA



5.4. MEDICAMENTOS

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000. 2135.00 010.000. 5267.00	Fluconazol	800 mg/día dosis inicial seguido de 400 mg/día. Dosis por peso: 12mg/kg dosis de carga y seguido de 6mg/kg	Solución inyectable 100 mg/50 ml (2 mg/ml) frasco ámpula. Cápsula o tableta de 100mg	Hasta dos semanas después de un hemocultivo negativo, ausencia de signos clínicos en relación a Candidiasis invasiva y/o recuperación de neutropenia	Cefalea, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, disfunción hepática, erupción cutánea, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, prolongación del QT. Hasta un 10% puede haber elevación de transaminasas	Prolongación del intervalo QT: amiodarona, astemizol, cisaprida, quinidina, amitriptilina, claritromicina, dronaderona, epinefrina, eritromicina, haloperidol, imipramina, itraconazol, ketoconazol, simvastatina, moxifloxacino, nortriptilina, ocreotide, ondansetron, Disminuye niveles de clopidogrel. Aumento de niveles de: eritromicina, sirolimus, Warfarina, fenitoína, glipizide, ciclosporina	Riesgo en el embarazo D (a dosis mayores de 150mg/día).Hipersensibilidad al fármaco Uso concomitante con fármacos con potencial prolongación del intervalo QT (metabolismo por la enzima CYP3A4) Precauciones: Pacientes con condiciones proarrítmicas, Insuficiencia renal, Prolongación del QT, Operación de vehículos (mareos y crisis convulsivas)
010.000. 5315.00 010.000. 5317.00 010.000. 5318.00	Voriconazol	6 mg/kg cada 12 horas por 2 dosis y continuar 3-4 mg/kg cada 12 horas	Solución inyectable 200 mg frasco ámpula. Tableta 50 mg en envase con 14 tabletas Tableta 200mg en envase con 14 tabletas	Hasta dos semanas después de un hemocultivo negativo, ausencia de signos clínicos en relación a Candidiasis invasiva y/o recuperación de neutropenia	Cambios visuales (fotofobia, disminución de la agudeza visual, visión borrosa, discromatopsia), taquicardia, hipertensión, hipotensión, edema periférico, fiebre, cefalea, alucinaciones, mareo, erupción cutánea, fotosensibilidad cutánea, hipokalemia, hipomagnesemia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, xerostomía, trombocitopenia, incremento de fosfatasa alcalina, ALT y AST, ictericia obstructiva.	Prolongación del intervalo QT: astemizol, cisaprida, rifampicina, amiodarona, eritromicina, ondansetron, Aumento de niveles por metabolismo hepático de: dihidroergotamina, eritromicina, sirolimus, fluoxetina, efavirenz, dronaderona, primidona, warfarina, fenobarbital.	Riesgo en el embarazo D Hipersensibilidad al fármaco Precauciones: Hipersensibilidas a otros azoles, no aplicar en bolo intravenoso, pacientes con condiciones proarrítmicas, operadores de vehículos o maquinaria pesada (efectos visuales), evitar exposición directa al Sol. No se recomienda en pacientes con Insuficiencia renal crónica con una depuración creatinina menor a 50ml/kg/min.
010.000. 2018.00	Itraconazol	200 mg VO cada 12 horas	Cápsula 100 mg envase con 15 cápsulas	Hasta dos semanas después de un hemocultivo negativo, ausencia de signos clínicos en relación a Candidiasis invasiva y/o recuperación de neutropenia	Náuseas, erupción cutánea, vómitos, edema, cefalea, anormalidad en pruebas de función hepática, diarrea, fiebre, hipertensión, prurito, fatiga, dolor abdominal, mareos, hipertrigliceridemia, hipokalemia. En un 46% hay intolerancia gástrica.	Prolongación del intervalo QT: astemizol, cisaprida, domperidona, rifampicina, amiodarona,, eritromicina, ondansetron. Disminución de su absorción: antiácidos, antihistamínicos H1, inhibidores de bombas de protones. Aumento de niveles por metabolismo hepático de: alprazolam, verapamilo, isoniazida, dihidroergotamina, eritromicina, sirolimus, fluoxetina, efavirenz, dronaderona, primidona, warfarina, fenobarbital.	Riesgo en el embarazo C Uso concomitante con fármacos con potencial prolongación del intervalo QT (metabolismo por la enzima CYP3A4) Tratamiento de oncomicosis en embarazo Hipersensibilidad al fármaco Precauciones: Hipersensibilidad a otros azoles Mujeres en edad fértil Insuficiencia cardíaca Alteraciones de la función hepática
010.000.	Caspofungina	70 mg/día	Solución	Hasta dos semanas	Anafilaxia, flebitis, fiebre, diarrea,	Ciclosporina incrementa niveles de	Riesgo en el embarazo C.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS INVASIVA EN EL ADULTO

5313.00 010.000. 5314.00		dosis inicial y continuar 50 mg/día	inyectable 5 mg/ml frasco ámpula con polvo para 10.5 ml Solución inyectable 7 mg/ml frasco ámpula con polvo para 10.5 ml	después de un hemocultivo negativo, ausencia de signos clínicos en relación a Candidiasis invasiva y/o recuperación de neutropenia	escalofríos, erupción cutánea, incremento de fosfatasa alcalina y transaminasas, hipotensión, dolor abdominal, náuseas, vómitos.	caspofungina. Disminuyen niveles de: carbamacepina, rifampicina. Aumenta niveles de valsartán, sirolimus, nifedipino y ciclosporina	Hipersensibilidad al fármaco Precauciones: No diluir en soluciones con dextrosa, no usar con ciclosporina, no administrar en bolo, monitorizar la función hepática.
010.000. 2012.00	Amfotericina B	0.5 a 1.0 mg/kg/día	Solución inyectable 50 mg frasco ámpula	Hasta dos semanas después de un hemocultivo negativo, ausencia de signos clínicos en relación a Candidiasis invasiva y/o recuperación de neutropenia	Anorexia, escalofríos, diarrea, fiebre, cefalea, hipokalemia, hipomagnesemia, hipotensión, náuseas, mialgias, disfunción renal, taquipnea, vómitos, aracnoiditis, delirio, hipertensión, leucocitosis, retención urinaria, agranulocitosis,	Nefrotóxicos: aminoglucósidos, medios de contraste iodados, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir.	Riesgo en el embarazo B. Hipersensibilidad al fármaco Precauciones: Riesgo de nefrotoxicidad e hipokalemia

6. GLOSARIO.

Antifúngicos: también conocido como antimicóticos y es toda sustancia que tiene la capacidad de evitar el crecimiento de algunos tipos de hongos o incluso de provocar su muerte.

APACHE II escala: de las siglas en inglés *acute physiology and chronic health evaluation*; sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad.

Azoles: forman una familia heterogénea de fármacos que comparten la presencia de un anillo azólico central y con ello el mecanismo de acción antifúngico, que consiste en la inhibición de la síntesis del ergosterol.

Cándida score: sistema de puntuación sencillo y con un punto de corte claro, a partir del cual aumenta el riesgo de presentar candidiasis invasiva.

Cándida: género de levaduras que comprende más de 200 especies, se consideran patógenos oportunistas que afectan a individuos inmunocomprometidos.

Equinocandinas: son lipopéptidos sintéticamente modificados, derivados originalmente de la fermentación de caldos de diferentes hongos. Estas tienen propiedades antifúngicas.

Cepas: conjunto de especies bacterianas o microorganismos que comparten, al menos, una característica.

Contrarreferencia: decisión médica en la que se determina el envío de pacientes a un nivel de menor capacidad resolutoria para continuar su atención médica, después de haber sido atendidos de un daño específico a la salud, la cual se realiza con base a criterios técnico médicos y administrativos, con el informe correspondiente de las acciones diagnósticas y terapéuticas realizadas y por realizar en la unidad referida.

Discromatopsia: es una discapacidad de la visión de los colores que puede ser congénita, como en el daltonismo, o adquirida.

Endoftalmitis: inflamación intraocular que abarca desde el segmento anterior hasta posterior del ojo.

Hemocultivo: muestra de sangre que se procesa para cultivo de bacterias y hongos.

Inmunodeprimido: también llamado inmunosuprimido, condición en que el sistema inmunológico funciona menos o por debajo de las condiciones normales y lo lleva a ser susceptible a infecciones.

Intervalo QT: es la medida del tiempo entre el comienzo de la onda q y el final de la onda t en el electrocardiograma del corazón. El valor normal del intervalo QT está entre 0.30 y 0.44 segundos.

Levaduras: grupo heterogéneo de hongos que se producen por gemación.

Micosis: infección causada por hongos.

Neutropenia: también llamada agranulocitosis que consiste en reducción de número de neutrófilos en sangre < de 1500 /ml de sangre.

PCR: siglas de reacción en cadena de la polimerasa; técnica de la biología molecular para obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular.

Polienos: son macrólidos y actúan selectivamente sobre microorganismos que contienen esteroides en la membrana (hongos).

Profilaxis: está conformada por todas aquellas acciones de salud que tienen como objetivo prevenir la aparición de una enfermedad o estado anormal en el organismo.

Referencia: decisión médica en la que se define el envío de pacientes a un nivel de mayor capacidad resolutoria para la atención de un daño específico a la salud, con base a criterios técnico médicos y administrativos.

Retinitis: afección inflamatoria de la retina.

Sepsis: se le llama al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) provocado por un proceso infeccioso.

SIRS: siglas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que consiste en un conjunto de signos y síntomas comunes en la respuesta frente a agresiones diversas que suscitan inflamación (no necesariamente infecciones).

Tomografía axial computada: es una técnica de exploración de rayos x, que produce imágenes detalladas de cortes axiales del cuerpo.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

Unidad de referencia: unidad de atención médica de mayor complejidad o capacidad resolutoria, a la cual se envía transitoriamente un paciente para el tratamiento de un daño a la salud específico.

Vitritis: afección inflamatoria del vítreo

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Aguado J.M, Ruiz-Campos I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vazquez L, Montserrat Rovira M, Martin-Davila P, Moreno A, Alvarez-Lerma F, Leon C, Madero L, Jesus Ruiz-Contreras J, Fortun J, Cuenca-Estrella M. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(5):345–361
2. Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2011 Mar;25(1):201-25.
3. Alexander BD, Pfaller MA. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 2006; S 43: 15-27.
4. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Current Opinion in Critical Care* 2010, 16:445–452
5. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR Diagnosis of Invasive Candidiasis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (2): 665-670.
6. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012.
7. Cruciani M, 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) 31:1479–1487.
8. Del Poeta M, Cruz MC, Cardenas ME, Perfect JR, Heitman J. Synergistic antifungal activities of bafilomycin A(1), fluconazole, and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:739–46.
9. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for *Candida* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64:402–407.
10. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(1):25
11. Horn DL, Neofytos D, Anassie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, et al. Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1695-1703

12. Kauffman CA, Kieren A, Marr KA, Thorner AR. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. Literature review current through: feb 2012. This topic last updated: mar 26, 2012. [acceso 23 de abril 2012]. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com>
13. Kauffman CA, Kieren A, Marr KA, Thorner AR. Overview of *Candida* infections Literature review current through: feb 2012. This topic last updated: jun 14, 2010. [acceso 16 de abril 2012]. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com>
14. Kett DH, Cubillos GF. Anidulafungin in the treatment of patients with invasive candidiasis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Nov;32 Suppl 2:S99-S102.
15. Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M, Arendrup MC, Bille J, Calandra T, et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 5:1-12.
16. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med*. 2008; 36(11):2967
17. León C, Ruiz S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37 (5): 1624-1633.
18. McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, Devlin JW, Barletta JF, Sierawski SJ, Mosenthal AC, Gore P, Ambegaonkar AJ, Lubowski TJ. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001;136:1401-1409.
19. 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.
20. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, Shields RM, Cheng S, Mitsani D, Vadnerkar A, Silveira FP, Kleiboeker SB, Clancy CJ. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, β -D-Glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 54(9):1240-8.
21. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010; 50:1101-11.
22. Pappas PG, Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin N Am*. 2006: 20 485-506
23. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for management of Candidiasis: 2009 Update by the infectious Disease Society of America. 2009;48 (1 March) 503-535.
24. Perman J, Zaragoza R. Current diagnostic approaches to invasive candidiasis in critical care settings. *Mycoses*. 2010 Sep;53(5):424-33. Epub 2009 Jul 13.

25. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs D.L, Newell V.A, Meis J.F, Gould I.M, Fu W, A. L. Colombo A.L, Rodriguez-Noriega E, and the Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion Testing. *Journal of Clinical Microbiology*, June 2007, p. 1735–1745.
26. 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). *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011; 38: 65-69.
27. Pfaller MA, Pappas PG. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clinical Infectious Diseases* 2006; S 43: 3-14.
28. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-163.
29. Quagliariello V. Infective endocarditis: global, regional, and future perspectives. *JAMA* 2005;293:3061.
30. Darouiche RO. *Candida* in the UCI. *Clin Chest Med*. 2009 Jun;30(2):287-93, vi-vii.
31. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A Randomized Trial Comparing Fluconazole with Amphotericin B for the Treatment of Candidemia in Patients without Neutropenia. *N Engl J Med*. 1994;331:1325–30.
32. Shorr AF, Tabak YP, Johannes RS, Sun X, Spalding J, Kollef MH. Candidemia on presentation to the hospital: development and validation of a risk score. *Critical Care* 2009; 13 (5): R156.
33. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriade 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 (4): 1216-1224.
34. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S.M, Seifert H, Wenzel R.P, Edmond M.B. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:309–17.
35. Lepak A, Andes D. Fungal sepsis: optimizing antifungal therapy in the critical care setting. *Crit Care Clin*. 2011 Jan;27(1):123-47.

9. AGRADECIMIENTOS.

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Sr. Carlos Hernández Bautista

Mensajería
División de Excelencia Clínica. Coordinación de
UMAE

Al personal del Centro Vacacional Metepec IMSS

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de la División de Excelencia Clínica
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefe de Área Médica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud / SSA

Mtro Salomón Chertorivski Woldenberg

Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh

Director General del IMSS

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Mtro. Sergio Hidalgo Monroy Portillo

Director General del ISSSTE

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín

Titular del DIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel

Director General de PEMEX

Secretaría de Marina / SEMAR

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional / SEDENA

General Guillermo Galván Galván

Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General / CSG

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio

División de Excelencia Clínica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Presidente
Dr. Pablo Kuri Morales Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Romeo Rodríguez Suárez Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. David García Junco Machado Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Alfonso Petersen Farah Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Secretario del Consejo de Salubridad General	Titular
Dr. Pedro Rizo Ríos Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	Titular
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Urólogo Rafael Ángel Delgado Nieto Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. José Rafael Castillo Arriaga Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Guadalupe Fernández Vega AlbaFull Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dra. Martha Griselda del Valle Cabrera Directora General de Integración Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. José Meljem Moctezuma Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Francisco Hernández Torres Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza Directora General de Información en Salud	Titular
M en A María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Norberto Treviño García Manzo Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2012-2013
Dr. Germán Tenorio Vasconcelos Secretario de Salud en el Estado de Oaxaca	Titular 2012-2013
Dr. Jesús Fragoso Bernal Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tlaxcala	Titular 2012-2013
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dra. Mercedes Juan López Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	Asesor Permanente
Dra. Sara Cortés Bargalló Presidenta de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	Asesor Permanente
Dr. Francisco Bañuelos Téllez Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente

Ing. Ernesto Dieck Assad

Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados

Dr. Sigfrido Rangel Fraustro

Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud

Dra. Mercedes Macías Parra

Presidenta de la Academia Mexicana de Pediatría

Dr. Esteban Hernández San Román

Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC

Asesor Permanente

Asesor Permanente

Invitado

Secretario Técnico