

Intención de tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes críticos ingresados en UCI. Resultados de una encuesta multicéntrica

Francisco Álvarez-Lerma^a, Joan Nolla^b, Mercedes Palomar^c y María A. León^d

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario del Mar. Barcelona. ^bHospital Vall d'Hebron. Barcelona. ^cHospital General de Catalunya. San Cugat del Vallés. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN. Para mejorar el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por *Candida spp.* se han realizado en Estados Unidos y en España, dos Conferencias de Consenso que han permitido identificar situaciones clínicas en las que la prescripción de antifúngicos puede realizarse de forma precoz.

OBJETIVO. Conocer los criterios que se utilizan para prescribir antifúngicos en España, en los pacientes críticos, así como el grado de seguimiento de las recomendaciones propuestas en las conferencia de consenso.

MÉTODOS. Se ha diseñado una encuesta dirigida a residentes de medicina intensiva de cuarto o quinto año, a especialistas de medicina intensiva con formación en enfermedades infecciosas, y a especialistas en medicina intensiva con formación en otras áreas. En la encuesta se han incluido cuatro historias clínicas en las que existe consenso entre expertos para indicar tratamiento precoz con antifúngicos: a) peritonitis secundaria a perforación recurrente, con flora mixta, que incluye hongos; b) síndrome febril persistente en paciente con antibióticos de amplio espectro y colonización múltiple de mucosas por hongos; c) candiduria y piuria en un paciente febril, y d) candidemia.

RESULTADOS. Se han obtenido 135 respuestas pertenecientes a 45 unidades de cuidados intensivos (UCI) diferentes (60% de cumplimiento). En la candidemia y en peritonitis fúngica se iniciaría tratamiento precoz con antifúngicos en el 100 y 85,9% de los casos, respectivamente, mientras que sólo se iniciaría en el 41,5 y 55,6% de los casos de sepsis con candidiasis multifocal o una candiduria asociada a piuria y fiebre. No han existido diferencias significativas en las respuestas según el grado de formación de los encuestados.

Ha predominado la indicación de fluconazol, en especial, a dosis de 400 mg/día, en las peritonitis mixtas, candidiasis diseminada y candiduria, mientras que en los casos de candidemia se indicaría preferentemente formulaciones lipídicas de anfotericina B.

Un tratamiento antifúngico (precoz o tardío) se indicaría en todas las candidemias, en el 95,5% de las peritonitis mixtas (hongos y bacterias), en el 79,5% de las candidiasis multifocales en pacientes con sepsis mantenida, y en el 77,9% de las candidurias con fiebre y piuria.

CONCLUSIONES. El seguimiento de las recomendaciones de las conferencias de consenso ha sido elevado entre los médicos intensivistas y no existen variaciones en función del grado de formación en patología infecciosa.

Palabras clave: Candidemia. Candiduria. Candidiasis multifocal. Peritonitis por *Candida*. Antifúngicos.

Treatment approach for fungal infections in critically ill patients admitted to intensive care units: Results of a multicenter survey

INTRODUCTION. Two consensus conferences taking place in the United States and Spain were organized to optimize diagnosis and treatment of *Candida spp.* infections. Among other results, clinical scenarios in which early prescription of antifungal agents is indicated were identified.

OBJECTIVE. To determine the criteria followed by physicians for prescribing antifungal agents in critically ill patients in our country and to investigate adherence to the guidelines proposed by the consensus conferences.

METHODS. A questionnaire was designed and directed to 4th- and 5th-year residents in intensive care medicine and to specialists in intensive care with training in infectious diseases or other medical areas. Four case reports for which expert consensus indicates early antifungal treatment were included in the questionnaire; 1) recurrent peritonitis secondary to perforation of the digestive tract, with mixed flora including fungi; 2) persistent febrile syndrome in a patient with multiple mucosal fungal colonizations treated with broad-spectrum antibiotics; 3) candiduria and pyuria in a febrile patient; and 4) candidemia.

RESULTS. A total of 135 questionnaires from 45 different ICUs were returned (60% response rate). In the candidemia and fungal peritonitis examples, early treatment with

Correspondencia: Dr. F. Álvarez-Lerma.
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar.
Pº Marítimo, 25-29.
08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: FAlvarez@imas.imim.es

Manuscrito recibido el 01-07-2002; aceptado el 04-09-2002.

antifungal agents was indicated in 100% and 85.9% of responses, respectively, whereas for sepsis with multifocal candidiasis and candiduria associated with pyuria and fever, early treatment was prescribed in only 41.5% and 55.6% of responses, respectively. There were no significant differences in response with regard to degree of training of the physicians surveyed. Fluconazole prescription predominated, mainly at doses of 400 mg/day, in mixed peritonitis, disseminated candidiasis and candiduria, whereas amphotericin B lipid formulations were preferentially indicated in cases of candidemia. Antifungal treatment (early or late) was prescribed in all responses for candidemia, in 95.5% for mixed peritonitis (fungi and bacteria), in 79.5% for multifocal candidiasis in patients with persistent sepsis, and in 77.9% for candiduria with fever and pyuria.

CONCLUSIONS. Adherence to recommendations from the consensus conferences was high among intensive medicine specialists, with no differences according to level of training in infectious diseases.

Key words: Candidemia. Candiduria. Multifocal candidiasis. *Candida* peritonitis. Antifungal agents.

Introducción

En los pacientes críticos ingresados en servicios o unidades de cuidados intensivos (UCI) es frecuente identificar una o más especies de hongos formando parte de la flora que coloniza o infecta a los pacientes. Un estudio epidemiológico realizado recientemente en España ha demostrado, en un corte de prevalencia de un solo día, el aislamiento de hongos en el 15,8% de los pacientes ingresados en UCI¹. En otro estudio de incidencia, que incluía sólo los pacientes ingresados durante más de 7 días, y en el que se ha buscado la presencia de hongos mediante estudios de vigilancia (periodicidad semanal) que incluían diferentes muestras de mucosas, se ha demostrado la presencia de hongos en el 55,8% de los enfermos estudiados².

El diagnóstico de una infección por hongos resulta a menudo difícil. Estas infecciones pueden presentarse de forma aguda, coexistiendo con infecciones bacterianas, en pacientes previamente graves, y en los que el diagnóstico de éstas se realiza tardíamente en la necropsia. Por el contrario, en ocasiones es difícil diferenciar si un aislamiento de hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) en muestras procedentes de mucosas (orina, exudado peritoneal, exudado bronquial o traqueal) corresponden a una infección o a una colonización. Con intención de mejorar el diagnóstico y el manejo terapéutico de estas infecciones se han realizado en Estados Unidos y en España dos Conferencias de Consenso^{3,4} que han permitido mejorar el conocimiento sobre estas infecciones e identificar situaciones clínicas en las que la prescripción de antifúngicos puede realizarse de forma precoz.

A pesar de ello, continúa existiendo una gran variabilidad en torno al tratamiento antifúngico, no sólo en la decisión de iniciar el tratamiento, sino también en la elección entre los diversos antifúngicos que están a

disposición de los clínicos e, incluso, en su dosificación. Por este motivo, se ha diseñado una encuesta dirigida a médicos especialistas y en formación en medicina intensiva, con la intención de conocer los criterios que se utilizan para prescribir antifúngicos en España, en los pacientes críticos, así como el grado de seguimiento de las recomendaciones propuestas en las Conferencias de Consenso^{3,4}.

Métodos

Se ha diseñado una encuesta que se ha distribuido aleatoriamente en soporte informático por 75 UCI de nuestro país. Las respuestas fueron anónimas y se aceptaron sólo tres por servicio para evitar sesgos. Cada una de las respuestas fue realizada por un médico con el siguiente perfil de formación: residentes de medicina intensiva, de cuarto o quinto año; especialista de medicina intensiva con formación en enfermedades infecciosas, y especialista en medicina intensiva con formación en otras áreas de interés. Las encuestas se han diferenciado por colores para identificar cada nivel de formación.

En la encuesta se han incluido 4 historias clínicas de enfermos ingresados en UCI, que incluyen situaciones clínicas bien definidas, en las que existe consenso entre expertos para indicar tratamiento precoz con antifúngicos^{3,4}:

1. Peritonitis secundaria a perforaciones recurrentes, con flora mixta, que incluía hongos.
2. Síndrome febril persistente en paciente tratado con antibióticos de amplio espectro y colonización múltiple de mucosas por hongos.
3. Candiduria y piuria en un paciente febril.
4. Candidemia.

En las cuatro situaciones clínicas se incluían preguntas sobre el tratamiento antifúngico empírico que prescribirían (tratamiento precoz), así como el tratamiento de rescate en caso de mala evolución clínica (tratamiento tardío) (tabla 1).

Las diferentes opciones terapéuticas, entre las que se podía elegir, se han incluido en la tabla 2 y se ha valorado su distribución en las indicaciones del tratamiento precoz instaurado (expresado en porcentaje respecto al total de médicos que indicaban el tratamiento de forma precoz), así como los tratamientos de segunda elección y los tratamientos tardíos (expresados en porcentaje respecto al total de médicos que modificaban el tratamiento o lo iniciaban de forma tardía).

Se presentan los resultados globales de indicación de antifúngicos en porcentajes diferenciando las respuestas de las tres niveles de formación. Para valorar si existen diferencias se ha aplicado el test de la chi cuadrado (χ^2), aceptando como significativas diferencias con $p < 0,05$.

Resultados

Se han obtenido 135 respuestas pertenecientes a 45 UCI diferentes (60% de cumplimiento), de las que 45 corresponden a médicos residentes, 46 a especialistas en medicina intensiva formados en enfermedades infecciosas del paciente crítico, y 44 a especialistas en medicina intensiva con formación en otras áreas de asistencia.

En la tabla 3 se incluye la frecuencia de prescripciones precoces de antifúngicos ante cada una de las situaciones clínicas. En candidemia y en peritonitis fúngica se iniciarían de forma precoz el tratamiento con antifúngicos en el 100 y 85,9% de los casos, respectivamente. Este tratamiento sólo se iniciaría en el 41,5 y 55,6% de los casos

TABLA 1. Preguntas formuladas en cada caso clínico

Peritonitis

En la tinción de Gram de la muestra de líquido intraabdominal obtenida en el quirófano durante la intervención se informa de la presencia de bacilos gramnegativos y levaduras.

- a) Tras esta información ¿iniciarías tratamiento con antifúngicos? 1. Sí 2. No
- b) En caso afirmativo, ¿cuál de las siguientes opciones utilizarías en tu unidad?
- c) A las 72 h de iniciado el tratamiento antifúngico, se identifican las levaduras como *Candida spp.* La evolución clínica del paciente no es satisfactoria con evolución al fracaso multiorgánico. Ante esta situación clínica, ¿cambiarías el tratamiento antifúngico inicial? 1. Sí 2. No
- d) En caso afirmativo, ¿qué tratamiento elegirías?
- e) En el caso de no haber administrado tratamiento antifúngico anteriormente, ¿lo administrarías ahora? 1. Sí 2. No
- f) En caso afirmativo, ¿qué tratamiento elegirías? Señala una opción de las de la tercera columna.

Colonización múltiple y fiebre persistente

El laboratorio de microbiología informa de que las muestras procedentes de esputo, faringe y heces son positivas para hongos, aunque en este momento no identificaban la especie.

- a) ¿Iniciarías tratamiento empírico con un antifúngico? 1. Sí 2. No
- b) En caso afirmativo, ¿cuál de las siguientes opciones utilizarías en tu unidad?
- c) A las 72 h de iniciado el tratamiento antifúngico, los hongos se identificaron como *Candida spp.*, no se disponía del antifungograma, y la evolución clínica del paciente no era buena, ya que tiene fallo de uno o más órganos incluida una insuficiencia renal. En esta situación clínica, ¿cambiarías el tratamiento antifúngico inicial? 1. Sí 2. No
- d) En caso afirmativo, ¿cuál de las siguientes opciones utilizarías en tu unidad? Señala una opción de las de la segunda columna.
- e) En el caso de no haber administrado tratamiento antifúngico cuando el laboratorio te comunicó la presencia de levaduras en la tinción de Gram de la orina, ¿lo administrarías ahora? 1. Sí 2. No
- f) En caso afirmativo, ¿qué tratamiento elegirías?

Candiduria y fiebre

En el sedimento de orina, informan de la presencia de leucocituria (> 50 leucocitos por campo) y abundantes levaduras.

- a) ¿Iniciarías tratamiento empírico con un antifúngico? 1. Sí 2. No
- b) En caso afirmativo, ¿qué antifúngico utilizarías en tu unidad?
- c) En las siguientes 24 h el paciente empeora, los cultivos de muestras pulmonares obtenidas por fibrobroncoscopia son negativas y en los controles de orina persiste leucocituria y levaduras a pesar del cambio de sonda urinaria. En esta situación clínica, ¿cambiarías el tratamiento antifúngico inicial? 1. Sí 2. No
- d) En caso afirmativo, ¿cuál de las siguientes opciones utilizarías en tu unidad?
- e) En el caso de no haber administrado tratamiento antifúngico cuando el laboratorio te comunicó la presencia de levaduras en la tinción de Gram de la orina, ¿lo administrarías ahora? 1. Sí 2. No
- f) En caso afirmativo, ¿qué tratamiento elegirías?

Candidemia

Los cultivos realizados a su ingreso en UCI fueron informados a las 48 h como positivos para levaduras en las localizaciones de sangre, orina y muestras peritoneales.

- a) Tras esta información, ¿iniciarías tratamiento con antifúngicos? 1. Sí 2. No
- b) En caso afirmativo, ¿cuál de las siguientes opciones utilizarías en tu unidad?
- c) A las 72 h de iniciado el tratamiento antifúngico, los hongos se identificaron como *Candida spp.*, no se disponía del antifungograma, y la evolución clínica del paciente no era buena, ya que tiene fallo de uno o más órganos incluida una insuficiencia renal. En esta situación clínica, ¿cambiarías el tratamiento antifúngico inicial? 1. Sí 2. No
- d) En caso afirmativo, ¿cuál de las siguientes opciones utilizarías en tu unidad?
- e) En el caso de no haber administrado tratamiento antifúngico cuando el laboratorio te comunicó la presencia de levaduras en la tinción de Gram de la sangre, ¿lo administrarías ahora? 1. Sí 2. No
- f) En caso afirmativo, ¿qué tratamiento elegirías?

cuando existe un cuadro clínico de sepsis con candidiasis multifocal o una candiduria asociada a piuria y fiebre. No han existido diferencias significativas en la respuesta anterior dependiendo del grado de formación de los encuestados, aunque los médicos intensivistas con formación en áreas diferentes a la infecciosa son los que indicarían con menor frecuencia tratamiento precoz en candidiasis multifocal, mientras que serían los residentes los que menos indicaciones de antifúngicos harían frente a una peritonitis mixta.

En los 4 casos clínicos existen recomendaciones de expertos para iniciar precozmente el tratamiento con antifúngicos, por lo que el grado de incumplimiento de los criterios de consenso han oscilado desde 0% en el caso de candidemia a más del 50% en el caso de candidiasis multifocal.

En la tabla 4 se incluyen los distintos antifúngicos y su dosificación, utilizados como tratamiento precoz, en cada

TABLA 2. Antifúngicos y dosis propuestas para el tratamiento de los casos clínicos

| Antifúngico | Dosis |
|----------------------------------|------------------|
| Fluconazol por vía oral | |
| Itraconazol por vía oral | |
| Fluconazol | 200 mg/día IV |
| Fluconazol | 400 mg/día IV |
| Fluconazol | 600 mg/día IV |
| Fluconazol | > 600 mg/día IV |
| Anfotericina B desoxicolato | 0,25-1 mg/kg/día |
| Anfotericina B complejo lipídico | 3 mg/kg/día |
| Anfotericina B complejo lipídico | 5 mg/kg/día |
| Anfotericina B liposomal | 1 mg/kg/día |
| Anfotericina B liposomal | 3 mg/kg/día |
| Otra opción (especificar): _____ | |

TABLA 3. Frecuencia de prescripción de tratamiento antifúngico en las cuatro situaciones clínicas predefinidas, diferenciando el grado de formación del encuestado

| | Peritonitis (%) | Candidiasis multifocal (%) | Candiduria (%) | Candidemia (%) |
|-----------------------------------|-----------------|----------------------------|----------------|----------------|
| <i>Tratamiento precoz</i> | 85,9 | 41,5 | 55,6 | 100 |
| Residente | 77,8 | 46,7 | 60,0 | 100 |
| Intensivista-Patología Infecciosa | 91,3 | 47,8 | 54,3 | 100 |
| Intensivista-otras áreas | 88,6 | 29,5 | 52,3 | 100 |
| <i>Tratamiento tardío</i> | 9,6 | 37,0 | 22,2 | 0 |
| Residente | 15,5 | 37,8 | 20,0 | 0 |
| Intensivista-Patología Infecciosa | 4,3 | 32,6 | 28,3 | 0 |
| Intensivista-otras áreas | 9,1 | 40,9 | 18,2 | 0 |
| <i>Total tratamiento</i> | 95,5 | 78,5 | 77,8 | 100 |
| Residente | 93,3 | 84,5 | 80,0 | 100 |
| Intensivista-Patología Infecciosa | 95,7 | 89,4 | 82,6 | 100 |
| Intensivista-otras áreas | 97,7 | 70,5 | 70,5 | 100 |

TABLA 4. Tratamientos elegidos precozmente en las situaciones clínicas presentadas (expresado en porcentajes)

| | Peritonitis (n = 116) | Candidiasis multifocal (n = 56) | Candiduria (n = 75) | Candidemia (n = 134) |
|--|--------------------------|------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Fluconazol VO | 0 | 10,7 | 17,3 | 0 |
| Itraconazol VO | 0 | 0 | 2,7 | 0 |
| Fluconazol IV, 200 mg/día | 2,6 | 14,3 | 16,0 | 6,0 |
| Fluconazol IV, 400 mg/día | 43,1 | 42,9 | 38,7 | 14,2 |
| Fluconazol IV, 600 mg/día | 11,2 | 5,4 | 4,0 | 3,7 |
| Fluconazol IV, > 600 mg/día | 11,2 | 8,9 | 1,3 | 10,5 |
| Anfotericina B desoxicolato, 0,25-1 mg/kg/día | 12,1 | 5,4 | 2,7 | 0,8 |
| Anfotericina B complejo lipídico, 3 mg/kg/día | 3,5 | 3,6 | 2,7 | 8,2 |
| Anfotericina B complejo lipídico, 5 mg/kg/día | 9,5 | 1,8 | 2,7 | 15,7 |
| Anfotericina B liposomal, 1 mg/kg/día | 1,7 | 0 | 1,3 | 20,9 |
| Anfotericina B liposomal, 3 mg/kg/día | 4,3 | 3,6 | 1,3 | 20,1 |
| Otra opción | 0,9 | 3,6 | 9,3 | 0 |

IV: vía intravenosa; VO: vía oral.

situación clínica. Destaca la utilización de fluconazol, en especial a dosis de 400 mg, en las peritonitis mixtas, candidiasis diseminada y candiduria, mientras que en los casos de candidemia se indicaría preferentemente anfotericina B en alguna de sus formulaciones lipídicas.

En el supuesto de mala evolución, la mayoría de médicos que no habían iniciado tratamiento precoz reconsideraría su valoración, unos modificando el tratamiento inicial y otros indicando por primera vez antifúngicos, motivo por el que el tratamiento definitivo (tabla 3) oscilaría desde el 77,8% en las candidurias hasta el 100% en las candidemias. Sin embargo, un reducido grupo de médicos no indicaría antifúngicos (en contra de las recomendaciones de las conferencias consenso) en el 4,5% de las peritonitis mixtas (hongos y bacterias), en el 21,5% de las candidiasis multifocales en pacientes con sepsis mantenida y en el 22,1% de las candidurias con fiebre y piuria.

El tratamiento de segunda elección y el tratamiento tardío, en casos de mala respuesta inicial al tratamiento antifúngico precoz, se realizarían en las peritonitis mixtas y en las candidemias con las formulaciones lipídicas de la anfotericina B, mientras que en candidiasis multifocal y candiduria con fluconazol en dosis altas (tabla 5).

Discusión

El análisis de las respuestas de esta encuesta ha permitido comprobar un elevado seguimiento, entre los médicos intensivistas de nuestro país, de las recomendaciones propuestas en las conferencias de consenso sobre manejo de las infecciones por *Candida* spp., aunque persiste un reducido grupo de médicos que aun no indicarían antifúngicos, sobre todo en las situaciones clínicas definidas como candidiasis multifocales y candidurias.

En el caso de peritonitis recidivante por flora mixta (incluida *Candida* spp.), la indicación de tratamiento precoz y, finalmente tardío, consigue un cumplimiento de las recomendaciones superior al 95%. Durante muchos años se había considerado que las candidas, aisladas en líquido peritoneal, tanto en muestras obtenidas en quirófano como del exudado procedentes de drenajes, no tenían significado patológico. Sin embargo, a partir de finales de la década de 1980, desde los trabajos de Solomkin y Simmons⁵ y Calandra et al⁶, se considera que el aislamiento de *Candida* spp. en el peritoneo tras una dehiscencia de anastomosis, fallo de sutura o pancreatitis debe tratarse con antifúngicos por vía sistémica durante al menos 15 días o hasta la erradicación del hongo. Hasta el 15% de los pacientes con peritonitis postoperatoria por *Candida* spp., presentan candidemia por el mismo hongo que el identificado en el peritoneo⁷. Por consiguiente,

TABLA 5. Antifúngicos indicados en los tratamientos de segunda elección y en los tratamientos tardíos en las situaciones clínicas presentadas (expresado en porcentajes)

| | Peritonitis (n = 85) | Candidiasis multifocal (n = 92) | Candiduria (n = 48) | Candidemia (n = 65) |
|--|-------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Fluconazol VO | 0 | 2,2 | 12,5 | 0 |
| Fluconazol IV, 200 mg/día | 8,2 | 6,5 | 22,9 | 3,1 |
| Fluconazol IV, 400 mg/día | 3,5 | 31,5 | 41,7 | 0 |
| Fluconazol IV, 600 mg/día | 9,4 | 8,7 | 2,1 | 4,6 |
| Fluconazol IV, > 600 mg/día | 9,4 | 8,7 | 0 | 0 |
| Anfotericina B desoxicolato, 0,25-1 mg/kg/día | 4,7 | 7,6 | 9,5 | 3,1 |
| Anfotericina B complejo lipídico, 3 mg/kg/día | 14,1 | 6,5 | 2,1 | 13,8 |
| Anfotericina B complejo lipídico, 5 mg/kg/día | 20,0 | 10,9 | 2,1 | 21,5 |
| Anfotericina B liposomal, 1 mg/kg/día | 5,9 | 3,3 | 0 | 6,2 |
| Anfotericina B liposomal, 3 mg/kg/día | 23,5 | 13,0 | 6,3 | 38,5 |
| Otra opción | 1,2 | 1,1 | 4,2 | 9,2 |

IV: vía intravenosa; VO: vía oral.

en pacientes quirúrgicos con peritonitis por *Candida* en cultivo puro o mixto deben administrarse antifúngicos.

En el caso de candidiasis multifocal en un paciente que no responde al tratamiento de antibióticos de amplio espectro, el 21,5% de los médicos no iniciarían tratamiento antifúngico (ni precoz, ni tardío). Sin embargo, en los últimos años se ha identificado la candidiasis multifocal y la intensidad de la colonización por hongos como factores de riesgo individual para desarrollar una candidiasis invasiva⁸⁻¹⁰. Por ello, ante un paciente crítico, de larga estancia, con colonización multifocal por hongos que presente un cuadro de infección grave, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una infección profunda o invasiva por hongos. Esto es particularmente importante cuando el tratamiento empírico inicial, con antibióticos de amplio espectro, no consigue mejorar la evolución clínica del paciente y persisten o han empeorado los signos clínicos iniciales. La persistencia de fiebre que no responde al tratamiento, la progresión hacia una disfunción multiorgánica, la presencia de signos de mala perfusión con hipotensión, las arritmias inexplicables, la intolerancia de la dieta enteral o parenteral, son signos indirectos de invasión vascular de patógenos que obligan a realizar exploraciones microbiológicas para descartar la presencia de una candidemia, en especial en aquellos pacientes con colonizaciones múltiples por hongos. En estos pacientes debe valorarse la ampliación de la cobertura terapéutica con antifúngicos, aunque no existen estudios aleatorizados que demuestren las ventajas de esta estrategia.

Existe una importante controversia sobre el tratamiento de candidurias. Probablemente por ello hasta el 22,2% de los médicos intensivistas no iniciarían tratamiento ante esta situación clínica. Se acepta de forma general que el aislamiento de *Candida spp.* en orina de un paciente sondado, sin antecedentes de riesgo (diabetes, alteraciones genitourinarias o trasplante renal) que está asintomático y sin piuria, no debe ser tratado con antifúngicos. Sin embargo, el aislamiento de *Candida spp.* en orina puede en ocasiones ser una manifestación primaria de una candidiasis diseminada, en especial cuando se asocia con signos clínicos o analíticos de infección y, según algunos autores, su tratamiento precoz podría prevenir la infección

diseminada¹¹. Pero, cuando el único dato es una candiduria es muy difícil diferenciar la candidiasis diseminada de la candidiasis localizada. La presencia de seudohifas de *Candida spp.* se ha utilizado como criterio de infección de vías urinarias altas. En pacientes críticos, que presentan un alto riesgo de candidiasis invasiva (antibióticos de amplio espectro, larga estancia, cirugía previa, sonda uretral), la candiduria asociada con respuesta inflamatoria local (piuria) y sistémica (fiebre) puede ser un factor predictivo de candidiasis invasiva y, por ello, se propone su tratamiento con antifúngicos.

La actitud frente a la candidemia ha sido homogénea, iniciando tratamiento precoz el 100% de los médicos encuestados. No existe ninguna duda que la presencia de hongos en sangre, aunque sea en un único hemocultivo, en un paciente con factores de riesgo de candidiasis invasiva, debe ser tratada de forma precoz dada la elevada mortalidad de este proceso si no recibe tratamiento específico^{7,12}.

Los antifúngicos elegidos de forma precoz, así como las dosis que se proponen para cada situación clínica, varían de manera considerable entre los encuestados. En las situaciones mejor definidas, como la candidemia, ha predominado la prescripción de anfotericina liposomal (41% de las indicaciones) a pesar de que existen estudios bien diseñados¹³⁻¹⁷ que demuestran la equivalencia entre fluconazol y anfotericina B desoxicolato para el tratamiento de candidiasis invasivas. En el resto de situaciones clínicas ha predominado, cuando se iniciaba un tratamiento precoz, fluconazol, la mayoría de las veces en dosis de 400 mg/día. Llama la atención el escaso número de indicaciones de fluconazol a dosis de 600-800 mg, en estas situaciones clínicas bien definidas, a pesar de que existen en los últimos años recomendaciones de expertos que aconsejan dosis elevadas cuando se desconoce la especie de *Candida* (y por tanto su antifungograma)¹⁸⁻²⁰.

Para el tratamiento de rescate o de segunda elección y los tratamientos tardíos (mayores pruebas de infección y/o identificación de la especie del hongo) se prescribe predominantemente, en las candidemias y peritonitis recidivantes, formulaciones lipídicas y/o liposomales de anfotericina B, mientras que se mantiene la intención de

tratamiento con fluconazol en las candidurias y el las candidiasis multifocales.

En conclusión, en este estudio se ha demostrado el impacto de las guías de actuación, basadas en conferencias de consenso, en los médicos que atienden pacientes críticos en las UCI españolas, así como la diversidad en las dosificaciones que se proponen en cada situación clínica. Es necesario continuar la formación y la investigación en este campo en donde aún es posible mejorar nuestra práctica clínica.

Agradecimientos

A la Dra. Marta Pulido por su ayuda editorial y a Pfizer Área Antiinfecciosos por su colaboración en el estudio.

Bibliografía

1. Álvarez Lerma F, Cerdá E, Jordá R, Palomar M, Bermejo B, ICU (EPIFUCI) Fungal Infection Study Group. Fungal isolates in critically ill patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med* 2000;26 (Suppl 1):S234.
2. Jordá R, EPCAN Group Project. An epidemiological study of fungal infections in ICU. A spanish multicenter study. *Intensive Care Med* 1999; 25 (Supl. 1):171 (Abstract 666).
3. Edwards JE (Conference chairman). International Conference for the Development of a Consensus on the management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:43-59.
4. Conferencia de Consenso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Infecciones por *Candida* spp. en pacientes críticos. *Med Intensiva* 1999;23:3-7.
5. Solomkin JS, Simmons KW. *Candida* infection in surgical patients. *World J Surg* 1980;4:381-94.
6. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum insurgical patients. *Lancet* 1989; 2:1437-40.
7. Nolla Salas J, Sitges Serra A, León C, Martínez J, León MA, Ibáñez P, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med* 1997;23:23-30.
8. Nolla J, León C, Jordá R, León MA, Pontes MJ and the EPCAN Project Group. Risk factors for invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill-patients. In Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto (Canada). American Society for Microbiology, 2000.
9. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-8.
10. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital acquired candidemia. A matched case-control. *Arch Intern Med* 1989; 149:2349-53.
11. Nassoura Z, Ivatury RR, Simon RJ, Jabbour N, Stahl WM. Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole therapy. *J Trauma* 1993;35:290-4.
12. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.
13. Kujath P, Lerch K, Kochendorfer P, Boos C. Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B/flucytosine in surgical patients with systemic mycoses. *Infection* 1993;21:377-82.
14. 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;331:1325-31.
15. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, Dauber A, Russwurm W, Buchinger W, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin 5-flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infection* 1996;24:426-32.
16. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, et al. Management of invasive candidal infections: Results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:964-72.
17. Philips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Samill F, Fong I. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:337-45.
18. Nguyen NH, Peacock JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snydman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Inter Med* 1995;155: 2429-35.
19. Duswald KH, Penk A, Pittrow L. High-dose therapy with fluconazole > or = 800 mg day-1. *Mycoses* 1997;40:267-77.
20. Neely MN, Ghannoum MA. The exciting future of antifungal therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:897-914.