



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Evolución del consumo de antifúngicos en pacientes críticos. Estudio multicéntrico observacional, 2006-2010

Pedro M. Olaechea-Astigarraga^{a,*}, Francisco Álvarez-Lerma^b, Mercedes Palomar-Martínez^c, Josu Insausti-Ordeñana^d, M. Jesús López-Pueyo^e, Iratxe Seijas-Betolaza^f, Juan José Otal-Entraigas^g, Ricardo Gimeno-Costa^h, María Pilar Gracia-Arnillas^b y Grupo ENVIN-HELICS[◊]

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Navarra, Pamplona, España

^e Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Yagüe, Burgos, España

^f Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^g Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

^h Servicio de Medicina Intensiva, Hospital La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de diciembre de 2011

Aceptado el 6 de febrero de 2012

On-line el 29 de marzo de 2012

Palabras clave:

Antifúngicos

Pacientes críticos

Unidad de cuidados intensivos

RESUMEN

Introducción: Hay poca información sobre el consumo de antifúngicos (AF) en pacientes críticos y las variaciones temporales desde la introducción de nuevos AF. Este consumo puede tener influencia en la aparición de resistencias.

Métodos: Estudio observacional prospectivo del consumo de AF sistémicos en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) españolas del registro ENVIN-HELICS durante los años 2006 a 2010. Se compara la utilización anual, el consumo según prescripciones y para infecciones intra-UCI, el calculado por tamaño de hospital y por 1.000 días de estancia.

Resultados: De 8.240 prescripciones de AF registradas, los AF más frecuentemente empleados fueron el fluconazol y la caspofungina (55 y 19,5%, respectivamente). Existió un incremento del consumo hasta el año 2008 y una estabilización posterior. Anualmente, se comprobó la disminución del uso de fluconazol y el crecimiento del consumo de equinocandinas. Predominó la utilización de fluconazol en hospitales de tamaño mediano con respecto a hospitales grandes (60,4% versus 53,3%; $p=0,036$), y lo contrario con respecto a la utilización de caspofungina (15,8% versus 21,8%; $p<0,001$). El fluconazol se empleó más precozmente (mediana desde el ingreso en UCI: 12 días) y durante un tiempo similar a otros AF (mediana: 8 días). El total de días de tratamiento fue de 39,51 días por 1.000 estancias, con predominio de fluconazol (21,48 días por 1.000 estancias).

Conclusiones: El fluconazol es el AF más utilizado en pacientes críticos en cualquiera de las indicaciones, aunque se constata un progresivo descenso en su consumo y un incremento proporcional del empleo de equinocandinas.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Trends in systemic antifungal use in critically ill patients. Multicenter observational study, 2006-2010

ABSTRACT

Keywords:

Antifungal agents

Critically ill patients

Intensive care unit

Introduction: There are limited data about the use of antifungal agents (AF) in critically ill patients and treatment trends since the inclusion of the new generation AF. The use of these agents may have a significant influence on the development of new resistances.

Methods: Observational prospective study of the systemic use of AF in patients admitted to Spanish intensive care units (ICU) participating in the ENVIN-HELICS register, from 2006 to 2010. The annual

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedromaria.olaecheastigarrag@osakidetza.net (P.M. Olaechea-Astigarraga).

◊ La lista de responsables y hospitales de los miembros del Grupo ENVIN-HELICS se encuentra en los informes anuales con acceso en <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>

use, the indications that led to that use and, the intra-ICU infections, the AF employment related to the hospital size, and per 1000 patients/day, were compared.

Results: Of the 8240 prescriptions for AF, fluconazole and caspofungin were the most often employed (55% and 19.5%, respectively). An increase in use was observed to the year 2008, with subsequent stabilisation. A decrease in the use of fluconazole and an increase in echinocandins consumption was observed over time. As regards the intra-ICU infections, the AF were ordered empirically in 47.9% of the indications. Fluconazole was more frequently used in medium size hospitals than in the large ones (60.4% versus 53.3%; $P = .036$) and the opposite occurred in the case of caspofungin (15.8% versus 21.8%; $P < .001$). Fluconazole was more prematurely employed (median 12 days since ICU admission) and the duration of the therapy was similar to the other AF (median 8 days). The total therapy days were 39.51 per 1000 patient/day, with predominance in fluconazole use (21.48 per 1000 patients/day).

Conclusions: Fluconazole is the most used antifungal agent in critically ill patients in any of the indications, although a progressive decrease in its use is observed, with a proportional increase in the use of echinocandins.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Durante la pasada década ha existido un incremento de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes críticos, tanto en pacientes no neutropénicos como en pacientes neutropénicos que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). La introducción en los últimos años de nuevos antifúngicos (AF) ha modificado el panorama del empleo de estos fármacos. Existen numerosos trabajos sobre el consumo global de antibacterianos, pero hay poca información sobre el consumo de AF en pacientes hospitalizados, un aspecto prácticamente desconocido en nuestro país^{1,2}.

En la literatura hay publicaciones recientes sobre el consumo de AF en pacientes pediátricos hospitalizados³, en pacientes hospitalizados con infecciones fúngicas invasoras⁴⁻⁶ o dentro de estudios generales de consumo de antimicrobianos⁷⁻⁹, pero no hay muchos estudios específicos sobre el consumo de AF en pacientes críticos^{10,11}. Se ha puesto de manifiesto que el fluconazol es el AF más empleado (alrededor del 60% de las prescripciones) para el tratamiento de candidemia en el paciente crítico no neutropénico^{10,12}, pero no se ha descrito la evolución del empleo de otros AF. Por otro lado, se ha llamado la atención sobre la aparición de cepas resistentes al fluconazol y a las equinocandinas relacionadas con la exposición reciente a estos AF, lo que obliga a centrar la atención sobre el consumo real de estos fármacos^{11,13}.

El objetivo del presente estudio es describir la utilización de AF sistémicos en pacientes críticos ingresados en las UCI españolas que participan en el estudio ENVIN-HELICS, conocer la evolución del consumo durante un periodo de 5 años (de 2006 a 2010), especialmente para el tratamiento de infecciones nosocomiales intra-UCI, y describir los factores relacionados con el empleo de uno u otro AF.

Método

Se realiza un estudio observacional prospectivo en el que participan todos los pacientes ingresados en UCI españolas que participan en el registro ENVIN-HELICS durante los años 2006 a 2010. Se puede acceder a la metodología del registro y a los nombres de los hospitales participantes, así como a los responsables en cada hospital, en la web <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. Se trata de un registro on-line voluntario cuyo objetivo principal es la vigilancia de las infecciones nosocomiales en pacientes críticos. Además, se recogen datos sobre el consumo de antimicrobianos, tanto en profilaxis como para el tratamiento de infecciones comunitarias, aparecidas en las plantas de hospitalización (extra-UCI) o durante el ingreso en UCI (intra-UCI). Se valoraron como intra-UCI las infecciones o sospecha de infecciones aparecidas después de 48 h del ingreso en la UCI. Se utiliza la base del ENVIN-HELICS completo, que se realiza durante 3 meses al año (abril a junio) y en el que participan

un número creciente de UCI: entre 105 (año 2006) y 147 (año 2010). Además, se añaden los datos de los hospitales que recogen de manera continua, durante todo el año, los mismos datos y que oscilan entre 11 y 49 unidades, según el año. En total, han aportado casos para esta serie 175 unidades pertenecientes a 103 hospitales.

Se registraron datos demográficos, fecha de ingreso en la UCI, fecha de inicio del tratamiento AF, fecha final del mismo, indicación de su utilización, adecuación, cambio de AF, si lo hubiera, y motivo de dicho cambio. Se ha estudiado el consumo de los siguientes AF: anfotericina B deoxicólico, anfotericina B complejo lipídico, anfotericina B liposomal, fluconazol, voriconazol, caspofungina, anidulafungina, micafungina, y se han agrupado como otros AF cuando se ha empleado posaconazol, itraconazol u otros. No se recoge la dosis administrada de cada AF y el seguimiento se realiza solamente hasta el momento de alta de la UCI. Se ha considerado profilaxis cuando no había ninguna infección presente y se administra el AF para prevenir la infección, mientras que en todos los demás casos se ha considerado que se empleaba el AF para el tratamiento de una infección posteriormente confirmada, o no. Se clasifica como tratamiento empírico el administrado sin conocimiento del tipo y especie de hongo, mientras que se define como tratamiento específico (o dirigido) el que se inicia cuando se conoce dicho microorganismo. Se estudiaron los motivos del cambio de AF en las situaciones en las que se había administrado el AF de forma empírica. Se definió reducción del espectro a los casos en los que se había administrado anfotericinas, equinocandinas o voriconazol y se cambió a fluconazol al comprobar que el hongo aislado era sensible a este último AF. Los criterios de toxicidad o mala evolución clínica que propiciaron el cambio de AF fueron a criterio de los médicos encargados del paciente.

Para uniformizar el tipo de paciente se ha estudiado el consumo de los AF según el tamaño del hospital, que de algún modo refleja la complejidad de los pacientes tratados. Así se han considerado hospitales grandes (más de 500 camas), hospitales medianos (entre 200 y 500 camas) y hospitales pequeños (menos de 200 camas). Para contabilizar el consumo de AF se ha considerado que al menos se ha administrado medicación durante un día. Siguiendo otras metodologías, sin contar con la dosis diaria definida (DDD), se asume que un día de tratamiento significa que el paciente ha recibido un AF, independientemente del número de AF y de la vía de administración^{14,15}.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como porcentaje; las variables continuas referidas al tiempo de administración del AF, como mediana y rango intercuartílico (RI) así como media y intervalo de confianza. A fin de uniformizar los consumos de los AF a la actividad asistencial se expresan los días de tratamiento normalizado

Tabla 1

Distribución por años de las prescripciones globales de antifúngicos (AF). Porcentajes de pacientes con AF con respecto al total de pacientes ingresados y con respecto al total de pacientes con algún tratamiento antimicrobiano

Año	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Total pacientes ingresados	14.047	17.661	21.502	25.251	28.699	107.160
Total estancias en UCI	110.053	139.937	165.485	196.861	202.137	814.509
Total pacientes con antimicrobianos	7.778	9.672	12.541	14.320	15.631	59.942
<i>Total prescripciones AF</i>	890	1.303	1.724	2.149	2.174	8.240
Total de pacientes con AF	747	1.058	1.391	1.724	1.825	6.745
Porcentaje de pacientes con AF en total de pacientes	5,31	5,99	6,47	6,83	6,36	6,29
Porcentaje de pacientes con AF en pacientes con antimicrobianos	9,60	10,94	11,09	12,04	11,67	11,25
<i>Prescripciones de AF, n (%)</i>						
Anfotericina B deoxicolato	6 (0,7)	11 (0,8)	6 (0,3)	3 (0,1)	9 (0,4)	35 (0,4)
Anfotericina B complejo lipídico	22 (2,5)	44 (3,4)	42 (2,4)	31 (1,4)	56 (2,6)	195 (2,4)
Anfotericina B liposomal	45 (5,1)	75 (5,8)	78 (4,5)	86 (4,0)	119 (5,5)	403 (4,9)
Fluconazol	556 (62,5)	729 (55,9)	993 (57,6)	1.195 (55,6)	1.058 (48,7)	4.531 (55,0)
Voriconazol	104 (11,7)	160 (12,3)	206 (11,9)	211 (9,8)	220 (10,1)	901 (10,9)
Caspofungina	135 (15,2)	254 (19,5)	357 (20,7)	458 (21,3)	401 (18,5)	1.605 (19,5)
Anidulafungina				115 (5,4)	271 (12,5)	386 (4,7)
Micafungina				1 (0,1)	18 (0,8)	19 (0,2)
Otros AF	22 (2,5)	30 (2,3)	42 (2,4)	49 (2,0)	22 (1,0)	165 (2,0)

por 1.000 estancias en la UCI. La evolución anual expresa, para cada AF, el porcentaje del total de los AF administrados cada año. Se han comparado dos períodos de tiempo diferentes: los 3 primeros años (2006-2008) con respecto a los 2 últimos años (a raíz de la comercialización de la anidulafungina y la micafungina). Se comparan los porcentajes de utilización mediante el test de chi cuadrado. Para estudiar la tendencia del consumo por años se ha empleado el test de tendencias de Cochran-Armitage. La comparación de los días de tratamiento se realiza mediante un análisis de la varianza (ANOVA) con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, considerándose significativo para un nivel de $p < 0,005$.

Resultados

Durante los años estudiados se ha controlado un total de 107.160 pacientes, que suponen una estancia en la UCI acumulada de 814.509 días. Las características generales de dichos pacientes pueden ampliarse con los informes anuales del registro en <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. El 55,9% de dichos pacientes recibieron en algún momento durante su ingreso en la UCI algún antimicrobiano (**tabla 1**).

La edad media de los 6.745 pacientes a los que se prescribieron AF durante su ingreso en la UCI era de 60,21 años (IC 95%: 59,83-60,5), con predominio de varones (63,7%) y con APACHE II al ingreso medio de 20,52 (IC 95%: 20,32-20,73). La enfermedad de base fue predominantemente médica (57,6%) y quirúrgica (35,8%), con porcentajes inferiores de pacientes traumatológicos (4,7%) y coronarios (2%). El 10% de los pacientes eran neutropénicos, el 27,5% recibieron en algún momento inmunosupresores y el 7,4% presentaban algún tipo de inmunosupresión. El 34,8% de estos pacientes fueron intervenidos de urgencia durante su ingreso en la UCI. La

mayoría de los pacientes tenían dispositivos invasivos, como ventilación mecánica (80,5%), catéteres venosos centrales (97,4%) o sonda urinaria (96,7%). El 50% de los pacientes que recibieron AF tuvieron también nutrición parenteral. El 38,2% de estos pacientes fallecieron.

Se han contabilizado 8.240 prescripciones de empleo de AF, con variaciones anuales que se expresan en la misma tabla. El 6,29% de todos los pacientes fue tratado con AF, mientras que en el 11,25% de los pacientes que recibieron antimicrobianos, al menos uno de ellos era algún tratamiento AF. Ha existido un incremento en el empleo de AF entre los 2 períodos considerados, tanto en el porcentaje global de pacientes con AF (6,01% versus 6,57%; $p < 0,001$) como en el porcentaje de pacientes tratados con AF del total de los que reciben antimicrobianos (10,65% versus 11,8%; $p < 0,001$).

El porcentaje de utilización de fluconazol, con respecto al total de AF, ha ido decreciendo desde el 62,5% del año 2006 hasta el 48,7% de año 2010, observando paralelamente un incremento de la utilización de caspofungina y anidulafungina desde su comercialización en España. Para el fluconazol y la caspofungina existe una tendencia de variación significativa (estadístico $Z = -3,53$; $p = 0,004$) a expensas de la variación ocurrida entre los años 2006 y 2007, con disminución en el consumo de fluconazol (6,6%) y, por el contrario, un incremento del consumo de caspofungina (4,3%). El consumo de los otros AF se mantiene en porcentajes similares a lo largo de los años. El consumo de micafungina fue escaso en los años registrados, ya que en nuestro país se comercializó en el año 2009. Por períodos de tiempo, se observa una disminución estadísticamente significativa del empleo de fluconazol (58,1% versus 52,1%; $p = 0,003$), con un incremento del conjunto de las equinocandinas (19,0% versus 29,3%; $p < 0,001$) en el segundo periodo (2009-2010) con respecto al primero (2006-2008).

Tabla 2

Prescripciones de antifúngicos

Antifúngico, n (%)	Profilaxis	Infección comunitaria	Infección extra-UCI	Infección intra-UCI
Anfotericina B deoxicolato	5 (0,6)	6 (0,6)	12 (0,4)	11 (0,3)
Anfotericina B complejo lipídico	11 (1,3)	20 (2,0)	66 (2,5)	96 (2,6)
Anfotericina B liposomal	28 (3,4)	56 (5,8)	148 (5,6)	168 (4,6)
Fluconazol	577 (69,1)	515 (52,8)	1.333 (50,0)	2.025 (55,7)
Voriconazol	40 (4,8)	154 (15,8)	307 (11,5)	383 (10,5)
Caspofungina	41 (4,9)	180 (18,4)	637 (23,9)	722 (19,9)
Anidulafungina	28 (3,4)	37 (3,8)	141 (5,3)	177 (4,9)
Micafungina	3 (0,4)	0	2 (0,1)	14 (0,4)
Otros antifúngicos	101 (12,1)	8 (0,8)	19 (0,7)	37 (1,1)
Total (8.108)*	834 (100)	976 (100)	2.665 (100)	3.633 (100)

*En 134 (1,7%) ocasiones no se había reflejado el tipo de indicación.

Tabla 3

Motivo de inicio de consumo de antifúngicos para indicación de infecciones intra-UCI

Antifúngico, n (%)	Indicación del tratamiento intra-UCI	
	Tratamiento empírico	Tratamiento específico
Anfotericina B deoxicolato	2 (0,1)	9 (0,5)
Anfotericina B complejo lipídico	39 (2,3)	56 (3,1)
Anfotericina B liposomal	57 (3,3)	109 (5,9)
Fluconazol	993 (58,1)	1.002 (53,9)
Voriconazol	139 (8,1)	236 (12,7)
Caspofungina	357 (20,9)	345 (18,6)
Anidulafungina	99 (5,8)	76 (4,1)
Micafungina	10 (0,6)	4 (0,2)
Otros antifúngicos	14 (0,8)	18 (1,0)
Total (3.570) ^a	1.710 (100)	1.860 (100)

^a Dato desconocido en 63 casos (1,7%).

En la **tabla 2** se reflejan las indicaciones para cada uno de los AF empleados en los pacientes ingresados en la UCI. Globalmente, el 10,2% de las veces se empleó para profilaxis, el 12% para infecciones adquiridas en la comunidad, el 32,8% en infecciones hospitalarias fuera de la UCI y el 44,8% para el tratamiento de infecciones fúngicas aparecidas durante el ingreso en la UCI. Excluyendo las indicaciones de profilaxis, se inició tratamiento empírico en el 61,4% de las ocasiones, mientras que en el 33,9% de las veces se inició como tratamiento dirigido. El tratamiento empírico global (incluyendo infecciones comunitarias y extra-UCI) se inició más frecuentemente con fluconazol (55%), seguido de caspofungina (21,8%), voriconazol (10,3%), anidulafungina (5,1%) y anfotericina B liposomal (4,3%). En 2.660 (32,3%) prescripciones se inició o continuó el tratamiento al ingreso en UCI, bien por un tratamiento o profilaxis previos en planta o bien porque se consideró que por el motivo de ingreso debía iniciarse tratamiento AF.

Para el tratamiento de infecciones intra-UCI, se inició tratamiento empírico en el 47,9% de los casos (**tabla 3**), mientras que en el 52,1% de las prescripciones se realizan conociendo la existencia de un hongo como etiología de la infección. Hay una mayor proporción de utilización de fluconazol como tratamiento empírico que específico (58,1 y 53,9%) y caspofungina (20,9 y 18,5%), ambas sin diferencias significativas, y lo contrario para el empleo de anfotericina B liposomal (3,3 y 5,9%; $p < 0,001$) y voriconazol (8,1 y 12,7%; $p < 0,001$).

Por tamaño de hospital, en el conjunto de las prescripciones registradas, el 67,2, el 29,1 y el 3,6% de los AF se emplearon en hospitales grandes, medianos y pequeños, respectivamente, pero al centrarse en las 3.633 prescripciones para el tratamiento de infecciones intra-UCI los porcentajes fueron del 64,3, del 31,5 y del 4,1%, respectivamente, para hospitales grandes, medianos y pequeños,

como se refleja en la **tabla 4**, donde además se representan los consumos para cada uno de los AF según el tamaño del hospital. Comparando diferentes grupos, se comprueba que el fluconazol se emplea con mayor frecuencia en hospitales medianos que en grandes (60,4% versus 53,3%; $p = 0,036$), y lo contrario sucede con la caspofungina, que se emplea menos en hospitales medianos que en grandes (15,8% versus 21,8%; $p < 0,001$) y que la anfotericina liposomal, que se emplea proporcionalmente más en hospitales pequeños que en medianos (8,0% versus 3,5%; $p = 0,018$) (**tabla 4**).

Con respecto al momento del inicio del AF para el tratamiento de infecciones aparecidas dentro de la UCI (**tabla 5**), la mediana desde el ingreso en la UCI hasta el momento en que se inició el antimicrobiano fue de 13 días (RI: 8-21); el tratamiento con fluconazol, micafungina y otros AF fue más precoz, y el tratamiento con anfotericina B complejo lipídico y anidulafungina fue más tardío, con diferencias significativas para el nivel prefijado entre el inicio de tratamiento con fluconazol con respecto al de caspofungina ($p < 0,001$). En cuanto a la duración del tratamiento AF para este mismo grupo de población (**tabla 5**), la mediana fue de 8 días (RI: 4-13), siendo el más prolongado el tratamiento con anfotericina B liposomal (mediana: 9 días; RI: 6-14), anfotericina B complejo lipídico (mediana: 9; RI: 5-15) y micafungina (mediana: 10,5; RI: 2,75-19,25), aunque sin diferencias significativas con respecto al tiempo de utilización de fluconazol al aplicar el método de comparaciones múltiples. El consumo global de fluconazol fue muy superior al resto de AF (21,48 días de tratamiento por 1.000 estancias), seguido de caspofungina (7,83) y voriconazol (4,30). En conjunto, se emplearon AF para el tratamiento de infecciones en la UCI durante 39,51 días por 1.000 estancias (**tabla 5**).

En 1.710 ocasiones se inició tratamiento empírico para el tratamiento de infecciones intra-UCI. Se aisló algún hongo en 417 ocasiones (24,4%), el cultivo fue negativo en 685 ocasiones (40,1%), se aislaron solamente bacterias en 273 ocasiones (16%), no se habían extraído cultivos en el 2,3% (39 ocasiones), o este dato era desconocido en el 17,3% (296 casos).

Se especificó el motivo del cambio del AF empírico para el tratamiento de infecciones intra-UCI en 435 ocasiones. Los motivos principales fueron la mala evolución clínica (40,2%) y el aislamiento de microorganismos no cubiertos (24%). El 20,7% de los cambios se realizaron para reducción del espectro, el 3,5% por toxicidad, el 1,3% (5 casos) por aparición de resistencias durante el tratamiento (aunque no se especificaron dichas resistencias) y el 11,6% por otros motivos.

Discusión

El principal interés de nuestro estudio es describir el consumo de AF en los pacientes críticos ingresados en UCI españolas y

Tabla 4

Consumo de antifúngicos por tamaño de hospital para infecciones intra-UCI

Antifúngico, n (%)	Todos los tratamientos según tamaño de hospital		
	Grandes (>500 camas)	Medianos (200-500 camas)	Pequeños (<200 camas)
Anfotericina B deoxicolato	7 (0,3)	2 (0,2)	2 (1,3)
Anfotericina B complejo lipídico	53 (2,3)	40 (3,5)	3 (2,0)
Anfotericina B liposomal	114 (4,9)	42 (3,7) ^a	12 (8,0) ^a
Fluconazol	1.246 (53,3) ^b	692 (60,4) ^b	87 (58,0)
Voriconazol	250 (10,7)	120 (10,5)	13 (8,7)
Caspofungina	510 (21,8) ^c	181 (15,8) ^c	31 (20,7)
Anidulafungina	117 (5,0)	59 (5,1)	1 (0,7)
Micafungina	13 (0,6)	1 (0,1)	0 (0,0)
Otros antifúngicos	27 (1,2)	9 (0,7)	1 (0,7)
Total (3.633)	2.337 (100)	1.146 (100)	150 (100)

^a Diferencias en anfotericina B liposomal hospitales medianos-pequeños: $p = 0,018$.

^b Diferencias en fluconazol hospitales grandes-medianos: $p = 0,036$.

^c Diferencias en caspofungina hospitales grandes-medianos: $p < 0,001$.

Tabla 5

Inicio de tratamiento antifúngico con respecto a ingreso en UCI, duración de tratamiento y consumo por días para infecciones intra-UCI

Antifúngico	Días de inicio de tratamiento desde ingreso en UCI [media (IC 95%), mediana]	Días de duración de tratamiento ^a . [media (IC 95%) mediana]	Total días de tratamiento	Total días de tratamiento/1.000 estancias
Anfotericina B deoxicícolato (11)	17,9 (7,3-28,5), 11,5	5,7 (2,6-8,9), 3	63	0,08
Anfotericina B complejo lípido (91)	19,4 (16,1-22,6), 15	10,1 (8,8-11,5), 9	922	1,13
Anfotericina B liposomal (164)	17,3 (15,6-19,0), 15	10,6 (9,40-11,8), 9	1.737	2,13
Fluconazol (1.955)	15,1 (14,6-15,6), 12 ^b	8,9 (8,7-9,2), 8	17.495	21,48
Voriconazol (366)	17,5 (16,3-18,7), 15	9,5 (8,8-10,2), 8	3.486	4,30
Caspofungina (691)	17,9 (16,9-18,9), 14 ^b	9,2 (8,7-9,8), 7	6.379	7,83
Anidulafungina (164)	18,6 (15,8-21,4), 14	10,0 (8,7-11,3), 8,5	1.638	2,10
Micafungina (14)	13,8 (9,2-18,4), 11,5	10,6 (6,2-15,1), 10,5	149	0,38
Otros antifúngicos (35)	14,6 (11,4-17,7), 12	9,0 (6,8-11,2), 8	315	0,18
Total (3.491)	16,3 (15,8-16,7), 13	9,2 (9,0-9,5), 8	32.184	39,51

^a Solamente se ha tenido en cuenta cuando el antifúngico se ha administrado más de 1 día.^b Diferencias de fluconazol con caspofungina ($p < 0,001$).

observar las modificaciones en un periodo de 5 años. Alrededor del 12% de los pacientes tratados con antimicrobianos reciben algún AF. El fluconazol es el AF más empleado (55%) para el tratamiento de pacientes críticos, aunque con una disminución en su empleo en beneficio de un incremento de las equinocandinas en los últimos años, cuyo crecimiento ha sido constante desde la comercialización de algunos de ellas, que incluso han duplicado el porcentaje de utilización en un solo año, como es el caso de la anidulafungina. También es el AF más empleado para el tratamiento de infecciones intra-UCI (55,7%), tanto en tratamiento empírico como específico. Según el tamaño de hospital, el fluconazol se emplea comparativamente con más frecuencia en hospitales medianos que en grandes (60,4% versus 53,3%), mientras que la caspofungina se emplea con más frecuencia relativa en hospitales grandes (21,8%) que en medianos (15,8%). Por días de utilización, fluconazol también constituye el 54,4% del total de días de utilización de un AF para el tratamiento de infecciones intra-UCI.

Los AF se iniciaron de forma empírica para el tratamiento de infecciones intra-UCI en el 47,9% de las ocasiones, lo que contrasta con datos globales de todos los antimicrobianos en el registro ENVIN-HELICS, en el que se constata un inicio de tratamiento empírico en casi el 75-80% de las ocasiones¹⁶. Este dato sugiere que en la utilización de AF se espera más a tener el dato microbiológico que en las infecciones bacterianas. Llama la atención el hecho de que la anfotericina B liposomal y el voriconazol se empleen con más frecuencia en tratamientos dirigidos que en empíricos.

El fluconazol es el AF más consumido, pero el porcentaje de utilización con respecto al total de AF disminuye cada año, con un incremento del consumo de equinocandinas. Este hecho hace que los datos presentados en esta serie no sean comparables a los pocos estudios realizados con anterioridad en pacientes críticos. En un estudio de prevalencia realizado el año 1999 en 64 UCI españolas se llegó a utilizar fluconazol en el 60% de las prescripciones¹. Un estudio piloto español² con 60 prescripciones, realizado en el año 2005, describe la utilización de fluconazol en el 65% de las prescripciones en pacientes no críticos. También se ha descrito un descenso del uso de fluconazol acompañado de un incremento de la utilización de caspofungina¹⁷ como consecuencia de las modificaciones en la etiología de la candidemia.

Meyer et al.¹⁰ han descrito el empleo de AF en pacientes críticos durante los años 2004 y 2005. Estos autores relacionan el mayor consumo de AF con las UCI en las que están ingresados pacientes trasplantados. En nuestro caso hemos buscado esta relación según el tamaño del hospital, ya que representa de algún modo la complejidad de la actividad asistencial de cada UCI, asumiendo que esta complejidad es superior en los hospitales más grandes. Comparativamente se emplea más fluconazol en hospitales medianos que en grandes, mientras que en hospitales grandes

se emplea relativamente más caspofungina. Sorprendentemente hemos encontrado un mayor consumo de anfotericina B liposomal en hospitales pequeños con respecto a los medianos (8,0% versus 3,7%), hecho que no debía tener que ver con la complejidad asistencial.

Las limitaciones de este estudio son varias. En primer lugar el carácter voluntario del registro que ha podido sesgar la selección de pacientes. Sin embargo, el elevado número de pacientes y unidades creemos que representa adecuadamente la situación de consumo de AF en nuestro país. En segundo lugar, no se dispone de la dosis diaria del AF, por lo que no puede calcularse la DDD, aunque se ha expresado como días de consumo por 1.000 estancias, parámetro que en el estudio de Polk et al.¹⁴ demuestra una adecuada correlación entre una forma y otra de medición. Por otro lado, los métodos de medición no están adecuadamente estandarizados¹⁸. En tercer lugar, los datos referidos a la adecuación del tratamiento deben ser tomados con cautela. Cuando se inicia tratamiento AF de forma empírica, solo en el 24% de las ocasiones se confirma el aislamiento de hongos. Existe un elevado porcentaje de cultivos negativos (40%) y de casos en los que o no se habían extraído cultivos o el dato es desconocido (19,6%). Puede significar que con frecuencia se inicia tratamiento ante la sospecha de infección fúngica y luego esta no es confirmada, pero se desconoce el momento en que se suspenden los AF administrados empíricamente cuando el cultivo es negativo. Este dato concuerda con lo referido anteriormente en la literatura de que solamente el 21% de los tratamientos fue para infecciones probadas¹. Tampoco puede conocerse con precisión el dato de la adecuación del tratamiento AF, desde el punto de vista microbiológico, ya que solamente se dispone de datos parciales de los antifungigramas realizados durante los últimos años de este análisis. Igualmente, los datos de causas de modificación del tratamiento deben ser tomados con precaución, ya que no se realizaron controles específicos al respecto y se han podido entremezclar modificaciones de tratamientos antibacterianos en las infecciones mixtas bacterianas y fúngicas, aunque se sugiere que la mala evolución clínica es la causa principal de modificaciones en el tratamiento instaurado previamente.

En resumen, se describe la utilización de AF en pacientes críticos. Se constató un incremento del consumo global de AF del año 2006 al 2008, con una estabilización en los 2 años posteriores. El fluconazol es el AF más empleado, tanto en tratamientos empíricos como específicos, pero se observa una disminución porcentual a lo largo de los años en su utilización, y un incremento proporcional del empleo de equinocandinas. Los resultados presentados deben servir para estar alerta ante la posible aparición de cepas resistentes a los AF más empleados, por lo que se sugiere favorecer la diversificación en el consumo de AF.

Financiación

El estudio ENVIN-HELICS (2006-2007) fue financiado parcialmente por Sanofi-Aventis. Los años 2008-2009 fue financiado parcialmente por la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad y Política Social e Igualdad. El año 2010 ha sido financiado parcialmente por Novartis Farmacéutica S.A. Para el presente estudio no se ha recibido ninguna subvención específica.

Conflictos de intereses

El Dr. P. Olaechea ha recibido honorarios por conferencias y reuniones de asesoramiento de Gilead y MSD. El Dr. Alvarez Lerma ha recibido honorarios por conferencias y reuniones de asesoramiento de Pfizer, Gilead, Astellas, Cephalon, Novartis y MSD. La Dra. M. Palomar ha recibido honorarios por conferencias y reuniones de asesoramiento de Astellas Europa y Pfizer. La Dra. López Pueyo ha recibido honorarios por conferencias de Pfizer y MSD. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Santiago Grau Cerrato, del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario del Mar de Barcelona, por su asesoría en la orientación del estudio.

Bibliografía

1. Alvarez-Lerma F, Palomar M, León C, Olaechea P, Cerdá E, Bermejo B, Grupo de estudio de Infección Fúngica del GTEI-SEMICYUC. Indicaciones del tratamiento antifúngico en pacientes ingresados en servicios de medicina intensiva. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2004;22:279-85.
2. Alonso S, Arribi A, Vergas J, Martín MC, Arce B, Terleira A, et al. Estudio piloto de utilización de antifúngicos sistémicos en el Hospital Clínico San Carlos. Propuesta de un método de estudio. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22:127-34.
3. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:1083-8.
4. Poikonen E, Lytykainen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infectious Diseases.* 2010;10:312-9.
5. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1695-703.
6. Pakyz AL, Gurgule HE, Oinonen MJ. Antifungal use in hospitalized adults in US academic health. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68:415-8.
7. Alfandari S, Bonenfant C, Depretere L, Beaucaire G. Use of 27 parenteral antimicrobial agents in north of France hospitals. *Med Mal Infect.* 2007;37:103-7.
8. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection.* 2006;34:303-9.
9. Pakyz AL, MacDougall C, Oinonen M, Polk RE. Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006. *Arch Intern Med.* 2008;168:2254-60.
10. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Ruden H, Heininger A. Antifungal use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:619-24.
11. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, Malfatto E, Molinari MP, Mussap M, et al. Incidence of candidemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:625-9.
12. Massanet P, Corne P, Conseil M, Perrigault PF, Lachaud L, Jaber S, et al. Antifungal treatments of candidemia in non-neutropenic patients: evaluation of practice in intensive care units. *Med Mal Infect.* 2010;40:644-9.
13. Lortholary O, Desnos-Ollivie M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;55:532-8.
14. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44:664-70.
15. Pakyz AL, Gurgule HE, Oinonen MJ. Antifungal use in hospitalized adults in US academic health centers. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68:415-8.
16. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Ojal JJ, Insausti J, Cerda E. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Med Intensiva.* 2007;31:6-17.
17. Presterl E, Daxböck F, Graninger W, Willinger B. Changing pattern of candidaemia 2001-2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:1072-6.
18. Kuster SP, Ruef C, Ledermann B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection.* 2008;36:549-59.