

Indicaciones del tratamiento antifúngico en pacientes ingresados en servicios de medicina intensiva*

Francisco Álvarez-Lerma^a, Mercedes Palomar^b, Cristóbal León^c, Pedro Olaechea^d, Enrique Cerdá^e, Begoña Bermejo^f y Grupo de estudio de Infección Fúngica del GTEL-SEMICYUC**

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona. ^bServicio de Medicina Intensiva. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ^cServicio de Medicina Intensiva. Hospital de Valme. Sevilla. ^dServicio de Medicina Intensiva. Hospital de Galdakao. Vizcaya. ^eServicio de Medicina Intensiva. Hospital de Getafe. Madrid. ^fServicio de Medicina Preventiva. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España.

INTRODUCCIÓN. El objetivo del estudio ha sido investigar las indicaciones de tratamiento antifúngico en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) españolas y describir las frecuencias de prescripción de cada uno de ellos.

MÉTODOS. Estudio multicéntrico de prevalencia en el que se han incluido los pacientes ingresados en 64 UCI los días 23 de marzo, 22 de junio y 16 de noviembre de 1999. En ellos se investigó la utilización de antifúngicos y los criterios de su indicación. Los pacientes se clasificaron como colonizados o infectados por hongos.

RESULTADOS. En 180 (11,5%) pacientes de los 1.562 incluidos se han prescrito 219 cursos de tratamiento antifúngico (prevalencia de utilización, 14/100 pacientes). El fluconazol ha sido el antifúngico más utilizado, tanto en pacientes con infección como en los colonizados por hongos. Los motivos más frecuentes por los que se han indicado han sido: presencia de candiduria (21,9%), sepsis grave que no responde al tratamiento con antibióticos (19,6%) y presencia de hongos en dos o más localizaciones no invasivas (16,9%). En 17 ocasiones (7,9%) fue por candidemia. El 21,1% de las indicaciones fue en infecciones probadas.

Se han relacionado de forma significativa con utilización de antifúngicos las siguientes variables: enfermedad de base, nivel de gravedad APACHE II, hepatopatía crónica, neoplasia sólida, inmunosupresión y trasplante de órganos. Entre los condicionantes terapéuticos se han seleccionado: utilización de corticoides, quimioterapia, ventilación mecánica, traqueostomía, sonda urinaria, cirugía urgente y/o programada y antibioticoterapia previa.

CONCLUSIONES. El 11,5% de los pacientes incluidos han recibido uno o más tratamientos con antifúngicos. Sólo

el 21,1% de los tratamientos se han indicado en infecciones probadas. El fluconazol es el antifúngico más utilizado.

Palabras clave: Antifúngicos. Fluconazol. Anfotericina B. Motivos de uso. Paciente crítico. UCI.

Indications for antifungal treatment in intensive care unit patients

INTRODUCTION. This study investigates the indications for antifungal treatment in patients admitted to intensive care units (ICUs) in Spain and determines the frequency at which each individual drug is prescribed.

METHODS. Observational, multicenter study including all patients admitted to 64 ICUs on 23 March, 22 June, and 16 November, 1999. The use of antifungal agents and the criteria for indicating antifungal therapy were assessed. Patients were classified as colonized or infected by fungi.

RESULTS. In 180 (11.5%) of the 1562 patients included in the study, 219 courses of treatment with antifungal agents were prescribed (antifungal therapy rate of 14 per 100 patients). Fluconazole was the antifungal agent most frequently used, both in infected and colonized patients. The most common reasons for prescribing antifungal therapy were as follows: candiduria (21.9%), severe sepsis with no response to antibiotic therapy (19.6%), and evidence of fungi in two or more non-invasive sites (16.9%). Candidemia was the reason for antifungal treatment in 17 (7.9%) cases. Proven fungal infections accounted for 21.1% of indications. Variables significantly associated with the use of antifungal agents included underlying disease, severity of illness according to the APACHE II score, chronic liver disease, solid tumor, immunosuppression, and organ transplantation. Significant extrinsic risk factors for antifungal therapy included treatment with corticoids, chemotherapy, mechanical ventilation, urgent and/or elective surgery, and previous use of antibiotics.

CONCLUSIONS. A total of 11.5% of patients included in the study were given one or more treatment courses with antifungal agents. Antifungal treatment was prescribed in

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 18-6-2003; aceptado el 10-10-2003.

*Este estudio se ha realizado en parte con la colaboración del laboratorio Pfizer, España. Los resultados del estudio han sido presentados parcialmente en el 13th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine, Roma, octubre 2000.

**Al final del artículo se ofrece la relación de hospitales participantes en el estudio EPIFUCI.

proved fungal infections in only 21.1% of cases. Fluconazole was the antifungal agent most frequently used.

Key words: Antifungal drugs. Fluconazole. Amphotericin B. **Use criteria.** Critically ill patient. ICU.

Introducción

Más de la mitad de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) reciben uno o más antimicrobianos durante su estancia en UCI¹. La mayoría de ellos son fármacos antibacterianos, aunque en los últimos años se ha observado un incremento en la prescripción de fármacos con actividad antifúngica. El estudio ENVIN-UCI, que registra desde 1994 el consumo de antimicrobianos en las UCI españolas ha detectado un incremento en las indicaciones de antifúngicos que se realizan de forma dirigida (después de la identificación del microorganismo responsable de la infección). En esta forma de indicación fluconazol ha duplicado sus indicaciones y ha alcanzado entre el cuarto y quinto lugar entre todos los antimicrobianos prescritos².

Los criterios para indicar antifúngicos han variado a lo largo de la última década. Tradicionalmente la utilización de antifúngicos se había restringido para aquellos pacientes con infecciones documentadas o con un alto riesgo de presentar infecciones por estos patógenos (síndrome febril persistente en pacientes neutropénicos)³⁻⁵. Los pacientes críticos ingresados en UCI no se habían considerado como un grupo de riesgo. Sin embargo, a lo largo de estos años, se han acumulado evidencias que demuestran importantes errores diagnósticos debidos a la infravaloración de los hallazgos microbiológicos en muestras no significativas^{6,7} y las consecuencias del retraso en el inicio del tratamiento, en pacientes colonizados por hongos, en los que finalmente se identifican candidiasis invasivas o candidemias⁸. Paralelamente se ha propuesto como estrategia preventiva de infecciones nosocomiales en pacientes críticos, la descontaminación selectiva del tubo digestivo con fármacos no absorbibles, que incluye la anfotericina B entre los fármacos que se administran⁹⁻¹¹.

Los criterios por los que pueden indicarse los fármacos antifúngicos son variados y, en ocasiones, no se relacionan con los hallazgos microbiológicos. Recientemente se han publicado recomendaciones para el tratamiento de las candidiasis invasivas¹¹⁻¹³ y se han realizado dos conferencias de consenso para optimizar el diagnóstico y el tratamiento de estas infecciones invasivas^{14,15}.

Por todo ello, se ha diseñado este estudio, con el objetivo de conocer las indicaciones de tratamiento antifúngico en pacientes críticos ingresados en UCI, así como la frecuencia de cada indicación.

Método

Diseño

Estudio multicéntrico de prevalencia en el que se han incluido los pacientes ingresados en las UCI de 64 hospitales participantes los días 23 de marzo, 22 de junio y 16 de noviembre de 1999. Los pacientes incluidos fueron analizados para determinar la presencia de hongos en

alguna muestra biológica y la utilización de uno o más fármacos antifúngicos durante la estancia en UCI previa al día del estudio. Se valoró sólo una muestra positiva a hongos por foco, en cada paciente, excepto en aquellos casos en los que se identificaron hongos diferentes en muestras sucesivas. Los estudios microbiológicos solicitados el día del estudio o en los días previos, fueron seguidos hasta su resolución.

Cuaderno de recogida de datos

Se elaboró un cuaderno de recogida de datos (CRD) en el que se incluyeron variables demográficas, antecedentes patológicos, enfermedades de base, tratamientos previos y posteriores al ingreso, motivos de prescripción de los antifúngicos y estudios microbiológicos realizados hasta el día del estudio. El nivel de gravedad se valoró con el sistema APACHE II al ingreso del paciente en UCI¹⁶. Las muestras obtenidas en cada paciente fueron analizadas en los servicios de microbiología de cada hospital. Los hongos aislados se estudiaron, siempre que fue posible, para conocer su género y especie.

Los enfermos se clasificaron de acuerdo con la enfermedad de base en coronarios, quirúrgicos, traumáticos y médicos. Los pacientes coronarios fueron aquellos cuyo motivo de ingreso fue un síndrome isquémico agudo como angina o infarto de miocardio. Los pacientes traumáticos incluían a los pacientes cuyo motivo de ingreso eran lesiones agudas producidas por un traumatismo. Se incluyeron como pacientes quirúrgicos aquellos cuyo motivo de ingreso fue el control postoperatorio de una intervención programada. Los pacientes médicos eran aquellos cuyo motivo de ingreso no era ninguno de los anteriores, incluyéndose aquellos pacientes que ingresaron después de una intervención quirúrgica no programada.

Definición de variables

Antecedentes patológicos: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se definió como tal cuando se disponía de una espirometría forzada con una reducción del volumen espiratorio máximo al primer segundo (FEV₁) y/o del cociente entre éste y la capacidad vital forzada (FEV₁/FVC); hepatopatía crónica, si se ha confirmado mediante biopsia o existen signos de hipertensión portal como varices esofágicas o ascitis; diabetes mellitus insulino dependiente, si el paciente precisa de insulina antes del ingreso en el hospital; neoplasia sólida, si se dispone de confirmación histológica; neoplasia hematológica, si está confirmada por diagnóstico de seguridad; inmunodeficiencia si cumple los criterios aceptados por el Center for Disease Control (CDC) o si presenta otras inmunodeficiencias, ya sean congénitas o adquiridas¹⁷; trasplante de órganos, si existe trasplante previo de pulmón, corazón, riñón, médula ósea u otros.

Se consideraron condicionantes terapéuticos: utilización de corticoides, si consume una dosis/día equivalente a 20 mg de prednisona durante al menos 2 semanas; quimioterapia, haber recibido tratamiento con citostáticos, en los 30 días previos al día del corte, ya sea como tratamiento de una neoplasia, de un trasplante o por una enfermedad autoinmune; radioterapia, haber recibido tratamiento con radioterapia, en los 30 días previos al día del corte; antibióticos previos, haber recibido antibióticos en los 10 días previos al día del corte; ventilación mecánica, haber utilizado ventilación mecánica durante el presente ingreso hospitalario, antes del día de corte; traqueostomía, presencia de traqueostomía el día del corte; sonda uretral, presencia de sonda uretral el día del corte; intervención quirúrgica programada, haber sido intervenido de forma programada durante en presente ingreso hospitalario; intervención quirúrgica urgente, haber sido intervenido de forma urgente durante en presente ingreso hospitalario.

Las infecciones nosocomiales se clasificaron de acuerdo con los criterios del CDC¹⁸ de la siguiente manera:

1. *Neumonía adquirida en UCI.* Diagnóstico de neumonía, a partir de las 72 h de ingreso en UCI, cuando no estaba presente o en período de incubación en el momento de ingreso. Se han subdividido en relacionadas con ventilación mecánica o no, cuando existía el antecedente de ventilación mecánica, previo a la neumonía.

2. *Neumonía nosocomial no adquirida en UCI.* Diagnóstico de neumonía, a partir de las 72 h de ingreso en el hospital, en un servicio diferente al de UCI, cuando no estaba presente o en período de incubación en el momento de ingreso. Las neumonías adquiridas en las primeras 72 h en UCI se consideraron como no adquiridas en UCI.

3. *Infección urinaria adquirida en UCI.* Diagnóstico de infección urinaria, a partir de las 72 h de ingresado en UCI.

4. *Bacteriemia primaria.* Hemocultivo positivo en ausencia de foco conocido origen de la bacteriemia.

5. *Bacteriemia relacionada con catéter.* Presencia de microorganismos en sangre que coincide con el identificado en la punta del catéter y en uno de los siguientes tres lugares: piel en el punto de inserción, conexión externa y líquidos administrados.

6. *Bacteriemias secundarias.* Presencia de microorganismos en sangre que coincide con los identificados en otro foco a distancia.

7. *Otras infecciones nosocomiales adquiridas o no en UCI.* Cualquier otra infección nosocomial identificada de acuerdo con las definiciones del CDC.

Los aislamientos de hongos se clasificaron como infección o colonización cuando así fue considerado por los médicos responsables de los pacientes. Se han incluido como infección tanto aquellas infecciones probadas como aquellas que se valoran como probables o posibles¹⁹. Se han considerado como infecciones probadas: las fungemias, las infecciones abdominales, la esofagitis por hongos y las infecciones criptocócicas. Se definió fungemia a la presencia de uno o más hongos en los hemocultivos. Infección abdominal al aislamiento o a la identificación en el examen histopatológico de hongos en muestras obtenidas en cavidad abdominal, por aspiración o biopsia, durante la intervención quirúrgica o por punción dirigida. Esofagitis al aislamiento o a la identificación en el examen histopatológico de hongos en una muestra obtenida por biopsia en esófago o visualización de placas de hongos mediante fibroesofagoscopia. La candiduria no se clasificó como infección probada y se definió como presencia de hongos en orina en concentración superior a 10^4 unidades formadores de colonias por mililitro (UFC/ml).

Se han incluido en el estudio todos los antifúngicos utilizados en los pacientes seleccionados, con independencia de la vía de administración. Los antifúngicos utilizados previos al día de corte se clasificaron como primer, segundo o tercer tratamiento atendiendo a la cronología de su administración.

Medidas de frecuencia

Se han utilizado las siguientes: tasa de infección fúngica, definida como el número de pacientes con infección fúngica por cada 100 pacientes controlados; tasa de uso de antifúngicos, definida como el número de antifúngicos utilizados por cada 100 pacientes controlados.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron con el porcentaje de distribución de cada una de las categorías. Las variables cuantitativas se describieron con la media y la desviación estándar (DE) cuando seguían una distribución normal; con la mediana, valor mínimo y máximo en caso contrario. El estudio de la asociación entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de la chi al cuadrado (χ^2). La comparación de medias de dos muestras independientes se ha realizado mediante la prueba de la t de Student o U de Mann-Whitney según las variables sigan o no una distribución normal. El valor de significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Se han incluido un total de 1.562 pacientes, 686 en el primer período, 567 en el segundo y 309 en el tercero, con una media de 24,4 enfermos/UCI (9-62). En 180 pacientes (11,5%) se administraron uno o más antifúngicos durante

el ingreso en UCI (prevalencia de uso de antifúngicos: 14/100 pacientes).

Las características de los pacientes en los que se han administrado antifúngicos se presenta de forma comparativa con la de aquellos que no los han recibido en la tabla 1. Las variables que se asocian significativamente a la utilización de antifúngicos son las siguientes: enfermedad de base (médica y quirúrgica), nivel de gravedad APACHE II, la hepatopatía crónica, la neoplasia sólida, la inmunosupresión y el trasplante. Entre los factores de riesgo extrínsecos se asocian la utilización de corticoides, la quimioterapia, la ventilación mecánica, la traqueostomía, la sonda urinaria, la cirugía, tanto urgente como programada y la antibioticoterapia previa.

Se han prescrito 219 cursos de antifúngicos diferentes, entre los que ha predominado fluconazol con 132 indicaciones (60,3%) seguido de anfotericina B liposomal, 19 indicaciones (8,7%), anfotericina B complejo lipídico, 18 indicaciones (8,2%) y anfotericina B desoxicolato, 18 indicaciones (8,2%). En otros 16 casos (7,3%) se ha administrado anfotericina B tópica, asociada con otros antibióticos, para la prevención de infecciones nosocomiales en pacientes con ventilación mecánica. Sólo en una ocasión se han administrado dos antifúngicos de forma simultánea (anfotericina B liposomal más 5-fluocitosina). Los antifúngicos empleados se incluyen en la tabla 2, dependiendo de su indicación en pacientes clasificados como colonizado, infectado por hongos o sin aislamiento de hongos. En 143 ocasiones (65,3%) se han administrado en pacientes con infecciones fúngicas, mientras que 34 antifúngicos (15,5%) se han utilizado en pacientes colonizados y otros 42 en pacientes (19,2%) en los que no se ha identificado ningún hongo. En la tabla 3 se incluyen los antifúngicos utilizados, diferenciándose según se hayan indicado en el primer, segundo o tercer tratamiento. Mientras que en el primer tratamiento predomina el fluconazol (116 casos, 64,4%), en los segundos tratamientos ha sido más frecuente la prescripción de anfotericina B, en sus tres formas de presentación (20 casos, 60,6%). En estos casos, en 18 ocasiones se había iniciado el primer tratamiento con fluconazol. En 6 casos se han realizado tres tratamientos de antifúngicos. En dos ocasiones se administraron tres cursos de fluconazol, mientras que en otras dos se inició fluconazol y se substituyó por anfotericina B desoxicolato y posteriormente por anfotericina B liposomal. Sólo en una ocasión el tratamiento inicial de anfotericina B liposomal se substituyó por fluconazol.

Los motivos más frecuentes por los que se han indicado los diferentes antifúngicos se incluyen en la tabla 4. Destacan la presencia de candiduria (21,9%), la sepsis grave que no responde al tratamiento con antibióticos (19,6%) y la presencia de hongos en dos o más localizaciones no invasivas (16,9%). En 17 ocasiones (7,8%) fue por candidemia. El 21,1% de las indicaciones se han relacionado con infecciones probadas. En la tabla 5 se incluyen los principales tratamientos utilizados para cada una de las principales indicaciones de antifúngicos. Destaca la mayor utilización de anfotericina B, en el tratamiento de candidemia, mientras que fluconazol se ha prescrito en las indicaciones en las que no existían datos de seguridad de la infección fúngica, con la excepción de la utilización de antifúngicos por sospecha de aspergilosis

TABLA 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio dependiendo de la utilización de antifúngicos

	Total	Antifúngicos		p
		Sí	No	
Pacientes	1.562	180	1.382	
Enfermedad de base (n.º [%])*				
Médica	747 (47,8)	101 (56,1)	646 (46,7)	
Quirúrgica	358 (22,9)	57 (31,7)	301 (21,8)	
Traumática	231 (14,8)	19 (10,6)	212 (15,3)	
Coronaria	205 (13,1)	1 (0,6)	204 (14,8)	< 0,001
Mortalidad global (n.º [%])	284 (18,2)	54 (30,0)	230 (16,6)	< 0,001
Estancia en UCI: mediana (mínima-máxima)	14 (1-424)	39 (1-365)	11 (1-424)	< 0,001
APACHE II medio (DE)	15,4 (7,8)	19,6 (7,02)	14,9 (7,67)	< 0,001
Distribución del APACHE II (n.º [%])				
0-5	111 (7,1)	1 (0,6)	110 (8,0)	
6-10	314 (20,1)	11 (6,1)	303 (21,9)	
11-15	304 (19,5)	35 (19,4)	269 (19,5)	
16-20	298 (19,1)	44 (24,4)	254 (18,4)	
21-25	202 (12,9)	37 (20,6)	165 (11,9)	
26-30	93 (6,0)	16 (8,9)	77 (5,6)	
> 30	54 (3,5)	13 (7,2)	41 (3,0)	< 0,001
Antecedentes patológicos				
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	221 (14,1)	29 (16,1)	192 (13,9)	0,43
Hepatopatía crónica	84 (5,4)	22 (12,2)	62 (4,5)	< 0,001
Diabetes mellitus insulino dependiente	240 (15,4)	32 (17,8)	208 (15,1)	0,35
Neoplasia sólida	109 (7,0)	24 (13,3)	85 (6,2)	< 0,001
Neoplasia hematológica	22 (1,4)	4 (2,2)	18 (1,3)	0,32
Inmunosupresión	24 (1,5)	10 (5,6)	14 (1,0)	< 0,001
Trasplante de órgano/médula	21 (1,3)	6 (3,3)	15 (1,1)	0,014
N.º de antecedentes patológicos				
Ninguno	964 (61,7)	86 (47,8)	878 (63,5)	
Uno	490 (31,4)	66 (36,7)	424 (30,7)	
Dos	96 (6,1)	25 (13,9)	71 (5,1)	
Tres o más	12 (0,8)	3 (1,7)	9 (0,7)	< 0,001
Condicionantes terapéuticos				
Corticoides	247 (15,8)	62 (34,4)	185 (13,4)	< 0,001
Quimioterapia	32 (2,0)	9 (5,0)	23 (1,7)	0,002
Radioterapia	7 (0,4)	1 (0,6)	6 (0,4)	0,82
Ventilación mecánica	972 (62,2)	157 (87,2)	815 (59,0)	< 0,001
Traqueostomía	312 (20,0)	87 (48,3)	225 (16,3)	< 0,001
Sonda urinaria	1.153 (73,8)	164 (91,1)	989 (71,6)	< 0,001
Cirugía programada	286 (18,3)	50 (27,8)	236 (17,1)	< 0,001
Cirugía urgente	297 (19,0)	71 (39,4)	226 (16,4)	< 0,001
N.º de factores extrínsecos				
Ninguno	279 (17,9)	3 (1,7)	276 (20,0)	
Uno	216 (13,8)	7 (3,9)	209 (15,1)	
Dos	415 (26,6)	27 (15,0)	388 (28,1)	
Tres o más	652 (41,7)	143 (79,4)	509 (36,8)	< 0,001
Pacientes con antibióticos previos	1.082 (69,3)	172 (95,6)	910 (65,8)	< 0,001
Cefalosporinas	559 (35,8)	73 (40,6)	486 (35,2)	
Aminoglucósidos	363 (23,2)	80 (44,4)	283 (20,5)	
Glucopéptidos	278 (17,8)	82 (45,6)	196 (14,2)	
Penicilinas	269 (17,2)	38 (21,1)	231 (16,7)	
Carbapenémicos	214 (13,7)	65 (36,1)	149 (10,8)	
Ureidopenicilinas	142 (9,1)	43 (23,9)	99 (7,2)	
Quinolonas	122 (7,8)	34 (18,9)	88 (6,4)	
Anaerobicidas	117 (7,5)	22 (12,2)	95 (6,9)	
Macrólidos	93 (6,0)	12 (6,7)	80 (5,8)	
Antifúngicos	68 (4,4)	61 (33,9)	7 (0,5)	
Tuberculostáticos	52 (3,3)	17 (9,4)	35 (2,5)	
Tetraciclinas	19 (1,2)	3 (1,7)	16 (1,2)	
Antivirales	18 (1,2)	3 (1,7)	15 (1,1)	

*Algunos pacientes carecían de información en esta variable.

TABLA 2. Antifúngicos utilizados en pacientes ingresados en UCI dependiendo de su clasificación en infección fúngica, colonización por hongos y ausencia de hongos

Antifúngicos	Infección	Colonización	No aislamiento	Total
	143 (65,3)	34 (15,5)	42 (19,2)	219
Fluconazol	90 (62,9)	22 (64,7)	20 (47,6)	132 (60,3)
Anfotericina liposomal	13 (9,1)	3 (8,8)	3 (7,1)	19 (8,7)
Anfotericina B desoxicolato	18 (12,6)	0 (0)	0 (0)	18 (8,2)
Anfotericina B complejo lipídico	15 (10,5)	1 (2,9)	2 (4,8)	18 (8,2)
Anfotericina B tópica	3 (2,1)	2 (5,9)	11 (26,2)	16 (7,3)
Nistatina	1 (0,7)	2 (5,9)	1 (2,4)	4 (1,8)
Itraconazol	0 (1,1)	2 (5,9)	0 (0)	2 (0,9)
Otro antifúngico	3 (2,1)	2 (5,9)	5 (11,9)	10 (4,6)

UCI: unidad de cuidados intensivos.

TABLA 3. Antifúngicos utilizados en pacientes ingresados en UCI en tratamientos consecutivos

Tratamientos antifúngicos	Primero (n = 180)	Segundo (n = 33)	Tercero (n = 6)	Total (n = 219)
Fluconazol	116 (64,4)	12 (36,4)	4 (66,7)	132 (60,3)
Anfotericina B liposomal	12 (6,7)	5 (15,2)	2 (33,3)	19 (8,7)
Anfotericina B desoxicolato	11 (6,1)	7 (21,2)	0 (0)	18 (8,2)
Anfotericina B complejo lipídico	10 (5,6)	6 (18,2)	0 (0)	16 (7,3)
Anfotericina B (tópica)	16 (8,9)	0 (0)	0 (0)	16 (7,3)
Nistatina	4 (2,2)	0 (0)	0 (0)	4 (1,8)
Itraconazol	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	2 (0,9)
Ketoconazol	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	2 (0,9)
Fluocitosina	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	2 (0,9)
Otro antifúngico*	5 (2,8)	1 (3,0)	0 (0)	6 (2,7)

*Se incluyen dentro del grupo de otros, 1 caso de griseofulvina y 5 casos de antifúngicos utilizados en ensayos clínicos, en el momento de realizar el estudio: voriconazol, 2 casos, y anfotericina B dispersión coloidal, 3 casos. UCI: unidad de cuidados intensivos.

utilización de antifúngicos por sospecha de aspergilosis pulmonar invasiva.

Discusión

En este estudio se ha demostrado la utilización de antifúngicos en el 11,5% de los pacientes ingresados en UCI. Estas tasas son superiores a las obtenidas en registros previos. Así, en el estudio EPIIC¹, realizado en 1992, en el que se analizan los tratamientos empleados en un día determinado, en 1.417 UCI europeas, se demostró la utilización de antifúngicos en el 6,6% de los pacientes, aunque los antifúngicos que se utilizaron en las UCI españolas sólo alcanzó al 3,6% de los pacientes. Ambos estudios seleccionaron los pacientes mediante sistemas de prevalencia, aunque en nuestro estudio se han incluido todos los tratamientos recibidos durante su estancia en UCI, algunos de los cuales ya se habían suspendido el día

TABLA 4. Motivos de utilización de los fármacos antifúngicos

Motivos de utilización	Número	Porcentaje
Infección probada		
Hongos en abscesos/intervención quirúrgica	21	9,6
Candidemia	17	7,8
Esofagitis por hongos	5	2,3
Infección por <i>Cryptococcus</i> spp.	3	1,4
Infección posible o probable		
Candiduria	48	21,9
Sepsis grave sin respuesta al tratamiento antibiótico	43	19,6
Hongos en dos o más localizaciones no invasivas	37	16,9
Sospecha de aspergilosis invasiva	12	5,5
Otros motivos	3	1,4
Profilaxis N-VM (DDS)	16	7,3
Desconocido	14	6,4

DDS: descontaminación digestiva selectiva.

TABLA 5. Antifúngicos utilizados en primera intención en pacientes críticos según el motivo de la indicación

	Fluconazol	Anfotericina	Otros	Total
Candiduria	31	10	0	41
Sepsis grave/no respuesta a los antibióticos	27	8	2	37
Hongos en dos focos no invasivos	25	4	4	33
Abscesos/exudado cirugía	11	2	0	13
Candidemia	3	7	0	10
Sospecha de aspergilosis invasiva	2	6	1	9

de la selección de los pacientes. El estudio ENVIN-UCI analiza desde 1994 los antimicrobianos que reciben los pacientes ingresados en UCI. En estos registros se ha observado un discreto incremento de antifúngicos, en especial de fluconazol, que ha doblado sus indicaciones en los últimos años, desde 1,21 indicaciones/100 prescripciones de antimicrobianos en 1996 hasta 2,38 en el año 2001. En este último año, los pacientes que recibieron antifúngicos sistémicos (por vía oral e intravenosa) han llegado al 4,6% del total incluidos en el período de vigilancia (datos no publicados). Las diferencias con las tasas de uso de antifúngicos identificadas en nuestro estudio se deben básicamente al sistema de selección de pacientes. En nuestro caso se han seleccionado los pacientes ingresados en UCI los días del corte (método de selección transversal) y ello incluye a los pacientes con más larga estancia, con mayor gravedad y más tratamientos previos con antibióticos, con lo cual se selecciona una población de mayor riesgo de desarrollar infecciones por hongos y en consecuencia mayor consumo de antifúngicos. Mientras, en el estudio ENVIN-UCI se han incluido todos los pacientes ingresados en un período de tiempo (método de selección y vigilancia longitudinal), lo que facilita la inclusión de aquellos con menor estancia,

menos graves y con menor riesgo de desarrollar infecciones por hongos.

La mayoría de las prescripciones de antifúngicos se realizan, como era de esperar, en pacientes en los que existe la evidencia o sospecha de infecciones producidas por hongos. Sin embargo, hasta el 35% de las indicaciones se han realizado en pacientes clasificados como colonizados o bien en pacientes en los que no constaba ningún aislamiento de hongos. Ello se debe, en parte, al registro de antifúngicos no absorbibles, administrados por vía digestiva, para la prevención de neumonías relacionadas con ventilación. Para esta indicación se utiliza anfotericina B desoxicolato asociada con otros antibióticos. Esta estrategia preventiva dispone de numerosas evidencias^{10,20} que demuestran su eficiencia en la prevención de infecciones en pacientes ingresados en UCI; sin embargo, su utilización es escasa, ya que sólo 16 pacientes (1%) del total de incluidos en nuestro estudio recibieron este tratamiento. Por otro lado, se han empleado antifúngicos en pacientes en los que no existía ningún aislamiento de hongos, o en los que este aislamiento se había realizado en muestras no significativas de infección (mucosas). Es probable que en ello influyan los nuevos conocimientos sobre el riesgo de infección fúngica en pacientes críticos ingresados en UCI. Los pacientes, con largas estancias en el hospital, fracasos múltiples de órganos o sistemas, tratamientos previos con antibióticos de amplio espectro, reintervenciones quirúrgicas y alteración de barreras defensivas naturales se deben considerar como pacientes gravemente inmunodeprimidos en los que patógenos endógenos, como los hongos, pueden ser el origen de verdaderas infecciones oportunistas²¹⁻²⁴. El retraso de su diagnóstico y tratamiento se relaciona con peor pronóstico^{6,7}. Por ello, se ha propuesto el tratamiento precoz con antifúngicos cuando en una situación de sepsis grave, no existe una respuesta adecuada al tratamiento antibiótico empírico e incluso, al tratamiento dirigido, aunque no existen evidencias que justifiquen esta decisión. Esta nueva valoración del paciente crítico ha sido reconocida en la Conferencia de Consenso organizada por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC)¹⁵ en la que se ha recomendado la indicación de tratamiento empírico con antifúngicos en los “cuadros clínicos infecciosos sin causa bacteriana aparente, con factores de riesgo de candidiasis invasiva, sin respuesta a un tratamiento antibiótico adecuado, si se demuestra la colonización por *Candida* spp. en dos o más muestras (aspirado traqueal u otra mucosa respiratoria, orina, catéteres vasculares, etc.)”.

El antifúngico más utilizado, en los pacientes clasificados como infectados o colonizados, ha sido el fluconazol. Este antifúngico dispone de un adecuado espectro de acción para la mayoría de los hongos aislados en las UCI, en los que predomina *Candida albicans*, es bien tolerado, se administra tanto por vía oral como parenteral, tiene un coste razonable y existen numerosos estudios en los que se demuestra su efectividad²⁵⁻²⁹. Las diferentes formulaciones de anfotericina B disponen de numerosas evidencias de su efectividad; sin embargo, la formulación convencional (anfotericina B desoxicolato) se ha asociado con una importante morbilidad (insuficiencia renal, reacciones durante la infusión)³⁰⁻³², mientras que las

formulaciones con lípidos son muy costosas. Estos factores justifican la tendencia general a utilizar fluconazol en primera intención en los tratamientos con antifúngicos.

Las diferentes formulaciones de anfotericina B se han utilizado de forma preferente en los segundos tratamientos y en las situaciones clínicas de infección probada. Esto se debe, en parte, a que se utiliza como tratamiento de rescate en aquellos casos de resistencia a los azoles (*C. krusei*, *C. glabrata*) o bien cuando la respuesta clínica inicial no es la adecuada. Por otro lado, existe una tendencia, entre los médicos intensivistas, a prescribir anfotericina B en sus diversas formulaciones, cuando existe una infección fúngica probada³³, a pesar de que algunos estudios, realizados en pacientes no inmunodeprimidos, con candidemias o candidiasis invasiva han demostrado que fluconazol puede ser tan eficaz como la anfotericina²⁵⁻²⁹.

La distribución de los antifúngicos descrita en nuestro estudio se ha visto recientemente alterada con la aparición de dos nuevos fármacos antifúngicos, voriconazol³⁴ y caspofungina³⁵. Estos dos nuevos fármacos son más activos que los actuales frente a especies de *Candida* resistentes a fluconazol y frente a *Aspergillus* spp. y ocuparán, en el futuro, un lugar predominante en los tratamientos empíricos y/o dirigidos de las infecciones fúngicas en pacientes críticos^{36,37}.

Los motivos por los que se han indicado los antifúngicos en los pacientes críticos demuestran el predominio de situaciones clínicas que pueden clasificarse de infección posibles o probables. Sólo se ha demostrado la existencia de infección fúngica de seguridad en el 21,1% de las indicaciones. Las tres situaciones clínicas más frecuentes que han contribuido al inicio de tratamiento con antifúngicos, candiduria, colonización múltiple y persistente y sepsis grave que no responde al tratamiento de antibióticos de amplio espectro, se han identificado en diferentes estudios como factores de riesgo de candidiasis invasiva o candidemia. Aunque no existen estudios diseñados para valorar el impacto del tratamiento precoz de pacientes con estas situaciones clínicas, es razonable pensar que el tratamiento debería instaurarse siempre que se trate de pacientes de riesgo para desarrollar esta complicación infecciosa. Sin embargo, no se debe olvidar que la utilidad de esta estrategia terapéutica se desconoce, mientras que la toxicidad y el coste, así como las potenciales interacciones de los antifúngicos son bien conocidas, por lo que se deberá monitorizar de manera cuidadosa sus ventajas e inconvenientes.

Finalmente, debemos concluir que en este estudio se ha identificado una elevada utilización de antifúngicos entre los pacientes ingresados en UCI. La mayoría de prescripciones de antifúngicos se han realizado en situaciones clínicas clasificadas como infecciones probables o posibles. El fluconazol es el antifúngico más empleado mientras que las diversas formulaciones de anfotericina B se indican preferentemente como tratamiento de rescate y para el tratamiento de infecciones probadas.

Grupo de Estudio de Infección Fúngica en UCI (EPIFUCI)

Hospital Universitario La Fe, Valencia; Hospital de Galdakao, Vizcaya; Hospital de Getafe, Madrid; Hospital de Motril, Granada; Hospital del Mar, Barcelona; Hospital Río Ortega, Valladolid; Hospital Insular, Las Palmas de Gran Canaria; Hospital Nuestra Señora del

Pino, Las Palmas de Gran Canaria; Hospital Carlos Haya, Málaga; Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; Hospital Puerta de Hierro, Madrid; Hospital Juan Canalejo, A Coruña; Hospital del Conxo, Santiago de Compostela (A Coruña); Hospital Clínic (UVIR), Barcelona; Hospital La Paz, Madrid; Hospital Cabueñes, Gijón (Asturias); Hospital General de Segovia; Hospital de Bellvitge, Barcelona; Hospital Ciudad de Jaén; Hospital Río Carrión, Palencia; Hospital Arnau de Vilanova, Lleida; Hospital de Txagorritxu, Vitoria; Hospital Camino de Santiago, Ponferrada (Lugo); Hospital Verge de la Cinta, Tortosa (Tarragona); Hospital Nuestra Señora de Aránzazu, San Sebastián; Hospital Germans Triás i Pujol, Badalona (Barcelona); Hospital Virgen del Camino, Pamplona; Hospital Central de Asturias, Covadonga (Oviedo); Hospital Universitario San Carlos, Madrid; Hospital de Navarra, Pamplona; Hospital de Son Dureta, Palma de Mallorca; Hospital General de Alicante; Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; Hospital Josep Trueta, Girona; Hospital de Cruces, Bilbao; Complejo Hospitalario de León; Hospital Provincial de Guipúzcoa; Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid); Hospital San Millán y San Pedro, Logroño; Hospital Clínic (AVI), Barcelona; Hospital Torrecárdenas, Almería; Hospital Dr. Peset, Valencia; Hospital General, Palma de Mallorca; Hospital Santiago Apóstol, Vitoria; Hospital Xeral de Galicia, Santiago de Compostela (A Coruña); Hospital Universitario de Canarias; Hospital Xeral de Vigo (Ponferrada); Hospital de Barcelona; Hospital Sant Joan, Reus (Tarragona); Hospital Joan XXIII, Tarragona; Hospital del Poniente, Almería; Hospital Ramón y Cajal, Madrid; Hospital General Marqués de Valdecilla, Santander; Hospital Clínic, Málaga; Hospital General, Móstoles (Madrid); Clínica Moncloa (Madrid); Hospital La Paz (Quemados), Madrid; Hospital Clínic Universitario, Granada.

Bibliografía

- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanion MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care unit in Europe. Results of the European study. *JAMA* 1995;274:639-44.
- Insausti J. Consumo de antibióticos en Medicina Intensiva. En: Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Informe de la evolución de la incidencia y características de las infecciones nosocomiales adquiridas en Servicios de Medicina Intensiva (1994-2001). Madrid: Jarpyo Editores, 2002; p. 129-48.
- Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. En: Mandell GL, Douglas GR, Bennett JE, editors. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 2000; p. 3102-11.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
- Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:293-315.
- Roosen J, Frans E, Wilmer A, Knockaert DC, Bobbaers H. Comparison of premortem clinical diagnoses in critically ill patients and subsequent autopsy findings. *Mayo Clin Proc* 2000;75:562-7.
- Ri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997;23:317-25.
- Nolla J, Sitges A, León C, Martínez L, 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.
- Stoutenbeek CP, Van Saene HKF, Miranda DR, Zandstra DF, Langrehr D. The effect of oropharyngeal decontamination using topical nonabsorbable antibiotics on the incidence of nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. *J Trauma* 1987;27:357-64.
- D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adults patients: a systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998;316:1275-85.
- Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, El-Ebiary M, Haber J, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infections in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998;24:206-16.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SD, Papas PG, Dismukes WG, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30: 662-78.
- Richardson MD, Kokki M. Therapeutic guidelines in systemic fungal infections. London: Current Medical Literature, 2001; p. 2-6.
- 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.
- 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.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
- Center for Diseases Control 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adult. *MMWR* 1992; 41 (RR-17):1-19
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Contr* 1988;16:128-40.
- Ascioglu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14
- Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients. A prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1029-37.
- 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.
- Nolla J, León C, Jordá R, León MA, Pontes MJ, EPCAN Project Group. Risk factors for invasive candidiasis in non-neutropenic critically-ill patients. 40th ICAAC. Toronto (Canadá), 2000.
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for *Candida* bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177-86.
- Álvarez Lerma F, Cerdà E, Jordá R, Palomar M, Bermejo B and ICU (EPIFUCI) Fungal Infection Study Group. Fungal isolates in critically ill patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med* 2000;26 (Suppl 1):234.
- Kujath P, Lerch K, Kochendörfer P, Boos C. Comparative study of the efficacy of Fluconazole versus Amphotericin B/Flucytosine in surgical patients with systemic mycoses. *Infection* 1993;21:376-82.
- 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.
- Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, Ohly A, Dauber A, Russwurm W, et al. A randomized study comparing Fluconazole with Amphotericin B/5-Flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infection* 1996;24:426-32.
- 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.
- Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smail F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of Fluconazole versus Amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:337-45.
- Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1402-7.
- Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:686-93.
- Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised, controlled trial. *BMJ* 2001;322:579-82.
- Álvarez-Lerma F, Nolla J, Palomar M, León MA. Intención de tratamiento de infecciones fúngicas en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:83-8.
- Hoffman HL, Rathbun RC. Review of safety and efficacy of voriconazole. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:409-29.
- Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001;61:1121-9.
- León C, León MA, Nolla J, Jordá R, Álvarez F, León D. Colonización/infección fúngica en UCI. Situación actual. En: Aspectos actuales de la infección fúngica. Papel de caspofungina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;(Supl 2):13-20.
- Álvarez Lerma F, León C, Palomar M. Infección fúngica en pacientes ingresados en UCI. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;(Supl 1):27-33.