

# Actualización sobre el tratamiento de las infecciones fúngicas graves

Servicio de Medicina Intensiva  
Hospital Son Llàtzer  
Palma de Mallorca

**Introducción.** En los últimos años hay un incremento exponencial en la incidencia de las infecciones fúngicas graves con una elevada morbimortalidad. En la actualidad se está intentando obtener pruebas diagnósticas más rápidas y fiables para el diagnóstico de certeza y poder identificar con criterios clínicos a los pacientes potencialmente candidatos para recibir precozmente un tratamiento antifúngico y así poder mejorar el pronóstico.

**Fuentes.** Para la realización de este artículo hemos realizado una revisión basada en la bibliografía indexada en los últimos 15 años. Hemos utilizado diferentes palabras clave: infección fúngica invasora (IFI), candidemia, candidiasis y aspergilosis invasora, hongos emergentes, profilaxis y tratamiento (empírico, dirigido y *preemptive treatment*) antifúngico.

**Desarrollo.** El planteamiento del tratamiento antifúngico también está presentando cambios significativos. Éstos van desde la aparición de nuevas moléculas hasta nuevas generaciones de otras ya conocidas y también cambios en el planteamiento más «tradicional» en su uso. Este artículo se estructura en las vertientes del uso de antifúngicos en pacientes críticos no neutropénicos desde su profilaxis y tratamiento empírico dirigido hasta nuevas estrategias (*preemptive treatment* o terapia anticipada o el uso combinado de antifúngicos). Además se busca conseguir puntuaciones sencillas para indicar su inicio precoz en pacientes con elevado riesgo de IFI.

**Conclusiones.** La combinación de rápida identificación de enfermos con riesgo (puntuaciones), métodos diagnósticos más rápidos y finalmente un tratamiento antifúngico más eficaz con el aporte de nuevos antifúngicos y/o estrate-

gias serán clave para intentar disminuir la elevada morbimortalidad en pacientes graves.

**Palabras clave:**  
Infección fúngica invasora. Candidemia. Aspergilosis invasora. Tratamiento antifúngico. Terapia anticipada.

*Rev Esp Quimioter* 2008;21(Núm. Ext. 1):14-25

## Up-date on the treatment of serious fungal infections

**Introduction.** In recent years, there has been an exponential increase in the incidence of severe fungal infections with elevated morbidity-mortality. An attempt is currently being made to obtain faster and more reliable diagnostic tests for a certainty diagnosis and to be able to use clinical criteria to identify patients who could be candidates to receive early antifungal treatment and thus be able to improve the prognosis.

**Sources.** For the purposes of this article, we reviewed the indexed literature for the last 15 years. We used different key words: invasive fungal infection (IFI), invasive aspergillosis, candidemia, and candidiasis, emerging fungi, prophylaxis and antifungal treatment (empiric, directed and pre-emptive treatment).

**Development.** The approach to antifungal treatment is also undergoing significant changes. These go from the appearance of new molecules, new generations of other already known ones and also changes in the more «traditional» approach in its use. This article is structured on the use slope of antifungal agents in non-neutropenic critical patients from their prophylaxis, empiric treatment, aimed towards new strategies (pre-emptive treatment or early therapy or combined use of antifungal agents). Furthermore, an attempt is being made to obtain simple scores to indicate their early onset in patients with high risk of IFI.

**Conclusions.** The combination of rapid identification of patients with risk (scores), faster diagnostic methods and fi-

Correspondencia:  
Márcio Borges Sá  
Servicio de Medicina Intensiva  
Hospital Son Llàtzer  
Ctra. de Manacor, km 4  
Palma de Mallorca  
Correo electrónico: mborges@hsl.es

nally more effective antifungal treatment with the providing of new antifungal agents and/or strategies will be essential to try to decrease the elevated morbidity-mortality in severe patients.

**Key words:**

Invasive fungal infections. Candidemia. Invasive aspergilosis. Antifungal therapy. Pre-emptive treatment.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son un grupo que genera verdaderos problemas en los pacientes críticos. La incidencia de las infecciones fúngicas comunitarias y nosocomiales ha aumentado mucho en los últimos años; la infección por *Candida* spp. la más frecuente globalmente (70-87%), pero las infecciones por *Aspergillus* spp. cada vez son más descritas como los «nuevos hongos emergentes»<sup>1,2</sup>. Las IFI nosocomiales más frecuentes son: bacteriemia e infecciones urinarias, respiratorias, de heridas quirúrgicas y de dispositivos tipo catéter venoso. Las diferentes especies de *Candida* spp., principalmente la *C. albicans*, están en diferentes amplias series entre la tercera y quinta causa de microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos y representa un 8-15% del total de todos los patógenos aislados<sup>1-4</sup>. La UCI representa un 25-50% del total de candidemias de un hospital. La incidencia de IFI por *Aspergillus* spp. ha aumentado de forma exponencial y hay series necróticas en las que ya ha superado en frecuencia a las IFI por *Candida*<sup>5</sup>.

En recientes series multicéntricas de sepsis en UCI las infecciones por *Candida* spp. u otros hongos eran responsables de casi un 14% de todas las infecciones microbiológicamente documentadas<sup>4-7</sup>. El National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) en EE.UU. ha objetivado un enorme crecimiento en la incidencia de las IFI nosocomiales en las décadas de 1980-1990; por ejemplo, ha aumentado hasta un 120% en los pacientes quirúrgicos en UCI<sup>6</sup>.

La UCI es el actual epicentro hospitalario de muchas de las IFI; por ejemplo, en las candidiasis invasoras (CI) la UCI presenta 10 veces mayor incidencia que plantas médicas o quirúrgicas<sup>1,4</sup>. Esto ocurre por muchas razones: en los últimos años ha aumentado su potencial absoluto de camas, hay un aumento de la supervivencia y de las estancias medias y además se han ampliado significativamente los criterios de ingreso en estas Unidades, con pacientes más añosos, con múltiples enfermedades de base, con intervenciones quirúrgicas más complejas y más inmunodeprimidos. Los factores de riesgo más importantes para las IFI son ampliamente prevalentes en la UCI y son descritos en la tabla 1 para infecciones por *Candida* spp. y en la tabla 2 para *Aspergillus* spp., respectivamente<sup>8,9</sup>.

La presencia de CI presenta una elevada mortalidad cruda, entre 35-60%, y atribuible, entre 22-38%. Otro aspecto muy importante se refiere a los elevados costes de los pa-

**Tabla 1**

**Factores de riesgo para infección fúngica invasora por *Candida* spp. en enfermos críticos recorridos de análisis univariable y multivariable**

Colonización previa por *Candida* spp.  
 Grado de severidad (APACHE II)  
 Edad avanzada  
 Diabetes mellitus  
 Antibioterapia previa (número; amplio espectro)  
 Catéter venoso central (presencia y tiempo)  
 Prolongada estancia previa hospitalaria o en UCI  
 Ventilación mecánica prolongada  
 Insuficiencia renal aguda  
 Hemodiálisis y hemofiltración  
 Nutrición parenteral (uso y tiempo)  
 Cirugía previa  
 Perforación gastrointestinal recurrente o persistente  
 Grandes quemados  
 En trasplante: retrasplante, reintervención, cirugía prolongada, fármacos antirrechazo, antibióticos y esteroides

Adaptado de Borges<sup>19</sup>.

cientes que desarrollan candidemia, pues se estima que un episodio correspondería a unos 40.000 \$<sup>1,10</sup>.

## TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO: PRINCIPIOS

En los últimos años los conceptos utilizados para el planteamiento del tratamiento antibiótico frente a las infecciones bacterianas han sido incorporados en la práctica clínica

**Tabla 2**

**Factores de riesgo para infección fúngica invasora por *Aspergillus* spp.**

Colonización previa por *Aspergillus* spp.  
 Uso previo de esteroides  
 Grandes quemados  
 Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)  
 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)  
 Alcohólicos  
 Uso de antibióticos, incluyendo antifúngicos tipo fluconazol  
 En trasplantes: retrasplante, reintervención, cirugía prolongada, fármacos antirrechazo, antibióticos, esteroides y coinfección por citomegalovirus (CMV)  
 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras enfermedades pulmonares crónicas con o sin tratamiento esteroideo previo (posible)

Adaptado de Borges<sup>19</sup>.

de la utilización de la terapia antifúngica<sup>11</sup>. Es clave el inicio precoz, y muchos estudios han evidenciado el impacto en la disminución de la mortalidad<sup>2,4,8,11</sup>. Hablando sobre la precocidad de instaurar el tratamiento antifúngico empírico (TAFE), Morrel et al. en un estudio retrospectivo de candidemias objetivaron que un retraso mayor de 12 h en iniciar el TAFE estaba relacionado con una mayor mortalidad hospitalaria<sup>12</sup>. Y en el estudio del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC), el TAFE precoz fue una variable asociada significativamente con mayor supervivencia y la retirada del catéter central<sup>13</sup>. La presencia de IFI es por sí misma un factor independiente para recibir un TAFE inadecuado en PCNN con sepsis grave, como describen Garnacho-Montero et al. en un reciente estudio prospectivo<sup>14</sup>.

## USO DE ANTIFÚNGICOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

El uso de antifúngicos no deber ser «generalizado» a los pacientes con sepsis grave o *shock* séptico o a enfermos con una colonización por *Candida* spp., por lo que necesitamos seleccionar correctamente a los enfermos para evitar su uso indiscriminado<sup>2,11,15</sup>, ya que ello sólo acarrearía complicaciones como toxicidad, interacciones farmacológicas, posibilidad de adquisición de resistencias y aumento de los costes. En la actualidad podemos definir el uso de antifúngicos en pacientes críticos según unos parámetros más «convencionales» (profilaxis, empírico y dirigido) o con un concepto más reciente, como la terapia anticipada/precoz o *preemptive treatment*<sup>2,11</sup>. Cada vez se está generando más información en estos pacientes críticos, particularmente en aquellos con riesgo o sospecha de peritonitis candidiásica (PC), candidemia y aspergilosis invasora (AI)<sup>1,2,11,15,16</sup>.

Sin embargo, para considerar el tipo de tratamiento necesitamos plantear un correcto y rápido diagnóstico (los cultivos siguen siendo tardíos y las pruebas serológicas no tienen la sensibilidad ni la especificidad deseadas a la hora de plantear un tratamiento antifúngico) con la idea de disminuir el tratamiento antibiótico empírico y aumentar la proporción de anticipado o dirigido<sup>2,11,15-18</sup>.

## PROFILAXIS

Se trata de una terapéutica preventiva; el paciente no tiene dicha infección fúngica, pero se trata de un grupo determinado de enfermos con elevado riesgo de adquirir una CI, como los pacientes con pancreatitis aguda grave o trasplantados de órgano sólido (TOS), como el hepático<sup>1,2,11,15,19</sup>.

Para que una estrategia profiláctica con antibióticos sea eficaz tenemos que identificar los principales factores de riesgo (preferentemente de forma estratificada) y las caracte-

terísticas de este grupo de alto riesgo de desarrollar dicha infección. La eterna relación riesgo/beneficio es de fundamental interés en este aspecto, ya que el uso de antifúngicos puede propiciar diferentes complicaciones, tales como incremento de complicaciones directas (toxicidad, interacciones farmacológicas e inducción/selección de cepas resistentes) o indirectas (costes y estancia). Por otro lado, si elegimos correctamente la población «diana» de la profilaxis antifúngica podemos disminuir la morbimortalidad y como los costes (al evitar la aparición de una infección potencialmente grave, con muchas complicaciones asociadas y muchas veces mortal)<sup>2,15,19,20</sup>.

Hay varios estudios y recomendaciones de profilaxis antifúngica en determinados grupos de pacientes: tumores hematológicos y trasplante de médula ósea, neutropénicos, con tratamiento quimioterápico o TOS, pero la mayoría de los pacientes ingresados en UCI no son neutropénicos y no están contemplados de manera específica en la gran mayoría de las series, pues son pacientes con patología médica muy variable, quirúrgica o traumatológica grave, por lo que la información sigue siendo restringida<sup>20</sup>.

Se trata de un concepto muy conocido y extendido en la práctica médica, particularmente en cirugía, pero la profilaxis frente a los hongos sigue siendo algo más discutida por su riesgo/beneficio y todavía no está plenamente aceptada en estos pacientes: cirugía abdominal, no neutropénicos, críticos y con diferentes factores de riesgo<sup>20-23</sup>. Varios estudios en UCI no han objetivado menor incidencia de IFI al utilizar profilaxis con fluconazol en diferentes tipos de pacientes no neutropénicos o sin TOS en UCI<sup>20-23</sup>.

En el interesante estudio de Eggimann et al.<sup>23</sup> se valora el uso del fluconazol como profilaxis de PC y CI frente a placebo en un grupo de pacientes quirúrgicos de elevado riesgo. En un estudio anterior del mismo grupo identificaron como grupos de riesgo para PC a enfermos con perforación gastrointestinal recurrente, dehiscencia de sutura, cirugía para pancreatitis aguda y esplenectomía<sup>3</sup>. Por ello seleccionaron a un grupo muy específico de pacientes: aquellos con perforación gastrointestinal recurrente o dehiscencia de sutura, y en el grupo con fluconazol la profilaxis se realizaba con 400 mg/día hasta la resolución del cuadro abdominal o si se diagnosticaba una infección candidiásica u ocurría un efecto adverso compatible con dicho antibiótico. Y lo mismo con un número pequeño de casos (23 frente a 20): los resultados son concluyentes, con disminución significativa de PC en los enfermos con profilaxis con fluconazol (35 frente al 4%;  $p > 0,02$ ) y también días libres de infecciones fúngicas ( $p < 0,04$ ). Pero no hubo diferencias en la aparición de colonización por *Candida* en los dos grupos (44 frente al 35%;  $p = 0,75$ ). La mayor limitación del estudio es que no se trata de un estudio multicéntrico, pero debería orientar a utilizar un antifúngico en éstos.

En una serie<sup>21</sup> con 260 pacientes posquirúrgicos que se consideraba anticipadamente que estarían más de 3 días in-

gresados en UCI eran incluidos en un estudio randomizado doble ciego utilizando fluconazol 400 mg/día por vía enteral para profilaxis antifúngica frente a placebo. Pelz et al. utilizaron unas estrictas condiciones para considerar casos probados de CI, siendo la incidencia en el grupo placebo del 15,3% y con fluconazol vía enteral del 8,5% con una diferencia estadísticamente significativa. En las 2 semanas de ingreso en UCI se objetivaba una probabilidad de infección de 0,13 en el grupo con fluconazol y de 0,4 en el de placebo ( $p < 0,01$ ). En un posterior estudio del mismo grupo con pacientes posquirúrgicos de similares características no encontraron mayor incidencia de aislamiento de *Candida no albicans*, pero no hubo diferencias en la mortalidad.

Otro ensayo prospectivo, randomizado, doble ciego con pacientes traumáticos y posquirúrgicos ingresados en UCI comparando fluconazol 400 mg/día con placebo fue realizado por Ables et al. Se incluyeron 119 pacientes, 60 con fluconazol y 59 con placebo. Se consideraba fracaso de la profilaxis si el paciente desarrollaba una CI, un síndrome compatible con CI que necesitara un tratamiento dirigido o un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) sin aislamiento de otras bacterias o la posibilidad de diagnósticos alternativos. La tasa global de fracaso fue del 22% para el grupo con fluconazol y del 24% para el de placebo y si se consideran los secundarios a candidiasis fue del 19 y 13%, respectivamente. No hubo diferencias en la incidencia de SRIS, estancia ni mortalidad entre los dos grupos. Una observación importante de este ensayo es que no hubo casos de candidemia y la mayoría de los casos fueron basados en cultivos positivos de esputo. Como la definición de casos era algo amplia e imprecisa y no más del 2% de CI fueron casos probados, puede ser difícil extrapolar las conclusiones de este estudio<sup>24</sup>.

## TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO

Se trata de iniciar tratamiento antifúngico en pacientes con signos y síntomas de sospecha de IFI, pero sin tener información microbiológica, histológica o serológica que confirme dicha CI. El uso del TAFE es una práctica habitual en la UCI, ya que el inicio precoz (y adecuado) de antibióticos es fundamental en el pronóstico de los pacientes con una infección grave<sup>2,11,25-27</sup>.

Uno de los principales grupos de enfermos no inmunodeprimidos que se plantea el TAFE en UCI es el de los secundarios a sospecha de infecciones intraabdominales graves y luego el de aquellos con candidemia. El TAFE en determinados tipos de pacientes críticos, como aquellos con peritonitis aguda, básicamente peritonitis secundaria y terciaria, es cada vez más frecuente en UCI, principalmente en pacientes no inmunodeprimidos con ciertos factores de riesgo; la lista es muy extensa, por ejemplo: mala evolución clínica bajo tratamiento antibiótico, nutrición parenteral prolongada, ventilación mecánica invasiva, reintervenciones quirúrgicas, estan-

cia prolongada en UCI o pancreatitis de mala evolución<sup>1,4,25-27</sup>. La Conferencia de Consenso del Manejo y Prevención de la Infección Grave por *Candida* publicada en 1997 ya describía las indicaciones del uso empírico/dirigido en el grupo de pacientes quirúrgicos: candiduria en un paciente de elevado riesgo con deterioro clínico, un único hemocultivo positivo y/o endoftalmítis, aislamiento de *Candida* en cualquier foco estéril o evidencia histológica de levaduras<sup>2,11</sup>.

Recientemente dos recomendaciones realizadas por el consenso de diferentes sociedades científicas para el TAFE de infecciones intraabdominales complicadas también valoran el uso de antifúngicos de forma empírica. La primera corresponde a la *Guidelines* del Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2003<sup>28</sup> en la que recomiendan tratamiento empírico en determinados pacientes con un grado B-2 de evidencia: con reciente tratamiento inmunosupresor (neoplasia, trasplante y enfermedad inflamatoria intestinal) o un postoperatorio complicado o con infección intraabdominal recurrente. Como vemos, no se caracteriza bien a estos pacientes quirúrgicos, pues hay varios subgrupos diferentes y no todos, en nuestra opinión, deberían ser tratados de forma empírica.

Más recientemente cinco sociedades científicas españolas han publicado las recomendaciones nacionales para el TAFE de las infecciones intraabdominales<sup>29</sup>. En éstas se recomienda el uso de antifúngicos: fluconazol si el paciente está estable u otro de mayor espectro si hay criterios de sepsis grave o shock séptico. Curiosamente en el grupo de pacientes con infección nosocomial en un paciente inmunodeprimido o que haya recibido tratamiento con antibióticos con mala evolución no se considera, *a priori*, el uso empírico de antifúngicos. Creemos que por la experiencia/evidencia actual tras una estratificación de los factores de riesgo existiría un subgrupo de pacientes que debería recibir TAFE con antifúngico.

Pero, sin duda, un gran problema a la hora de plantear el uso de el TAFE es el riesgo de generalizar su uso y los riesgos que esto implica. Gleason et al. monitorizaron el uso de fluconazol en dos UCI quirúrgicas entre 1990 y 1995<sup>30</sup>. Estos autores objetivaron un incremento en su uso de hasta 22 veces, lo que correspondía a un 2% del total de pacientes de estas UCI. La gran mayoría de enfermos nunca tuvieron cultivos positivos para hongos, tanto en el período previo como durante su estudio, pero sí se describió un incremento significativo tanto en el aislamiento como en infecciones secundarias a *Candida no albicans*, especialmente *Candida glabrata*. Otros estudios similares apoyan la idea de que el uso indiscriminado favorece el aumento de aislamientos (y posibles infecciones) de especies de *Candida no albicans*, como cepas fúngicas potencialmente resistentes, e incluso de hongos no filamentosos, como *Aspergillus* spp. u otros emergentes<sup>2,11,26</sup>. Por ello debemos tener estrictos criterios a la hora de plantear el uso de antifúngicos en el TAFE, pero también en profilaxis y terapia anticipada.

Otro grupo de pacientes no inmunodeprimidos que cada vez son más descritos son aquellos con factores de riesgo para una AI, como los enfermos con bronquitis crónica y/o uso prolongado de esteroides. En estos pacientes el momento de considerar plantear un TAFE frente a la AI sigue siendo muy controvertido<sup>31</sup>.

## TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO DIRIGIDO

Habitualmente este concepto es sencillo, ya que el paciente tiene signos y síntomas de una IFI documentada por microbiología (cultivos), histología o serología y se plantea el tratamiento dirigido frente a dicho hongo. Pero si analizamos más profundamente tampoco es tan fácil de manejar, pues debemos considerar ciertos aspectos, como el tipo de *Candida* (p. ej., *Candida krusei* tiene resistencia intrínseca al fluconazol) y su sensibilidad o fungigrama. Este último ha sido valorado en diferentes estudios y revisiones y su significación e impacto para muchos autores no es igual a un antibiograma convencional, lo que podría condicionar a la hora de pautar uno u otro antifúngico<sup>1-5,11,15,32-34</sup>.

Otro concepto muy importante relacionado con el tratamiento antifúngico dirigido (TAD) es el de desescalamiento terapéutico, cada vez más descrito en las infecciones bacterianas en las que tras un TAFE de amplio espectro se «racionaliza/dirige» a otro de menor espectro posible, pero dirigido a aquellos patógenos aislados responsables de la infección. Este concepto está siendo relacionado con las IFI, pero todavía faltan experiencias clínicas con estudios bien diseñados para valorar su impacto<sup>11,33-35</sup>. Pero por lógica con los actuales conocimientos del manejo de antibióticos en infecciones graves es recomendado por algunos expertos<sup>2,11,14,26</sup>.

En la actualidad hay gran variabilidad en la proporción de las diferencias especies de *Candida* en diferentes UCI. En la tabla 3 describimos la variabilidad de especies de *Candida* según país o región. Hay UCI con más del 50% de *Candida*

no *albicans* y, de éstas, hasta un 42% pueden ser resistentes al fluconazol<sup>1,15,33-38</sup>. Esto proporcionará la idea de empezar con un TAFE de amplio espectro, principalmente en UCI con elevada incidencia de *Candida no albicans* y posibilidad de tratamiento de otros hongos emergentes, y, al conocer el tipo y su sensibilidad, poder desescalar, por ejemplo, a fluconazol. Con ello disminuimos la posibilidad de emergencia de resistencias, costes y otras complicaciones secundarias a cada antifúngico (como fracaso renal con amfotericinas o fracaso hepático con voriconazol o caspofungina) y al mismo tiempo disminuimos la posibilidad de error terapéutico (si la *Candida* aislada fuera resistente), pues actualmente conociendo el impacto del tratamiento empírico adecuado desde el primer momento de la sospecha de una infección grave en un paciente séptico (como con PC) el riesgo de no pautar un antifúngico correcto puede ser responsable directo de una mayor mortalidad en estos enfermos críticos, siguiendo las actuales recomendaciones, por ejemplo, de la *Surviving Sepsis Campaign*<sup>11,38</sup>.

## TRATAMIENTO ANTICIPADO PRECOZ (PREEMPTIVE TREATMENT [ANT])

Sin duda este concepto trata de intentar optimizar el tratamiento antifúngico utilizando criterios clínicos, analíticos y/o radiológicos basados en estudios epidemiológicos previos sobre los factores de riesgo, todo ello para identificar marcadores y plantear el inicio precoz de un tratamiento antifúngico más «dirigido» y con ello procurar disminuir las complicaciones y la mortalidad relacionada con las IFI. Lógicamente lo ideal sería tener una prueba microbiológica simple de realizar, barata, con un rápido resultado y con una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de *Candida*, pero de momento no tenemos esta posibilidad. Por ello en la actualidad tenemos que buscar alternativas para intentar no retrasar el inicio del TAFE y del TAD en un subgrupo de pacientes con elevado riesgo de tener una IFI, particularmente CI, y prevenir sus complicaciones<sup>1,2,11,15,26,32,34,38</sup>.

En el año 1997 se publicó un consenso internacional sobre el manejo y la prevención de la infección por *Candida* y ya describía qué tipo de pacientes deberían recibir fluconazol como tratamiento preventivo: aquellos con cirugía abdominal complicada, pancreatitis grave, perforaciones recurrentes, dehiscencia o fallo de suturas, puntuación de APACHE II mayor de 20, portadores de catéter venoso central, nutrición parenteral, antibioterapia prolongada de amplio espectro y aislamiento multifocal (dos o más focos) de *Candida* spp.<sup>1,2,15</sup>.

El grupo de Pittet et al. ha descrito hace años que la «intensidad» de la colonización por *Candida* spp. era una variable independiente asociada con la aparición de una CI probada. Por ello sus autores han propuesto dos índices basándose en sus estudios prospectivos previos: el Índice de Colonización (InC) y el Índice de Correlación de Colonización (ICC). Ambos índices presentaban un elevado valor pre-

Tabla 3		Distribución de especies de <i>Candida</i> según diferentes regiones/países			
Especies	EE.UU.	Canadá	Latinoamérica	Europa	
<i>C. albicans</i>	55	60	45	58	
<i>C. glabrata</i>	21	12	6	10	
<i>C. parapsilosis</i>	11	16	25	19	
<i>C. tropicalis</i>	9	6	16	7	
<i>C. krusei</i>	2	2	1	1	
<i>Candida</i> spp.	2	4	7	5	

Con permiso de Zaragoza y Mariscal<sup>33</sup>.

dictivo positivo, del 66 y 100%, respectivamente, y un valor predictivo negativo del 100%. Otros autores también han intentado conocer el valor del aislamiento de *Candida* spp. en el peritoneo<sup>39</sup>.

Un estudio de análisis retrospectivo, pero obtenido con datos recogidos de forma prospectiva en un centro francés realizado por DuPont et al. en pacientes quirúrgicos ingresados en una UCI describía una puntuación basada en los factores de riesgo hallados: mujer, peritonitis originada en el tracto gastrointestinal superior, insuficiencia cardíaca y uso de antibióticos. Se dividían en diferentes grados y la presencia de tres o más se asociaba con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 50% para la detección de *Candida* spp. en muestras peritoneales<sup>40</sup>.

Más recientemente el Grupo Español EPCAN ha publicado un importante estudio que tenía como principal objetivo obtener una puntuación sencilla y rápida «a cabecera de cama» para valorar el inicio precoz del TAD en PCNN cuando se sospechaba una CI, que han llamado *Candida score*<sup>41</sup>. Cristóbal León et al. han realizado este estudio multicéntrico con 70 UCI españolas con 1.699 pacientes médicos y quirúrgicos divididos en tres grupos: sin colonización ni infección (719 pacientes), con colonización unifocal o multifocal (883) y con CI probada (97). Con los resultados del análisis estos autores han obtenido unos factores de riesgo específicos para el desarrollo de CI probada (tabla 1). El punto de corte fue de 2,5 (con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 74%, siendo el *Candida score* el siguiente: nutrición parenteral (+0,908), cirugía (+0,997), colonización multifocal (+1,112) y sepsis grave (+2,038). Pero la presencia de un catéter central, un clásico factor de riesgo para CI en diferentes no fue significativo en este amplio estudio. Como vemos, según este estudio de una gran cohorte de PCNN en UCI, si tenemos, por ejemplo, un paciente quirúrgico con signos de sepsis grave y nutrición parenteral (una asociación muy frecuente), deberíamos considerar el inicio precoz del tratamiento antifúngico, incluso sin tener aislamiento de *Candida* spp. Otro caso también debatido desde hace años es tratar a un paciente con colonización multifocal y que fuera quirúrgico y tuviera nutrición parenteral, otro ejemplo frecuente en la práctica clínica. En contra de estos hallazgos, en el estudio NEMIS<sup>7</sup> realizado en UCI quirúrgicas de EE.UU. se realizaban muestras rectales y/o de orina semanalmente para *Candida* spp. y no hubo asociación con la aparición de candidemia. La explicación de esta diferencia podría ser que en el estudio de León et al. se cultivaban múltiples focos semanalmente y no solamente dos.

Por fin, con el *Candida score* podemos fácilmente predecir con alta sensibilidad y especificidad qué pacientes van a desarrollar una CI probada. Realmente se trata de un nuevo concepto que puede cambiar nuestra práctica diaria si aplicamos el *Candida score* para plantear una terapia anticipada o *preemptive treatment*, pero necesitamos conocer dicho

impacto clínico de esta puntuación. Por ello actualmente se está desarrollando un nuevo estudio (ya presentado en forma de *abstract*) del mismo grupo que corrobora estos resultados<sup>42,43</sup>. Pero si analizamos lo que hacemos en el día a día esto no es tan diferente; en dos estudios multicéntricos en Francia y España la mayoría de los intensivistas iniciaban tratamiento antifúngico si eran PCNN, había signos de sepsis y presencia de colonización multifocal; en el caso español un 79% procedía así<sup>11,26</sup>.

El primer estudio planteado como terapia anticipada o *preemptive treatment* ha sido el de Piarroux et al., en el que valoran la eficacia de un ANT para prevenir la CI en PCNN en una UCI quirúrgica<sup>44</sup>. Los autores realizan un análisis antes/después de la intervención (2 años una cohorte histórica) y otros 2 años prospectivamente con 478 y 455 pacientes, respectivamente, que estaban ingresados 5 o más días. Se realizaba sistemáticamente cada semana un *screening* micológico y consideraron el ICC mayor o igual a 0,4 (el de Pittet et al.) para valorar la intensidad de colonización por *Candida* spp. e iniciar el tratamiento con fluconazol: una primera dosis de 800 mg y luego 400 mg cada día durante 2 semanas. Las infecciones por *Candida* spp. eran significativamente más frecuentes en el grupo histórico o control que en el de después de la intervención: 7 frente al 3,8%;  $p=0,03$ . Se objetiva una disminución significativa de CI probada adquirida en esta UCI quirúrgica del 2,2% en el grupo control hasta el 0% en el de intervención ( $p<0,01$ ), mientras que no hubo diferencias en las CI probadas importadas (4,8 frente al 3,8%, respectivamente;  $p=0,42$ ). Tampoco se ha objetivado la aparición de *Candida* resistentes a azoles en el período de intervención.

## TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO COMBINADO

En la actualidad no tenemos indicaciones precisas de tratamiento combinado en las IFI más comunes en los pacientes críticos. Incluso conociendo la elevada mortalidad de las IFI con la terapia antifúngica actual en este grupo de enfermos, hay poca investigación clínica relevante en esta materia<sup>45-49</sup>.

Pero antes de considerar el tratamiento antifúngico combinado (TrAC) debemos valorar en qué momento: diferenciar entre pauta empírica (y más recientemente añadir el concepto de anticipado o *preemptive treatment*) o dirigida. Otro punto es si se trata del TrAC al inicio de la sospecha o como terapia de rescate<sup>14,46</sup>. Actualmente, siguiendo con el paralelismo con la terapia antimicrobiana empírica, consideramos ésta óptima si seguimos las pautas que describimos en la tabla 4.

A pesar de la incorporación en los últimos años de nuevos fármacos antifúngicos al arsenal terapéutico, la morbilidad y mortalidad de las IFI continúa siendo muy elevada. Además, el tratamiento de estas infecciones puede ser com-

Tabla 4	Optimización del tratamiento antimicrobiano/antifúngico en Unidades de Cuidados Intensivos
	<p>Tratamiento de amplio espectro de inicio</p> <p>Inicio lo más precoz posible ante sospecha de sepsis (primera hora)</p> <p>Ajustar a parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) (p. ej., utilizar otras vías de administración o pautas de perfusión continuas)</p> <p>Dosis máximas de antimicrobiano</p> <p>Siempre considerar desescalamiento: incluyendo espectro y número de antimicrobianos</p> <p>Considerar monoterapia frente a combinado: tema aún controvertido</p>

plicado por la toxicidad, la escasa tolerancia o el espectro de acción restringido del fármaco utilizado. Esta compleja realidad, junto con la disponibilidad de nuevos fármacos antifúngicos con mecanismos de acción completamente diferentes a lo conocido hasta ahora, ha renovado el interés por el tratamiento combinado de las micosis invasoras, que siguen con una elevada letalidad (tabla 5).

Hay una base de evidencia en estudios *in vitro* y animales, pero hasta el momento pocos estudios clínicos y no hay una indicación aprobada para tal en las principales IFI en críticos, o sea, las secundarias a *Candida* spp. o *Aspergillus* spp.<sup>2,11,45</sup>.

En las tablas 6 y 7 revisamos los principales estudios *in vitro* y en animales, respectivamente<sup>45</sup>.

Una amplia revisión de la bibliografía con 6.281 pacientes en 1966–2001 describió 249 casos clínicos con 23 diferentes combinaciones, incluyendo 16 con doble terapia antifúngica y 7 con triple frente a IFI por *Aspergillus*. Se consideró mejoría en el 64% de los pacientes, con una mortalidad global del 34%. La combinaciones más utilizadas entre 1995 y 2001 fueron amfotericina B y 5-FC (49%), amfotericina B e itraconazol (16%) y amfotericina B y rifampicina (11%)<sup>49</sup>.

Tabla 5	Diferentes dianas de los antifúngicos actualmente en el mercado
Mecanismos	Antifúngicos
Integridad de la membrana celular	Polienos
Biosíntesis del ergosterol	Azoles
Síntesis del DNA	Análogos de la pirimidina
Integridad de la pared celular	Equinocandinas
Inhibición enzimática (ergosterol)	Terbinafina

Tabla 6	Actividad antifúngica de combinaciones <i>in vitro</i>		
Microorganismo	Combinación	Efecto	Referencia
<i>C. albicans</i>	FLU+AmB	Antagonismo (si FLU antes)	Ernst, 1998, 1153/id
<i>C. albicans</i>	CAS+AmB	Sinergismo	Hossain, 2003, 1155/id
<i>C. glabrata</i>	CAS+POS	Sinergismo (18%)	Oliveira, 2005, 1156/id
<i>C. glabrata</i>	VOR+5FC	Antagonismo (50%)	Ghannoum, 2003, 1180/id
<i>C. neoformans</i>	FLU+5FC	Sinergismo	Nguyen, 1995, 1175/id
<i>C. neoformans</i>	CAS+AmB	Sinergismo	Franzot, 199,7 1167 /id; Hossain, 2003, 1155/id
<i>Aspergillus</i> spp.	CAS+VOR	Sinergismo	Perea, 2002, 508/id
<i>A. fumigatus</i> ,	AmB+ITR	Antagonismo	Kontoyiannis, 2000, 1169/id
<i>A. flavus</i>			
<i>Fusarium</i> spp.	TER+VOR	Sinergismo	Ortoneda, 2004, 307/id
<i>S. prolificans</i>	TER+VOR	Sinergismo	Meletiadis, 2003, 485/id
<i>S. prolificans</i>	TER+VOR	Sinergismo	Steinbach, 2003, 402/id
Zigomicetos	TER+ITR	Sinergismo	Gómez-López, 2003, 1171/id
Zigomicetos	TER+VOR	Sinergismo	Dannaoui, 2002, 512 /id
Resumen de los resultados de actividad combinada <i>in vitro</i> publicados con antifúngicos comercializados en Europa según los criterios de interpretación de Odds (Odds: 2003 1151/id) (AmB: amfotericina B; CAS: caspofungina; FLU: fluconazol; ITR: itraconazol; POS: posaconazol; TER: terbinafina; VOR: voriconazol; 5FC: 5-fluorocitosina). Con permiso de Borges y Pemán <sup>45</sup> .			

En un ensayo clínico doble ciego con 219 pacientes que comparaba una pauta de fluconazol a altas dosis de 800 mg/día más amfotericina B desoxilato (ABD) frente a fluconazol

Tabla 7	Tratamiento antifúngico combinado en modelos animales	
Combinación	Efecto	Referencia
VOR+CAS	Reducción significativa de la carga fúngica y de la mortalidad	Kirkpatrick, 2002, 513/id
RAV+CAS	Reducción significativa de la carga fúngica y de la mortalidad	Petratis, 2003, 1177/id
MIC+AmB	Reducción significativa de la carga fúngica y de la mortalidad	Kohn, 2004, 1182/id
RAV+AmB	Antagonismo	Meletiadis, 2006, 1173/id
Resumen de los resultados de actividad combinada en modelos animales de aspergilosis invasora. AmB: amfotericina B; CAS: caspofungina; RAV: ravuconazol; VOR: voriconazol. Con permiso de Borges y Pemán <sup>45</sup> .		

**Tabla 8** Experiencia con tratamiento antifúngico combinado en estudios con aspergilosis invasora en la clínica

Microorganismo	Tipo	TrAC	Monoterapia	Mortalidad/ Supervivencia	OR/IC	p
<i>Aspergillus</i> spp.* (Marr, 2004. CID 39:797-802)	HEM	Vz+Cf	Vz	NC	0,28 (0,1-0,9)	0,011
<i>Aspergillus</i> spp. (Singh, 2006. Transp 81:320-6)	TOS	Vz+Cf	AB lipídicas	32,5 frente a 49**	0,58 (0,3-1,1)	0,11
<i>Aspergillus</i> spp. (Kontoyiannis, 2003. Cancer 98:292-9)	HEM	Cf+ABL	No comparativo	42%	NC NC	
<i>Aspergillus</i> spp. (Allif, 2003. Cancer 97:1025-32)	HEM	Cf+ABL	No comparativo	60%	NC NC	

\*Terapia de rescate. \*\*Pero era significativo a favor del TrAC si había insuficiencia renal o infección por *Aspergillus fumigatus*. NC: no consta; AB: amfotericina B; ABL: amfotericina B liposomal; HEM: hematológicos; TOS: trasplantados de órgano sólido. Con permiso de Borges y Pemán<sup>46</sup>.

(800 mg/día) más placebo en enfermos no neutropénicos con candidemia<sup>50</sup> los autores objetivaron mayor tasa de éxitos en ABD+fluconazol que fluconazol+placebo (56 frente al 69%;  $p=0,04$ ) y mayor negativización de los hemocultivos (6 frente al 17%, respectivamente;  $p=0,02$ ). Cuando se analizaban las tasa de suceso según una curva de Kaplan-Meier ajustando el fracaso según el tiempo, no había dichas diferencias ( $p=0,08$ ). Tampoco había diferencias significativas en la mortalidad a 90 días según el tipo de *Candida* spp. en torno al 40% en cada grupo. Hubo una mayor incidencia significativa de fracaso renal con la terapia combinada. Una limitación del estudio es que no se trataba de grupos homogéneos, ya que el grupo de monoterapia con fluconazol presentaba una significativa mayor gravedad según el APACHE II.

Un reciente estudio con pacientes hematológicos analizaba la evolución de pacientes con IFI por aspergilosis que habían presentado un fracaso con la terapia inicial con diferentes formulaciones de amfotericina B: recibían voriconazol sólo (31 pacientes) o voriconazol+caspofungina<sup>16</sup>, ambos como terapia de rescate<sup>51</sup>. Ambos grupos eran homogéneos en edad, tipo de patología de base, estadio y confirmación de la aspergilosis, indicación de la terapia de rescate o duración del tratamiento primario o de rescate. La pauta voriconazol+caspofungina presentaba un incremento en la supervivencia global a 90 días respecto a sólo con voriconazol (OR: 0,42;  $p=0,048$ ). Al valorar la probabilidad de morir por una AI ésta era menor en los enfermos que recibían TrAC (OR: 0,38;  $p=0,024$ ). Y en el análisis multivariable la combinación voriconazol+caspofungina era una variable independiente asociada a menor mortalidad (OR: 0,28;  $p=0,011$ ). No había diferencias en relación a las pruebas hepáticas ni función renal entre las dos pautas de rescate.

Otro reciente estudio multicéntrico en EE.UU. y España de Singh et al. valoraba el tratamiento primario de una pau-

ta con monoterapia frente a TrAC en las IFI por *Aspergillus* spp. en una población de trasplantados de órgano sólido (TOS)<sup>52</sup>. Éste comparaba una cohorte prospectiva con voriconazol+caspofungina (40 pacientes) en 2003-2005 frente a un control histórico con 47 enfermos que recibieron formulaciones lipídicas de amfotericina B (FLAB) en 1999-2002. Ambos grupos eran homogéneos. La tasa global de supervivencia a los 90 días fue del 67,5% para voriconazol+caspofungina frente al 51% con FLAB (OR: 0,57; IC 95%: 0,29-1,1;  $p=0,11$ ). La mortalidad fue relacionada con AI en el 26% con Vz+Cf y el 43% FLAB ( $p=0,11$ ). En el análisis de regresión logística los factores asociados a mayor mortalidad a los 90 días fueron: infección por CMV (OR: 2,09) y fracaso renal agudo-FRA (OR: 2,11). Y al ajustar según estas dos variables el TrAC se asociaba a una clara tendencia a menor mortalidad que el control (OR: 0,58; IC 95%: 0,3-1,1;  $p=0,11$ ). Al analizar por subgrupos de pacientes la combinación voriconazol+caspofungina presentaba de forma independiente una menor mortalidad: en los enfermos con FRA (OR: 0,32; IC 95%: 0,12-0,85;  $p=0,02$ ) y en aquellos con IFI por *Aspergillus fumigatus* (OR: 0,37; IC 95%: 0,16-0,84;  $p=0,019$ ) incluso al ajustar según otros factores asociados a mortalidad. No fue necesario interrumpir ningún tratamiento antifúngico por intolerancia o efectos secundarios. Y se valoró la interacción *in vitro* que no tuvo influencia sobre la evolución.

Los beneficios potenciales de la terapia antifúngica combinada son múltiples, destacando un espectro de acción más amplio, mayor actividad antifúngica, así como mayor seguridad de uso y mejor tolerancia terapéutica. En teoría el tratamiento combinado con antifúngicos puede plantearse en función de las características complementarias de los fármacos empleados, tales como mecanismo de acción, espectro de actividad o propiedades farmacocinéticas, pero en la práctica la mayoría de los estudios de actividad combinada se ha realizado con antifúngicos con mecanismo de acción complementario.

Las combinaciones con amfotericinas lipídicas (por la seguridad en enfermos críticos las formulaciones lipídicas son las más indicadas), voriconazol y caspofungina (y seguramente las otras equinocandinas: micafungina y anidulafungina) son en la actualidad las más indicadas en enfermos críticos y hay que valorar el papel del fluconazol en la terapia empírica y/o dirigida combinada<sup>45-48,53</sup>. Un hecho importante en pacientes graves con diferentes disfunciones orgánicas es que las diferentes combinaciones no presentan, con los datos actuales, mayor riesgo de efectos secundarios que las pautas con monoterapia.

Pero seguimos a día de hoy con una limitación extremadamente importante, pues carecemos de estudios bien diseñados, multicéntricos, prospectivos, randomizados comparando la monoterapia con la combinada frente a las IFI. Y «son necesarios más estudios bien diseñados» es una realidad inquestionable en relación al TrAC en infecciones fúngicas.

## INDICACIONES DE LOS ANTIFÚNGICOS

No es objetivo de este capítulo, pero hay varias guías de recomendaciones en enfermos no neutropénicos graves para el uso específico de cada antifúngico según el tipo de IFI, las características de los pacientes, los factores de riesgo, etc.<sup>1,2,15,53,54</sup>. Un problema es la continua actualización que requieren por la aparición de nuevos antifúngicos, nuevas evidencias y propuestas (como el TrAC).

A modo de resumen, las infecciones graves por *Candida* spp. sensibles al fluconazol éste sigue siendo el tratamiento de elección (la pregunta es cuándo: si como profilaxis, empírico, *preemptive* y/o dirigido), pero como alternativas (¿o de elección en UCI?) tenemos la amfotericina B deoxilato y sus formulaciones lipídicas, las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) y los nuevos azoles (voriconazol y posaconazol).

En referencia a la amfotericina B, en los pacientes críticos hay una prácticamente unanimidad en referencia al uso de las formulaciones lipídicas por el mayor riesgo de nefrotoxicidad de la amfotericina B deoxilato<sup>2,34,53-56</sup>. El amplio espectro de las amfotericinas garantiza la correcta cobertura empírica/dirigida de las diferentes IFI, incluyendo la mayoría de las consideradas emergentes en enfermos críticos.

Las equinocandinas son nuevas moléculas muy eficaces, seguras y con una nueva diana frente a los hongos. Actualmente en España está comercializada la caspofungina, pero ya está aprobada en Europa la anidulafungina y en pocos meses se comercializará en nuestro país. Otra molécula es la micafungina, que presenta buenos resultados clínicos frente a *Candida* spp. comparados con otros antifúngicos, como la amfotericina B. Los estudios comparativos en diferentes grupos de pacientes han descrito resultados similares e incluso mejores con los comparadores (amfotericina B y/o fluconazol) para IFI por diferentes especies de *Candida*<sup>1,2,53,54,57-60</sup>.

El voriconazol es un nuevo azol de amplio espectro con eficacia frente a diferentes especies de *Candida* spp., incluyendo las resistentes a los azoles<sup>1,2,34,53,54,61-64</sup>. Es un fármaco que presenta diferentes interacciones farmacológicas, pero, como las equinocandinas, interacciona con el citocromo P450 como otros fármacos, como la ciclosporina. Un tema debatido era el de sus efectos secundarios, pero recientes estudios no han confirmado mayor nefrotoxicidad y la hepatotoxicidad es similar a la de las equinocandinas<sup>61-64</sup>.

En relación a las infecciones por *Aspergillus* spp. el antifúngico de elección es el voriconazol basado en el estudio de Herbrecht et al., en el que los resultados eran superiores en resolución y menor mortalidad frente al comparador que era la amfotericina B<sup>64</sup>.

En la tabla 9 revisamos el uso de los principales antifúngicos frente a IFI en UCI (con permiso de Zaragoza y Mariscal<sup>33</sup>).

## COMENTARIOS FINALES

El uso de antifúngicos no debe ser «generalizado» a los pacientes con sepsis grave o *shock* séptico o a enfermos con una colonización por *Candida* spp., por lo que necesitamos seleccionar correctamente a los enfermos para evitar el uso indiscriminado de estos antibióticos, ya que ello sólo acarrearía complicaciones, como toxicidad, interacciones farmacológicas, posibilidad de adquisición de resistencias y aumento de los costes<sup>15,34,65</sup>.

Las IFI en UCI, particularmente la CI y dentro de este grupo la PC, siguen siendo causa de elevada mortalidad en la que el tratamiento antifúngico, para evitar su desarrollo o para resolver sus signos/síntomas, es de vital importancia. Mientras no tengamos métodos diagnósticos sencillos, rápidos y de elevada rentabilidad, tenemos que basar nuestro tratamiento en la sospecha diagnóstica y la precocidad de iniciar el tratamiento antifúngico en enfermos de alto riesgo. Por ello el uso de puntuaciones sencillas y reproducibles con una sensibilidad y especificidad adecuadas es crucial en el momento actual para intentar disminuir la elevada morbilidad y mortalidad de las IFI en UCI.

Otras perspectivas, como la inmunomodulación, deben ser consideradas, donde dicho efecto era descrito con el ketoconazol, pero con el fluconazol en pacientes con *shock* séptico abdominal ha presentado una disminución de la mortalidad, aunque se necesitan más estudios<sup>26</sup>.

Considerar el TrAC frente a IFI, especialmente en enfermos críticos con elevada gravedad, es una alternativa que hay que considerar de momento como un manejo individualizado, pero hemos comprobado que la «agresividad» en el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones es crucial si queremos cambiar su pronóstico.

Tabla 9		Principales opciones terapéuticas frente a las infecciones fúngicas invasoras secundarias a <i>Candida</i> spp. en pacientes críticos	
Clase de antifúngicos	Fármacos	Pros	Contras
Polienos	Amfotericina B desoxicolato (ABD)	Eficacia clínica y amplio espectro. Uso seguro en la insuficiencia hepática. Actividad en biopelículas	Nefrotoxicidad y otros efectos adversos, especialmente aquellos relacionados con la infusión
	Amfotericina B complejo lipídico (ABCL)	Eficacia clínica y amplio espectro. Uso seguro en la insuficiencia hepática. Actividad en biopelículas. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos y MYCOGRAB®. Menor nefrotoxicidad que ABD. Mejor coste-efectividad que ABL	Un único estudio retrospectivo publicado en candidiasis, uso en insuficiencia renal y otros efectos adversos, especialmente aquellos relacionados con la infusión
	Amfotericina B liposomal (ABL)	Eficacia clínica y amplio espectro. Uso seguro en la insuficiencia hepática. Actividad en biopelículas. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos y MYCOGRAB®. Menor nefrotoxicidad que ABD y ABCL	Uso en insuficiencia renal y otros efectos adversos
Equinocandinas	Anidulafungina	Superioridad demostrada en un ensayo clínico publicado de amplio espectro, muy buen perfil de seguridad y uso en la insuficiencia renal. No metabolismo hepático ni problemas con ciclosporina. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos	Menor actividad frente a <i>C. parapsilosis</i> . No existen datos en pacientes críticos
	Caspofungina	Eficacia clínica demostrada en un ensayo clínico de amplio espectro, muy buen perfil de seguridad y uso en la insuficiencia renal. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos	Candidemia de brecha por <i>C. parapsilosis</i> . No hay datos en pacientes críticos
	Micafungina	Eficacia clínica demostrada en un ensayo clínico de amplio espectro, muy buen perfil de seguridad y uso en la insuficiencia renal. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos	Candidemia de brecha por <i>C. parapsilosis</i> . No existen datos en pacientes críticos No comercializada en España.
Azoles	Fluconazol	Eficacia clínica, perfil de seguridad y bajo coste. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos	Pobre actividad frente a <i>C. glabrata</i> y nula actividad ante <i>C. krusei</i>
	Itraconazol	Perfil de seguridad y bajo coste	No ensayo clínico en infecciones por <i>Candida</i> . Interacciones medicamentosas. La formulación intravenosa no debe ser utilizada en la insuficiencia renal grave. Pobre actividad frente a <i>C. glabrata</i> y nula actividad ante <i>C. krusei</i>
	Posaconazol	Eficacia clínica, amplio espectro, buen perfil de seguridad. Posibilidad de combinación con otros antifúngicos. Actividad frente a <i>Mucor</i> spp.	Sólo disponible vía oral
	Voriconazol	Eficacia clínica demostrada en un ensayo clínico de amplio espectro, muy buen perfil de seguridad y posibilidad de combinación con otros antifúngicos. Primera opción frente a <i>Aspergillus</i> . Actividad frente a hongos emergentes	Interacciones medicamentosas. La formulación intravenosa no debe ser utilizada en insuficiencia renal grave

Reproducción con permiso de Zaragoza y Mariscal<sup>33</sup>.

En el momento actual tenemos más alternativas terapéuticas y un mejor conocimiento epidemiológico y evolutivo de las IFI en enfermos críticos, pero también seguimos teniendo tasas de mortalidad inaceptables relacionadas con las mismas. Todos los esfuerzos deben ser destinados a buscar rapidez y eficacia diagnóstica y terapéutica. Esto exige un alto grado de colaboración y organización entre los diferentes especialistas que manejan a dichos enfermos.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Ostrosky-Zeichner L, Pappas G. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-63.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
- Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627-30.
- Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol* 2006; 44:1782-7.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20: 133-63.
- Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-8.
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis* 2001;33:177-86.
- Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA. Candidosis in the intensive care unit: a 20 year survey. *J Hosp Infect* 2004;57:8-13.
- Jorda-Marcos R, Álvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, et al and the EPCAN Study Group. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses* 2007;50:302-10.
- Olaechea PM, Palomar M, León-Gil C, Álvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:323-30.
- Borges M. ¿Cuál es el antibiótico óptimo en pacientes con shock? Tipo, forma de administración, dosis y penetración. En: Rodríguez A, Rello J, editores. *Shock*. 1.ª ed. Silva, 2006.
- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MJ. Delaying empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5.
- Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C, Martínez-González J, León-Regidor MA, Ibáñez-Lucía P, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Study Group of Fungal Infection in the ICU. Intensive Care Med* 1997;23:23-30.
- Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodóvar A, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-51.
- Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:772-85.
- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in *Candida* bloodstream infections: results from population-based surveillance, Barcelona (Spain), 2002-2003. *J Clin Microbiol* 2005;43:1829-35.
- Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002;113:480-5.
- Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003;18:166-77.
- Borges M. Profilaxis antifúngica en UCI. En: Jordá R, editor. *Medicina crítica práctica: tratamiento antifúngico en el paciente grave*. 1.ª ed. Barcelona: Edikamed, 2003; p. 121-33.
- Papthitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: an approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005;43:235-43.
- Pelz RK, Hendrix CV, Swoboda CM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233:542-8.
- Cruciani M, De Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2005;31: 1479-87.
- Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27: 1066-72.
- Ables AZ, Blumen NA, Valainis GT, et al. Fluconazole prophylaxis of severe *Candida* infection in trauma and postsurgical patients: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Infect Dis Clin Pract* 2000;9:169-75.
- Krcmery VC Jr, Babela R. Candidemia in the surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2002;34:1537-8.
- Borges M, Morales R. Peritonitis grave y uso de antifúngicos: profilaxis, terapia empírica y anticipada. ¿qué deben hacer? *Med Intensiva* 2006;4:29-37.
- Lipsett PA. Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. *Crit Care Med* 2006;34(Suppl. 9):S215-24.
- Solomkin J, Mazuski J, Baron E, Sawyer R, Nathens A, DiPiro J, et al. *CID* 2003;37:997-1005.
- Tellado JM, Sitges-Sierra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al. *Rev Esp Quimioterap* 2005;18:179-86.

30. Gleason TG, May AK, Caparelli D, et al. Emerging evidence of selection of fluconazole-tolerant fungi in surgical intensive care units. *Arch Surg* 1997;132:1197-202.
31. Liebana A. Manifestaciones clínicas de la aspergilosis nosocomial. *Rev Iberoamericana Micología* 17;2000:85-9.
32. Muñoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2000;15:83-90.
33. Zaragoza R, Mariscal F. Tratamiento de la candidiasis en enfermos críticos no neutropénicos: papel de la anfotericina lipídica. *Med Intensiva* 2007 [en prensa].
34. Nolla Salas J, Rodríguez A, Olaechea Astigarraga PM, Prieto Prieto J, Almirante Gragera B. Epidemiología de la infección fúngica en el paciente crítico no granulocitopénico. *Med Intensiva* 2005;3(Suppl.):4-11.
35. Galván B, Mariscal F. Epidemiología de la candidemia en UCI. *Rev Iberoam Micol* 2006;23:2-15.
36. Tortorano AM, Pemán J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. and the ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of Candidaemia in Europe: results of 28-Month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Hospital-Based Surveillance Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:317-22.
37. Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, Jackson WL, Morrel M, Fraser VJ, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med* 2007;35:1077-83.
38. Hadley S, Lee WW, Ruthazer R, Nasraway SA. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients. *Crit Care Med* 2002;30:1808-14.
39. 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.
40. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003;31:752-7.
41. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (*Candida score*) for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34:730-7.
42. Ruiz-Santana S, León C, Saavedra P, Galván B, Utande A, Blasco M, et al. and Cava Study Group. Validation Study of the *Candida score* for discriminating between Colonization and Invasive Candidiasis in Non-Neutropenic Critically Ill Patients. Abstract M-1167. En: 47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007; Chicago, 2007. Abstract.
43. Ruiz-Santana S, Castro C, Saavedra P, León C, Martín Mazuelos E, Blanco A, et al. and Cava Study Group. (1,3)- $\beta$ -D-glucan and *Candida score* in discriminating between Colonization and Invasive Candidiasis Non-Neutropenic Critically ill Patients. Abstract M-563. En: 47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007. Chicago, 2007.
44. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004;32:2443-9.
45. Borges M, Pemán J. Tratamiento antifúngico combinado en pacientes críticos: perspectivas futuras. *Med Intensiva* 2007;31: 521-6.
46. Zaragoza R, Pemán J. Diagnostic and therapeutic approach to fungal infections in critical care settings: different options but the same strategy *J Invasive Fungal Infect* 2007;1:50-8.
47. Marr K. Combination antifungal therapy: where are we now, and where are we going? *Oncology (Williston Park)* 2004;18 (13 Suppl. 7):24-9.
48. Steinbach. *CID*. 2003;37:188.
49. Rex JH, Pappas PG, et al. *Clin Infect Dis* 2003;36:1221-8.
50. Marr. *CID* 2004;39:797-802.
51. Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006;81:320-6.
52. Garnacho J, León C, Almirante B, Álvarez F, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, et al. Recomendaciones terapéuticas en el PCNN. Conferencia de Consenso. *Medicina Intensiva* 2005;3; 43-52.
53. León C, Rello J, Ruiz-Santana S, León C, Martín M. Planteamiento terapéutico antifúngico empírico en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2007;31:375-87.
54. Ito JI, Hooshmand-Rad R. Treatment of *Candida* infections with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis*. 2005;40 (Suppl. 6): S384-91.
55. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003;25:1295-320.
56. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
57. Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519-27.
58. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
59. Vázquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;43:215-22.
60. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366:1435-42.
61. Zaragoza Crespo R, Luque Gómez P. Voriconazol en UCI: ¿Cuáles son sus indicaciones, ventajas, precauciones y contraindicaciones reales? *Med Intensiva* 2006;4:S11-18.
62. Pemán J, Salavert M, Cantón E, Jarque I, Roma E, Zaragoza R, et al. Voriconazole in the management of nosocomial invasive fungal infections. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006;2:1-30.
63. Álvarez-Lerma F, Nicolás-Arfelis JM, Rodríguez-Borregán JC, et al. Clinical use and tolerability of voriconazole in the treatment of fungal infections in critically ill patients. *J Chemother* 2005;17:417-27.
64. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
65. Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, Vrenzos G, Maraki S, Tselentis Y, et al. Prospective evaluation of effects of broad spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:51-3.