

Resumen de las recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico: una visión multidisciplinar

J. Garnacho Montero, C. León Gil¹

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

¹Hospital Universitario de Valme. Sevilla

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha incrementado el arsenal terapéutico que disponemos para el tratamiento de las micosis invasivas con la aparición de nuevas formulaciones de antifúngicos clásicos o de nuevos antifúngicos. La anfotericina B ha sido el tratamiento de elección desde su introducción en la década de los 50. Posteriormente, en los años 90 se introdujeron los azoles y en concreto el fluconazol para tratamiento de la candidiasis invasiva. Sin embargo, no ha sido hasta los últimos años con la aparición de nuevas formulaciones de anfotericina B, de nuevos azoles como el voriconazol y de las equinocandinas (la caspofungina es la primera que se ha introducido en la práctica clínica) cuando se ha producido un cambio importante en las opciones terapéuticas para el tratamiento de las infecciones fúngicas.

Como suele ocurrir, la aparición de estos nuevos fármacos ha generado controversias e incertidumbres a la hora de elegir el tratamiento más adecuado para una infección fúngica. Todo ello deriva no sólo de la aparición de estas nuevas opciones terapéuticas, sobre las que en algún caso faltan aún conocimientos más profundos

sobre ciertos aspectos, sino también por la dificultad de diagnóstico de la infección fúngica en el paciente crítico. Por otro lado, no podemos olvidar que la incidencia de la infección fúngica en UCI ha aumentado significativamente en los últimos 20 años¹.

A pesar de que existen recientes guías de tratamiento de la infección fúngica^{2,3}, ninguna de ellas se ha centrado exclusivamente en pacientes críticos. Además, no existen recomendaciones para el tratamiento de las aspergilosis en pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos. Por todo ello, tres sociedades científicas españolas (Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y la Sociedad Española de Quimioterapia) pusieron en marcha la organización de unas "Recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico" y que han sido publicadas extensamente en un número monográfico de la revista *Medicina Intensiva*, que en este documento resumimos⁴.

INFECCIÓN POR *CANDIDA* spp.

Candida spp. es la principal causa de infección fúngica invasiva en pacientes críticos. La tasa de infección por *Candida* spp. en UCI es de 2,3 episodios por 10.000 pacientes/día, muy superior a la que se registra en áreas médicas convencionales, (que es sólo de 0,33 episodios por 10.000 pacientes día)^{5,6}. Estas infecciones se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad además de generar un costo muy elevado que se ha estimado en 8.000 euros en el caso de colonización y de 16.000 euros para la infección por *Candida* spp.⁷. Además, en los últimos años, se ha producido un cambio en la epidemiología de esta infección, pues si bien *Candida albicans* sigue siendo la especie más comúnmente identificada, cada vez se

Garnacho Montero J, León Gil C. Resumen de las recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico: una visión multidisciplinar. *Farm Hosp* 2005; 29: 283-289.

Recibido: 13-07-2005

Aceptado: 13-07-2005

Correspondencia: José Garnacho Montero. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. e-mail: jose.garnacho.sspa@juntadeandalucia.es

aísla con mayor frecuencia *Candida no-albicans*, lo cual puede tener importantes implicaciones terapéuticas.

Dividimos esta sección de recomendaciones de la infección por *Candida spp.* en dos apartados como se muestra en la tabla I.

Tabla I. Clasificación de la colonización/infección por *Candida spp.* en el paciente crítico no neutropénico

1. Infección probada por *Candida spp.*
 - Candidemia
 - Peritonitis por *Candida spp.*
2. Colonización por *Candida spp.*
 - Aislamientos unifocales: colonización
 - Candidiasis urinaria
 - Candidiasis pulmonar
 - Aislamiento multifocal: infección probable/ posible

Infección probada por *Candida spp.*

Candidemia

Se define como el aislamiento de una especie de *candida* en sangre. En todo episodio de candidemia es obligatorio el tratamiento precoz, inicialmente por vía intravenosa, aun cuando la previa retirada del catéter haya hecho que desaparezca la fiebre y los signos de infección. En todo caso de candidemia debe practicarse un fondo de ojo para descartar una endoftalmitis asociada. El tiempo de tratamiento recomendado en una candidemia es de 14 días después del último hemocultivo positivo. En caso de endoftalmitis el tratamiento debe prolongarse durante 4-6 semanas.

Las recomendaciones del tratamiento antifúngico a emplear, sobre todo hasta conocer la especie, son:

—Paciente hemodinámicamente estable sin tratamiento con fluconazol previo: fluconazol 12 mg/kg/día por vía intravenosa hasta un límite máximo de 800 mg/día.

—Paciente hemodinámicamente estable y tratamiento previo con fluconazol: caspofungina o anfotericina B deoxicolato (0,6-0,7 mg/kg/día).

—Paciente hemodinámicamente inestable: existen dos opciones: caspofungina o anfotericina B liposomal, a dosis de 3-5 mg/kg/día.

—Pacientes con fracaso renal (excluyendo insuficiencia renal terminal) o con fármacos nefrotóxicos: el tratamiento de elección es caspofungina.

—Paciente con hepatopatía en grado C de Child-Pugh: se recomienda el empleo de anfotericina B liposomal.

Es cierto que algunos episodios de candidemia pueden ser transitorios y autolimitados pero no existe posibilidad de discernir cuál de ellos se asociará a complicaciones tardías a distancia. Por ello, debe tratarse por vía intravenosa todos los pacientes con candidemia y su inicio debe ser precoz dado que un retraso en el inicio del mismo se asocia a una mayor mortalidad hospitalaria^{8,9}.

El tratamiento clásico de elección de la candidemia ha sido la anfotericina B deoxicolato¹⁰. Su elevado número de efectos adversos, algunos de ellos graves como la insuficiencia renal por la morbilidad, mortalidad y costo asociado^{11,12}, han motivado la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas.

Tres estudios aleatorizados y abiertos han confirmado que fluconazol (400 mg/día) y anfotericina B (0,6-0,7 mg/kg/día) poseen una eficacia clínica similar para el tratamiento de la candidiasis en pacientes no neutropénicos, asociándose el empleo de anfotericina B deoxicolato a mayor número de efectos adversos¹³⁻¹⁵.

Un estudio aleatorizado demostró que la administración simultánea de anfotericina B más fluconazol (800 mg/día) no era antagónica pero no mostraba ventajas respecto a la monoterapia. No se recomienda de forma sistemática la asociación de fluconazol más anfotericina B, dado que en dicho estudio se demostró que el pronóstico fue similar en aquellos pacientes que recibieron solo fluconazol a pesar de que este grupo tenía una mayor gravedad medida por el APACHE II¹⁶.

La justificación del empleo de dosis elevadas de fluconazol se basa en el nivel de sensibilidad a los azoles que presentan algunas especies de *Candida*, en especial *C. glabrata*, que han sido consideradas como especies con sensibilidad “dosis-dependiente” al fluconazol (CMI90 = 16 mg/L)¹⁷. En el caso de que el paciente haya recibido tratamiento previo con fluconazol, no parece adecuado continuar el tratamiento con dicho fármaco y más aún antes de conocer la especie implicada. Esta dosis elevada ha sido bien tolerada y sin mayor incidencia de efectos adversos que cuando se emplea 400 mg día de fluconazol¹⁶.

La caspofungina ha sido recientemente comparada con anfotericina B deoxicolato en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego¹⁸. En dicho ensayo clínico no hubo diferencias en la mortalidad entre ambos brazos de tratamiento, y la incidencia de efectos adversos fue significativamente mayor con el uso de anfotericina B. La proporción de pacientes que requirió cambio del tratamiento por la toxicidad asociada, fue significativamente mayor (23,2 versus 2,6%) con el empleo de anfotericina B. Hay que reseñar que en aquellos pacientes en los que se alcanzaron criterios preestablecidos para evaluación, la tasa de eficacia fue significativamente mayor con caspofungina. No se disponen en la actualidad de datos concluyentes sobre su empleo en pacientes en shock séptico. En dicho estudio, la eficacia fue similar con ambos tratamientos en pacientes con gravedad elevada al inicio (APACHE II > 20), si bien el número de pacientes era pequeño (21 pacientes en el grupo de caspofungina y 20 en el caso de anfotericina B). Por ello, algunos expertos recomiendan el empleo de anfotericina B liposomal, mientras que no existan datos concluyentes sobre la eficacia de caspofungina en pacientes con shock séptico.

Por el contrario, la caspofungina es el fármaco de elección en caso de fracaso renal o empleo de fármacos

nefrotóxicos. Las tasas de fracaso renal asociado al empleo de las diferentes formulaciones de anfotericina B son superiores a las de caspofungina¹⁸⁻²². Por otro lado, cuando se administra una formulación lipídica de anfotericina B, debe emplearse anfotericina B liposomal dado que la tasa de fracaso renal con las otras formulaciones disponibles son más elevadas y se aproximan a las de la anfotericina B deoxicolato²³.

Por último, reseñar que un estudio reciente aleatorizado y abierto, aún no publicado, ha comparado en pacientes con candidemia, voriconazol por vía intravenosa frente a una pauta inicial de anfotericina B deoxicolato durante 3 a 7 días seguido de fluconazol intravenoso u oral²⁴. En dicho estudio se demuestra que ambas pautas son similares en cuanto al tiempo de negativización del hemocultivo y en la mortalidad a las 12 semanas.

Peritonitis por *Candida*

Se define como el aislamiento de *Candida spp.* en una muestra peritoneal obtenida por medio de laparotomía o punción percutánea en pacientes con clínica asociada, como perforación de una víscera abdominal, dehiscencia de una sutura intestinal con peritonitis, pancreatitis aguda grave o existencia de un catéter para diálisis peritoneal. En este caso se recomienda el tratamiento con antifúngicos por vía sistémica. Las pautas de tratamientos son similares a las descritas para el caso de la candidemia. El tiempo de tratamiento recomendado es entre dos y tres semanas.

No existen ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia de los distintos antifúngicos en el caso de peritonitis candidiásica. Lo razonable, dado la falta de estudios clínicos, es un manejo similar al propuesto para la candidemia. En el reciente estudio de Mora-Duarte y colaboradores que comparó caspofungina con anfotericina B deoxicolato, la eficacia de ambos fármacos fue similar si bien solo se incluyeron 12 y 17 pacientes con peritonitis, respectivamente¹⁸.

INFECCIÓN CANDIDIÁSICA PROBABLE/POSIBLE

Aislamientos unifocales

Candidiasis urinaria

Se define como tal el aislamiento en orina de *Candida spp.* en recuentos de colonias $> 10^4$ ufc/mL. En este apartado se considera que es la orina el único lugar donde se aísla la levadura y no forma parte de una colonización múltiple. En los pacientes sin signos de infección acompañantes se consideró que no debe administrarse tratamiento antifúngico, excepto en dos supuestos: manipulación de la vía urinaria y obstrucción urinaria.

Si se decide tratar debe emplearse fluconazol 200-400 mg /día durante una semana. Si la especie aislada no es sensible a fluconazol, puede tratarse con una dosis de anfotericina B intravenosa (0,3 mg/kg/día) durante 3-5 días. Se recomienda la retirada de la sonda vesical y si no es posible su recambio.

La incidencia de candiduria en pacientes críticos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, los cuales casi todos son portadores de sonda uretral, se sitúa en torno al 20-30% en pacientes con estancia superior a una semana²⁵. El riesgo de candiduria en pacientes críticos se relaciona con el sexo femenino, la edad superior a 65 años, el tiempo de estancia hospitalaria antes de ingreso en UCI, la diabetes mellitus, la ventilación mecánica y el tratamiento antibiótico previo²⁶. Hay que admitir que en la mayoría de los pacientes, el aislamiento de *Candida spp.* en orina representa una mera colonización y solo de forma excepcional representan una verdadera infección ascendente²⁷. La sola retirada del catéter urinario logra la erradicación de la candiduria en más del 40% de los pacientes.

Un estudio aleatorizado y doble ciego en que se comparó fluconazol (200 mg/día durante 14 días) con placebo, demostró que se conseguía con el tratamiento una más rápida negativización de los cultivos pero las tasas de candiduria a las dos semanas de finalización del tratamiento fueron similares²⁸. Los lavados vesicales con anfotericina B no están indicados²⁹, al igual que la administración de formulaciones lipídicas de anfotericina B por vía intravenosa para tratar la candiduria aislada. La eliminación urinaria de las formulaciones lipídicas de anfotericina B es inferior a la de anfotericina B deoxicolato, por lo que no es aconsejable emplearlas en esta indicación³⁰.

Aislamiento de *Candida spp.* en muestras respiratorias

El aislamiento de *Candida spp.* en diferentes muestras respiratorias invasivas y no invasivas no indica infección respiratoria, por lo que se recomienda que los pacientes críticos no neutropénicos no deben recibir tratamiento antifúngico, en el contexto de un aislamiento unifocal. Los cultivos cuantitativos no añaden información para el diagnóstico de neumonía fúngica.

Candida spp. se aísla a menudo en muestras respiratorias sobre todo en pacientes que han recibido antibióticos. Excepto en pacientes neutropénicos, *Candida spp.* es excepcionalmente causa de neumonía. Dos estudios, uno retrospectivo³¹ y otro prospectivo³², demostraron que el aislamiento de *Candida spp.* en muestras respiratorias invasivas debe ser considerado como colonización. No obstante, una reciente encuesta realizada entre intensivistas franceses ha puesto de manifiesto la incertidumbre que crea entre los clínicos el aislamiento de *Candida spp.* en muestras respiratorias invasivas recibiendo a menudo estos pacientes tratamiento con azoles³³.

Aislamientos multifocales

Es el aislamiento de *Candida spp.* en dos o más focos no diagnósticos de infección: muestra respiratoria, digestiva, orina o drenajes quirúrgicos. Su significado debe de establecerse de forma individual en cada paciente pero debe alertar al clínico ante la posibilidad de que se trata de una candidiasis invasiva.

Ante la falta de definiciones concretas sobre la necesidad de implementar tratamiento en aquellos pacientes críticos que no tienen una infección candidiásica definida, se decidió establecer un “score” en el que se contemple la asociación de datos, por este orden, de microbiología (muestras orgánicas positivas a *Candida*), factores de riesgo (ligados al huésped) y la situación clínica, en el momento en que se plantee la necesidad de iniciar tratamiento antifúngico.

Según la escala de valoración de riesgo de infección candidiásica (“Score de Sevilla”), el panel recomienda emplear antifúngicos en aquellos pacientes con más de 12 puntos; no emplear tratamiento antifúngico si la puntuación es inferior a 8 y decidir de forma individualizada si la puntuación es entre 8 y 12 (Tabla II).

Tabla II. Clasificación de riesgo de candidiasis invasiva en pacientes ingresados en UCI

1. Colonización por Candida (máximo 4 puntos)	
Tres o más localizaciones distintas	+ 3 puntos
Menos de 3 localizaciones	+ 2 puntos
Ausencia de colonización	- 1 punto
Si tiene candiduria > 10 ⁴ ufc/ml	+ 1 punto
2. Factores dependientes del huésped (máximo 8 puntos)	
Días de estancia en UCI	
15 días	+ 1 punto
7-15 días	0
< 7 días	- 1 punto
APACHE al ingreso en UCI > 15	+ 1 punto
Nutrición parenteral	+ 1 punto
Antibióticos de amplio espectro > 7 días	+ 1 punto
Cirugía mayor abdominal o pancreatitis	+ 1 punto
Hemodiálisis o hemodiafiltración continua	+ 1 punto
Corticoides (prednisona) > 500 mg 15 días previos	+ 1 punto
Multiinstrumentación (≥ 2 de ellos)	+ 1 punto
Ver concretamente VM y catéteres (sondas, drenajes, etc.)	
3. Estado clínico del paciente (máximo 6 puntos)	
Asintomático	- 1 punto
Sepsis	+ 1 punto
Sepsis grave	+ 4 puntos
Shock séptico	+ 6 puntos
Mejoría clínica al retirar un catéter vascular	- 1 punto
Pacientes de riesgo elevado	+ 12 puntos
Pacientes de riesgo moderado	8-12 puntos
Pacientes de bajo riesgo	< 8 puntos

* en el momento de decidir terapia antifúngica

Para la elección de antifúngicos se debe contar en estos casos con la información microbiológica suministrada por los cultivos de colonización, además de con los datos de la situación clínica del paciente. Las recomendaciones son:

—Paciente estable hemodinámicamente, sin azoles previos y en el que el aislamiento de colonización es *C. albicans*, *C. tropicalis* o *C. parapsilosis*: fluconazol (400 mg/día) por vía intravenosa.

—Paciente inestable hemodinámicamente y en los que se aísla *C. albicans*, *C. tropicalis* o *C. parapsilosis*: fluconazol a dosis de 800 mg/día, o *C. caspofungina* o anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día).

—Paciente con aislamiento de *C. krusei* o *C. glabrata*: no se recomienda fluconazol en este caso, y se opta por el empleo de voriconazol a dosis de 6 mg/kg/día inicialmente, seguido de 4 mg/kg de peso/día, caspofungina o anfotericina B liposomal.

Se recomienda que en todo paciente crítico de más de una semana de estancia en la UCI, se proceda a los 7 días, y después a practicar cultivos semanales de colonización: orina, aspirado bronquial, tracto digestivo (uno de los siguientes: faríngeo, frotis rectal o jugo gástrico) y drenajes si procede. Se recomienda la realización de un cultivo de orina cuantitativo considerando “colonización densa” si es > 10⁴ ufc/mL.

En un estudio realizado en pacientes críticos quirúrgicos se demostró que el número de localizaciones de aislamiento de *Candida spp.* y la intensidad de la colonización por la misma especie de *Candida*, junto a la gravedad del paciente medida por la escala APACHE II, son factores predictivos de la aparición de una infección invasiva por *Candida*. Para ello es preciso construir un índice de colonización corregido que cuando es > a 0,4 tiene una sensibilidad y especificidad del 100%³⁴. Un estudio reciente ha demostrado que el tratamiento con fluconazol en pacientes críticos con un índice de colonización corregido de Pittet > 0,4 reduce la aparición de candidiasis invasiva sin aparición de especies resistentes a azoles³⁵. El problema radica en que se precisan cultivos cuantitativos en todas las posibles localizaciones tributarias de colonización lo cual genera una enorme carga de trabajo a los laboratorios de microbiología clínica.

Por ello, ante la falta de una estrategia concreta para el abordaje de este problema, el panel ha decidido construir un “score” para ayudar al clínico a la difícil decisión de iniciar tratamiento antifúngico en pacientes críticos con factores de riesgo pero sin candidiasis invasiva demostrada. El inicio de esta terapia antifúngica antes de la infección demostrada viene dada por la elevada mortalidad que presentan los pacientes críticos cuando se retrasa el inicio del tratamiento antifúngico en el caso de una infección por *Candida spp.* Por otro lado, el empleo indiscriminado de fluconazol no está exento de efectos adversos. Un estudio retrospectivo halló una mayor mortalidad tras ajustar por variables de confusión, en pacientes críticos que habían recibido fluconazol sin diagnóstico de certeza

de infección fúngica³⁶. Todas estas incertidumbres refuerzan la idea de construir una escala objetiva para el inicio de tratamiento antifúngico en pacientes críticos.

Para la realización del “score de Sevilla” nos basamos en el conocimiento de los factores de riesgo más importantes para la infección invasiva por *Candida spp.* que son: a) colonización previa por *Candida*; b) gravedad de la enfermedad de base; c) uso de antibióticos de amplio espectro; y d) factores asociados a la asistencia del paciente crítico.

En los diferentes estudios realizados la colonización previa por *Candida* en focos no estériles ha sido un factor de riesgo de infección fúngica invasiva con significación estadística³⁷. En los pacientes ingresados en la UCI es difícil la distinción entre colonización e infección invasiva por *Candida spp.* Únicamente 5-15% de los enfermos hospitalizados están colonizados al ingreso, aunque esta proporción aumenta de forma considerable tras la exposición temporal a los diferentes factores de riesgo. La estancia prolongada en UCI aumenta las tasas de colonización hasta el 50-80% de los pacientes, aunque sólo del 5-30% de ellos desarrollan una candidiasis sistémica²⁵.

La gravedad de la enfermedad de base y la duración de la estancia han sido considerados factores de riesgo de candidiasis invasiva³⁴. Las infecciones sistémicas por *Candida spp.* ocurren por sobrecrecimiento en el tracto digestivo y la subsiguiente penetración a través de la mucosa con diseminación hematógena. El uso previo de antibióticos constituye un factor de riesgo de estas infecciones debido a la alteración de la flora gastrointestinal que producen y al sobrecrecimiento de diferentes especies de *Candida*¹⁰.

Obviamente, este “score” no está validado prospectivamente y los puntos de corte son orientativos. Es tarea de este grupo multidisciplinario comprobar su utilidad en la práctica diaria pero pensamos que aún con esta limitación es una ayuda razonable para una decisión clínica difícil y no infrecuente.

INFECCIÓN POR *ASPERGILLUS spp*

En los últimos años se ha producido un aumento significativo de infecciones por *Aspergillus spp* en pacientes críticos no neutropénicos. El aislamiento de este hongo filamentoso en muestra respiratoria es un auténtico desafío para el clínico por la dificultad para diferenciar colonización de infección³⁸. Hacemos referencia únicamente al aislamiento de *Aspergillus spp.* en muestras respiratorias que es la problemática más frecuente en el paciente no neutropénico. Podemos diferenciar dos supuestos:

—Aislamiento de *Aspergillus spp.* sin infiltrado radiológico: no se recomienda empleo de tratamiento, se considera una colonización.

—Aislamiento de *Aspergillus spp.* con infiltrado radiológico y con fallo respiratorio: se debe valorar cada caso pero se recomienda especialmente tratamiento en:

1. Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

2. Pacientes que han recibido tratamiento con esteroides.

3. Dos o más aislamientos de *Aspergillus spp.* en muestras respiratorias positivas.

Las pautas recomendadas por el panel son:

Tratamiento de primera línea: voriconazol a dosis de 6 mg/kg/12 horas el primer día y seguir con 4 mg/kg/ 12 horas. Como alternativa en casos que no se pueda emplear voriconazol sería la anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día).

Como terapia de rescate se dispone de caspofungina o tratamiento combinado: caspofungina más voriconazol o la asociación de caspofungina más anfotericina B liposomal.

En caso de duda diagnóstica se recomienda la realización precoz de una TAC de tórax donde pueden observarse los signos característicos de la aspergilosis pulmonar: signo del halo y signo del aire creciente, los cuales, hay que decir, son excepcionales en el paciente no neutropénico. De igual modo, la interpretación de los niveles de galactomanano en sangre no está estandarizada en pacientes no neutropénicos siendo muy limitada su utilidad en el paciente crítico³⁹.

La duración óptima del tratamiento no ha sido establecida, pero se recomienda mantenerlo durante al menos 10-12 semanas o bien 4-6 semanas más tras la desaparición de los síntomas clínicos y las manifestaciones radiológicas.

El diagnóstico definitivo de aspergilosis invasiva requiere un cuadro clínico compatible y el aislamiento de *Aspergillus spp.* en cultivo de tejido o la visualización de hifas septadas en la histología. El diagnóstico probable requiere manifestaciones clínicas e imagen radiológica compatible con aislamiento de *Aspergillus spp.* en muestra respiratoria⁴⁰.

En pacientes críticos sin ninguno de los factores de riesgo clásico se ha descrito la aparición de esta enfermedad. Esto ocurre generalmente en pacientes con EPOC, que reciben esteroides aunque también se ha comunicado en pacientes críticos con síndrome de disfunción multiorgánica e inmunoparálisis asociada⁴¹⁻⁴⁴. Es por ello que en muchas ocasiones es muy difícil discernir si el aislamiento de *Aspergillus spp* en muestra respiratoria de un paciente crítico es una simple colonización o representa una verdadera infección.

Tradicionalmente, el tratamiento de elección ha sido la anfotericina B y posteriormente las formulaciones lipídicas de anfotericina B. También se disponía de itraconazol que tiene una excelente actividad frente a *Aspergillus spp.* pero presentaba la desventaja de que solo podía emplearse por vía oral⁴⁵. Muy recientemente se ha introducido la formulación intravenosa de itraconazol por lo que en un futuro pueden cambiarse las indicaciones de este fármaco.

Desde finales de la década de los 90 se dispone de dos nuevos antifúngicos con actividad frente a *Aspergillus spp.* El voriconazol se ha mostrado más eficaz que la anfotericina B deoxicolato (1-1,5 mg/kg/día) en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva⁴⁶. Por otro lado, la caspofungina se ha mostrado útil como tratamiento de rescate tras fracaso de la terapia convencional en un estudio que incluía aspergilosis de diversa localización pero principalmente pulmonar⁴⁷.

Hoy en día, aunque se carece de ensayos clínicos bien diseñados, se recomienda en empleo de terapia combinada para el tratamiento de la aspergilosis invasiva ya que se ha comprobado en series de casos que se asocia a una mayor tasa de curación y supervivencia que la monoterapia⁴⁸. Queda aún por definir cuál de las posibles combinaciones es más eficaz⁴⁹.

MIEMBROS PARTICIPANTES EN "RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS PARA INFECCIONES FÚNGICAS EN EL PACIENTE CRÍTICO NO NEUTROPÉNICO"

José Garnacho Montero¹
Cristóbal León²
Benito Almirante Gragera³
Francisco Álvarez Lerma⁴
Manuel Cuenca Estrella⁵
José Ángel García Rodríguez⁶
Santiago Grau Cerrato⁷
Estrella Martín Mazuelos⁸
José Mensa Pueyo⁹
Juan Nolla Salas¹⁰
Pedro Olachea¹¹
Carlos Ortiz Leyba¹²
José Prieto Prieto¹³
Alejandro Hugo Rodríguez¹⁴
Miguel Sánchez García¹⁵

- ¹Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital U. Virgen del Rocío. Sevilla. (Grupo Trabajo Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias).
- ²Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. (Grupo Trabajo Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias).
- ³Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. (Grupo de Estudio de Infección Nosocomial de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).
- ⁴Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona. (Grupo Trabajo Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias).
- ⁵Instituto Carlos III. Madrid. (Grupo de Estudio de Infección Nosocomial de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).
- ⁶Departamento de Microbiología. Universidad de Salamanca. Salamanca. (Sociedad Española de Quimioterapia).
- ⁷Servicio de Farmacia, IMAS. Hospital del Mar. Barcelona. (Grupo de Estudio de Infección en el Paciente Crítico de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).
- ⁸Servicio de Microbiología. Hospital de Valme. Sevilla. (Grupo de Estudio de Infección en el Paciente Crítico de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).
- ⁹Servicio de Infecciones. Hospital Clinic. Barcelona. (Sociedad Española de Quimioterapia).
- ¹⁰Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona. (Grupo Trabajo Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias).
- ¹¹Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital de Galdakao. Vizcaya. (Grupo de Estudio de Infección en el Paciente Crítico de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).
- ¹²Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital U. Virgen del Rocío. Sevilla. (Grupo Trabajo Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias).
- ¹³Departamento de Microbiología. Universidad Complutense. Madrid. (Sociedad Española de Quimioterapia).
- ¹⁴Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Joan XXIII. Tarragona. (Grupo Trabajo Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias).
- ¹⁵Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Alcalá de Henares. Madrid. (Grupo Trabajo Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias).

Bibliografía

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1564-54.
2. Büchner T, Fegeler W, Bernhardt H, Brockmeyer N, Duswald KH, Herrmann M. Treatment of severe candida infections in high-risk patients in Germany: Consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 337-52.
3. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SD, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
4. Garnacho Montero J, León Gil C, Almirante Grajera B, Álvarez Lerma F, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, et al. Recomendaciones terapéuticas en el paciente crítico no neutropénico. Conferencia de Consenso. Conclusiones. *Med Intensiva Supl* 2005; 3 (1): 43-52.
5. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 510-5.
6. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals. Secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311-20.
7. Olachea 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.
8. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil, 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. *Intensive Care Med* 1997; 23: 23-30.
9. Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Haube H, Dalle P, Chavanet P, et al. Candidemia in critically ill patients: Difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2162-9.

10. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, el-Ebahi M, Haber J, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24: 206-16.
11. 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.
12. 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.
13. Rex J, Bennett J, Sugar A, Pappas P, van der Horst C, Edwards J, 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: 1325-10.
14. Anaissie EJ, Daouiche 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.
15. Phillips P, Shafan 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. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 337-45.
16. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2001; 36: 1221-8.
17. Cuenca-Estrella M, Rodríguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almela M, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance program, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 194-9.
18. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein R, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
19. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The Epidemiology of Nephrotoxicity Associated with Conventional Amphotericin B Therapy. *Am J Med* 2001; 111:528-34.
20. Walsh T, Hiemenz J, Seibel N, Perfect J, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1383-96.
21. Walsh T, Finberg R, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-71.
22. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402.
23. Ostrosky-Zeichner L, Man KA, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003; 37: 415-25.
24. Kullberg BJ, Pappas P, Ruhnke M, Viscoli C, Cleary JD, Rubinstein E, et al. Voriconazole compared with strategy of amphotericin B followed by fluconazole for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 41S.
25. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702.
26. Álvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, León C. Candiduria in critically ill patients admitted to the intensive care units. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1069-76.
27. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection in rarely symptomatic: a prospective study of 1497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 678-82.
28. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: A randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 19-24.
29. Drew RH, Arthur RR, Perfect JR. Is it time to abandon the use of amphotericin B bladder irrigation? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1465-70.
30. Agustín J, Lacson S, Rafalli J, Aguro M, Wormser G. Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: preliminary findings based on three cases. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 686-7.
31. Rello J, Esandi ME, Díaz E, et al. The role of *Candida* spp isolated from bronchoscopic samples in non-neutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146-9.
32. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill non-neutropenic patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 583-90.
33. Azoulay E, Cohen Y, Zahar JR, Garrouste-Oregeas M, Adrie C, Moine P, et al. Practices in non-neutropenic ICU patients with *Candida*-positive airway specimens. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1384-9.
34. 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.
35. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of pre-emptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2443-9.
36. Rocco TR, Reinert SE, Simms HH. Effects of fluconazole administration in critically ill patients. *Arch Surg* 2000; 135: 160-5.
37. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349-53.
38. Dimopopulos G, Piagnerelli M, Berre J, Eddafali B, Salmon I, Vincet JL. Disseminated aspergillosis in intensive care unit patients: an autopsy study. *J Chemother* 2003; 15: 71-5.
39. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Wijngaerden EV. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 170: 621-5.
40. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennet JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
41. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Vallés J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1473-5.
42. Dimopopulos G, Piagnerelli M, Berre J, Eddafali B, Salmon I, Vincet JL. Disseminated aspergillosis in intensive care unit patients: an autopsy study. *J Chemother* 2003; 15: 71-5.
43. Hartemink KJ, Paul MA, Spijkstra JJ, Girbes AR, Polderman KH. Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis? *Intensive Care Med* 2003; 29: 2068-71.
44. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Álvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of *Aspergillus* spp from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation, and outcome. *Crit Care* 2005; 9: R191-R199.
45. Denning DW, Hostetler JS, Kauffman CA, Pappas P, et al. NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 22-5.
46. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
47. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen, FB, for the Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and Safety of Caspofungin for Treatment of Invasive Aspergillosis in Patients Refractory to or Intolerant of Conventional Antifungal Therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1563-71.
48. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797-802.
49. Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 854-69.