

## Agentes antimicóticos para la prevención de infecciones micóticas en pacientes no neutropénicos en estado crítico

Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Agentes antimicóticos para la prevención de infecciones micóticas en pacientes no neutropénicos en estado crítico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.

### ANTECEDENTES

Las infecciones micóticas invasivas, causas importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes en estado crítico, pueden prevenirse con la administración profiláctica de agentes antimicóticos.

### OBJETIVOS

Este estudio procura identificar sistemáticamente y resumir los efectos de la profilaxis antimicótica en pacientes adultos no neutropénicos en estado crítico sobre la mortalidad por todas las causas y la incidencia de infecciones micóticas invasivas.

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) (CENTRAL), (The Cochrane Library, número 3, 2005), MEDLINE (1966 hasta 2 septiembre 2005), y en EMBASE (1980 hasta semana 36, 2005). También se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias, los resúmenes de actas de congresos y reuniones científicas (1998 a 2004) y se estableció contacto con los autores de los estudios incluidos y con los fabricantes farmacéuticos.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios en todos los idiomas que comparaban el uso pro-

filáctico de cualquier agente o régimen antimicótico con placebo, ningún antimicótico u otro agente o régimen antimicótico en pacientes adultos no neutropénicos en estado crítico.

### RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Dos autores aplicaron de forma independiente los criterios de selección, evaluaron la calidad de los ensayos y extrajeron los datos realizando un análisis del tipo intención-de-tratar (*intention-to-treat analysis*). Las diferencias se resolvieron mediante discusión. Los datos se sintetizaron mediante un modelo de efectos aleatorios y los resultados se expresaron como el riesgo relativo, con intervalos de confianza (IC) del 95%.

### RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyeron 12 ensayos únicos (8 comparaban fluconazol y 4 ketoconazol con ningún antimicótico o con un agente no absorbible) con un total de 1.606 pacientes asignados al azar. Para las medidas de resultado de mortalidad total y de infecciones micóticas invasivas, casi todos los ensayos sobre fluconazol y ketoconazol mostraron, por separado, una reducción de los riesgos no significativa con la profilaxis. Cuando se combinaron, el fluconazol y el ketoconazol redujeron la mortalidad total alrededor del 25% (riesgo relativo 0,76; IC del 95%: 0,59 a 0,97) y las infecciones micóticas invasivas alrededor del 50% (riesgo relativo 0,46; IC del 95%: 0,31 a 0,68). No se identificó ningún aumento significativo de la incidencia de infección o colonización por los agentes patógenos micóticos resistentes a los azoles *Candida glabrata* o *C. krusei*, aunque los IC de las medidas del efecto resumidas fueron amplios. Los efectos adversos no fueron más frecuentes entre los pacientes que recibían profilaxis. Los resultados fueron homogéneos a través de todos los ensayos, a

pesar de una considerable heterogeneidad en las características clínicas y metodológicas.

### IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

Los resultados de esta revisión demuestran que la profilaxis antimicótica, en particular con fluconazol, es eficaz para prevenir las infecciones micóticas invasivas y para reducir la mortalidad total en los pacientes no neutropénicos en estado crítico, aunque la dosis y la duración óptimas de la misma son aún inciertas. La profilaxis antimicótica con fluconazol, por consiguiente, debería ser considerada para los pacientes con mayor riesgo de infecciones micóticas invasivas.

### IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

La identificación prospectiva de aquellos pacientes con mayor riesgo, que pueden beneficiarse más con la profilaxis antimicótica, entre la población general de pacientes en estado crítico, requiere investi-

gación adicional. Aunque se han definido muchos factores de riesgo para la infección micótica, se requiere su integración en algoritmos predictivos de riesgo. La relación coste-efectividad de las estrategias de profilaxis antimicótica no ha sido definida, en parte, en espera de una comprensión más clara de las consecuencias clínicas y económicas atribuibles a las infecciones micóticas invasivas en los pacientes en estado crítico.

La selección o generación de resistencia a los agentes antimicóticos entre los hongos patógenos constituye aún una inquietud potencial fundamental y se requieren estudios adicionales que cuantifiquen dichos efectos ecológicos posibles antes de que pueda recomendarse la adopción generalizada de la profilaxis antimicótica.

El efecto significativo de la profilaxis antimicótica con fluconazol y ketoconazol sobre la mortalidad total demostrado en este estudio es alentador y potencialmente importante clínicamente; se requiere su confirmación en ensayos con el poder estadístico adecuado.

**Comentario:** Los principales argumentos para estudiar el posible beneficio de la profilaxis de la infección fúngica son la dificultad de establecer un diagnóstico de certeza, la total ausencia de especificidad de los signos de la infección fúngica invasora, el frecuente retraso del tratamiento antifúngico y la morbilidad y mortalidad asociadas<sup>1</sup>. Estos motivos han llevado recientemente a varios autores a realizar revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos publicados sobre la profilaxis sistemática de la infección fúngica<sup>2-5</sup>.

Playford et al<sup>2</sup> presentan un metaanálisis basado en 12 ensayos clínicos aleatorizados comparativos sobre la profilaxis con fluconazol (8 estudios) o ketoconazol (4 estudios). El resultado principal de su trabajo es que el empleo sistemático de azoles en una población general de pacientes críticos no neutropénicos reduce en un 50% (*odds ratio* [OR] 0,46, IC del 95%: 0,31-0,68) la incidencia de infección fúngica invasora adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la mortalidad en un 25% (OR 0,76, IC 95%: 0,56-0,97). Los autores de la revisión recomiendan considerar administrar azoles en pacientes con riesgo elevado de desarrollar infección fúngica invasora. La metodología del trabajo realizado tiene la calidad acostumbrada de las revisiones de la base de datos Cochrane, pero conviene hacer algunos comentarios.

En primer lugar llama la atención que solamente uno de los ensayos clínicos individuales muestra resultados con diferencias significativas en la mortalidad. Por separado, ni en el metaanálisis de los estudios que emplean fluconazol (n = 8, OR 0,77, IC 95%: 0,56-1,07) ni en el de ketoconazol (n = 4, OR 0,68; IC 95%: 0,42-1,12) se documentan diferencias significativas. Ninguno de los 10 ensayos clínicos aleatorizados de la revisión sistemática, en los que se documenta adecuadamente la incidencia de infección fúngica invasora, alcanza significación estadística en la comparación del azol con el placebo.

Además, los criterios de selección de los estudios clínicos que componen la revisión sistemática determinan que, aunque en todos los casos se trata de pacientes «inmunocompetentes», la población sea muy heterogénea e incluya pacientes con cirugía abdominal, tanto con apertura del tracto digestivo como sin ella, postoperatorios de cirugía torácica, pacientes politraumatizados, sometidos a cirugía o no, pacientes con patología médica, grandes quemados, pacientes con tumores malignos, pacientes sometidos a una presión antibiótica sistémica variable, etc. Ante este escenario resulta muy difícil extrapolar los resultados del metaanálisis al paciente individual. De hecho, el peso de cada «factor de riesgo» independiente para desarrollar infección fúngica no es conocido. Se han propuesto

sistemas de puntuación que están pendientes de validar<sup>6</sup> y que podrían permitir administrar profilaxis sistémica o iniciar tratamiento antifúngico muy precoz o de sospecha.

También conviene recordar que muchos de los considerados «factores de riesgo» representan en realidad características típicas de nuestros pacientes críticos, como la presencia de un catéter venoso central, el empleo de antibioterapia de amplio espectro, la administración de nutrición parenteral o la ventilación mecánica. Con la intención de prevenir la infección fúngica, por lo tanto, también debe contemplarse la posibilidad de reducir la presencia de catéteres vasculares y la presión antibiótica y favorecer la administración de nutrición enteral sobre la parenteral, si la situación clínica lo permite.

El factor de riesgo más determinante en el desarrollo de la infección fúngica invasora es la colonización del tracto digestivo previa al episodio de infección. Es posible demostrar prácticamente en todos los casos la presencia del hongo en muestras digestivas y que se trata de la misma cepa. Como era de esperar, la revisión sistemática de ensayos clínicos sobre descontaminación selectiva del tracto digestivo en los que se emplean anfotericina B o nistatina como parte del régimen de prevención<sup>4</sup> también muestra una reducción significativa de la infección fúngica. El beneficio añadido de esta estrategia es la menor probabilidad de aparición de resistencias a polienos orales no absorbibles que alcanzan elevadas concentraciones en el tracto digestivo en comparación con la administración de azoles. El empleo sistemático de fluconazol se asocia a la aparición de cepas de *Candida no-albicans* resistentes<sup>7</sup> y se describen aumentos preocupantes en la prevalencia de estas cepas en UCI quirúrgicas que la administran de manera rutinaria, tanto por vía intravenosa como oral.

Finalmente, debido a la relativamente baja incidencia de este tipo de infecciones, en comparación con la de las infecciones bacterianas<sup>8</sup>, en mi opinión debe restringirse el empleo de profilaxis sistémica con azoles a casos aislados. Pacientes que cursan con apertura del tracto digestivo y salida de contenido intestinal, primaria o por dehiscencia de suturas, con colonización fúngica conocida y tratamiento antibiótico sistémico previo de amplio espectro son los que constituyen un subgrupo de alto riesgo. En situaciones de estas características con frecuencia en realidad estaríamos iniciando un tratamiento muy precoz, incluso antes de la aparición de signos clínicos de infección (*pre-emptive treatment*). No existen datos en la literatura que permitan recomendar cuál debe ser el antifúngico a emplear, la vía de administración y la duración del tratamiento.

Dada la fisiopatología de la infección fúngica invasora, en la población general de pacientes críticos no neutropénicos, y considerando la administración sistemática, actualmente parece más razonable sugerir el empleo de la descontaminación selectiva del tracto digestivo con anfotericina B o nistatina en la pasta orofaríngea y por sonda nasogástrica<sup>4</sup> mientras dura el período de riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchez García M. Clinical spectrum of invasive candidiasis in critically ill non-neutropenic patients. *Rev Iberoam Micol.* 2006;23:8-11.
2. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD004920.
3. 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.
4. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: systematic review of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2005;31:898-910.
5. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med.* 2006;34:1216-24.
6. Cuenca Estrella M, Martín Mazuelos E, Álvarez Lerma F, Ortiz Leyba C, León Gil C. Infecciones por *Candida* spp. en el paciente crítico. *Medicina Intensiva Suplementos.* 2005;3:12-20.
7. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34:857-63.
8. Palomar, M, Álvarez Lerma, F, Olaechea, P, Insausti J. ENVIN-UCI Informe 2005. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. 2006.

M. SÁNCHEZ GARCÍA

Servicio de Medicina Intensiva.

Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

**Comentario:** En este metaanálisis, que incluye 12 ensayos clínicos con 1.606 pacientes, se observó una disminución significativa de la mortalidad y de la incidencia de infección fúngica invasora en aquellos pacientes a los que se les aplicó una profilaxis con fluconazol endovenoso. De acuerdo con la conclusión de los autores, esta pauta profiláctica se debería considerar en todos los enfermos con alto riesgo de infección fúngica invasora. Sin embargo, en nuestra opinión, antes de proceder a la aplicación clínica de esta profilaxis conviene tener en cuenta una serie de consideraciones:

1. Aunque desde el punto de vista estadístico no hubo heterogeneidad en el efecto de esta profilaxis antifúngica ( $\chi^2 = 14,81$ ,  $df = 10$ ,  $p = 0,14$ ,  $I^2 = 32,5\%$ ), las poblaciones de los distintos ensayos son clínicamente muy diferentes. Esto se manifiesta claramente en la incidencia de infección fúngica invasora, que varía entre el 0% y el 41%, y la mortalidad (variación del 0% al 54%). Estas circunstancias impiden definir con seguridad cuál es la población en la que la profilaxis con fluconazol podría ser efectiva. Por otra parte, teniendo en cuenta que en el estudio EPCAN<sup>1</sup> la incidencia observada de infección fúngica en 73 UCI españolas fue de un 5,9%, si aplicáramos los resultados del metaanálisis a esta incidencia de infección el número necesario de tratamientos (NNT) para prevenir una infección sería de 31 (IC 95% 25-53).

2. Tal como los propios autores comentan, dada la variabilidad de los diferentes ensayos, tampoco es posible definir cuáles son la dosis y la duración óptimas de la profilaxis (100 - 400 mg/día; dosis única o múltiple).

3. Las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)<sup>2</sup> recomiendan el tratamiento empírico de la candidiasis diseminada en aquellos pacientes no neutropénicos, con factores de riesgo y que estén colonizados por *Candida* spp. en múltiples sitios. En cinco de los ensayos incluidos en el metaanálisis se aporta el dato de colonización por *Candida* spp. al inicio de la profilaxis. Estuvo presente hasta en un 75% de los pacientes a los que se les administró fluconazol profiláctico. Por tanto, en un número amplio de enfermos es posible que se haya hecho un tratamiento empírico de una candidiasis diseminada más que una verdadera profilaxis.

4. Conviene recordar que, aunque no se puede afirmar definitivamente, el uso profiláctico de fluconazol podría aumentar la incidencia de infecciones por *Candida* no *albicans* con resistencia a azoles. En un estudio reciente<sup>3</sup> la incidencia de candidemia en una UCI italiana ha pasado de 1,25 episodios/10.000 pacientes-día/año a 3,06 episodios/10.000 pacientes-día/año a lo largo de un período de 5 años, acompañándose además de un aumento de las fungemias por *Candida* no *albicans* (38% del total en 1999, 60% en 2003). En paralelo, durante ese mismo período el uso profiláctico de fluconazol se había multiplicado por cuatro. En otro estudio retrospectivo<sup>4</sup>, que analizó 491 episodios de candidemia, la profilaxis con fluconazol resultó ser, al realizarse un análisis multivariante, el principal factor relacionado con el aislamiento de *Candida krusei* y *Candida glabrata*.

5. La descontaminación digestiva selectiva (DDS) es un régimen antibiótico de prevención de la infección nosocomial (IN) en enfermos críticos. Con ella se pretende eliminar de la orofaríngea, el estómago y el intestino las bacterias aerobias y los hongos potencialmente patógenos, que son los máximos responsables de la IN (tanto endógenas primarias como secundarias). Al mismo tiempo, la asociación antibiótica elegida ha de respetar la flora anaerobia habitual del tracto digestivo. La forma clásica de DDS utiliza dos componentes: a) aplicación tópica de antibióticos no absorbibles (habitualmente polimixina E, tobramicina y anfotericina B) en la orofaríngea y a través de la sonda nasogástrica y b) administración endovenosa de antibióticos (habitualmente cefotaxima, durante los cuatro primeros días) para prevenir las infecciones precoces.

En un reciente metaanálisis<sup>5</sup>, en el que se incluyeron 36 ensayos con 6.922 pacientes, se observó una disminución significativa de la incidencia de las infecciones respiratorias nosocomiales (OR 0,35; IC 95 0,29-0,41) y de la mortalidad (OR 0,78; IC 95% 0,68-0,89). El NNT para prevenir una infección fue de 5 pacientes, y el NNT para evitar una muerte fue de 21.

Si analizamos específicamente el problema de la infección fúngica, en otro metaanálisis<sup>6</sup>, que valora 42 estudios con 6.075 pacientes, se demostró que la DDS redujo un 30% tanto la colonización (OR 0,32; IC 95 0,19-0,53) como la infección fúngica (OR 0,3; IC 95 0,17-0,53).

Por otra parte, la utilización de DDS a largo plazo no se ha acompañado de la aparición de microorganismos multirresistentes<sup>7</sup>, lo que parece estar directamente relacionado con el empleo de antibióticos/antifúngicos no absorbibles, con lo que se consigue mantener concentraciones elevadas de los mismos en la luz intestinal y evitar sus efectos sistémicos. En este sentido, ni con el empleo enteral de fluconazol se estaría en condiciones de reducir la aparición de *Candida* spp. resistente, ya que se absorbe correctamente en el tracto digestivo.

Es decir, la utilización de profilaxis intravenosa con fluconazol no parece que aporte mayores beneficios que la DDS, teniendo además esta última mayor peso de evidencia y más experiencia de uso a largo plazo en pacientes críticos.

En resumen, en nuestra opinión, antes de aplicar de forma rutinaria en la práctica clínica las conclusiones del presente metaanálisis es necesario que exista un ensayo clínico amplio y adecuadamente estratificado, que permita confirmar los resultados e identificar al mismo tiempo el grupo de pacientes de UCI con mayor beneficio. Además, en dicho ensayo habría que comparar la eficacia y seguridad del fluconazol con la de la DDS, ya que la evidencia científica disponible recomienda que sea ésta la pauta de comparación y no sólo un placebo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez MA, León C, Nolla J, Jordá R, León MA, Pontes MJ and Study Group Epcan. Use of antifungal agents in critically ill patients. A Spanish multicentre study. Final results. *Intensive Care Medicine*. 2000; 26 Supl 3: S376.
2. 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.
3. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMJ Infect Dis*. 2006;6:21-6.
4. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1122-8.
5. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1): CD000022.
6. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: systematic review of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2005;31:898-910.
7. Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguyen-Michel A, Martin C. Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. *Crit Care Med*. 2003;31:2090-5.

P. RASCADO SEDES Y L. ÁLVAREZ ROCHA  
Servicio de Medicina Intensiva.

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.