



ORIGINAL

Micafungina en pacientes críticos ingresados en unidad de cuidados intensivos



F. Álvarez-Lerma^{a,*}, S. Grau^b, C. López^c, J.D. Jiménez^d, M.V. Trasmonte^e, M. Nieto^f, G. Parra^g, E. Herrero^h y Grupo de Estudio de Micafungina en UCI[◇]

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

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

^d Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Don Benito, Villanueva Badajoz, España

^e Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

^f Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^g Servicio de Medicina Intensiva, Hospital La Vega, Murcia, España

^h Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Torrevieja Salud, Torrevieja, Alicante, España

Recibido el 8 de junio de 2014; aceptado el 29 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 20 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Micafungina;
Paciente crítico;
Unidad de cuidados intensivos;
Indicaciones;
Factores pronóstico

Resumen

Objetivos: Determinar los motivos de prescripción, características de los pacientes y factores que influyeron en la evolución de pacientes críticos que utilizaron micafungina (MCF) durante su estancia en UCI españolas.

Material y método: Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico. Se han incluido los pacientes ingresados en UCI entre marzo de 2011 y octubre de 2012 (20 meses) que recibieron MCF por cualquier motivo. La gravedad al inicio del tratamiento se midió con las escalas APACHE II, SOFA, Child-Pugh e índice MELD. Los motivos de utilización de MCF se clasificaron como profilaxis, tratamiento anticipado, tratamiento empírico y tratamiento dirigido. Las características de empleo valoradas fueron dosis de carga, dosis diaria y días de tratamiento. Las variables continuas se expresan como medias y desviación estándar o medianas y las categóricas como porcentajes. Se realizó análisis multivariante para identificar las variables relacionadas con mortalidad intra-UCI.

Resultados: Se incluyeron 139 pacientes en 19 UCI españolas con edad de 57,3 (17,1) años, 89 (64%) hombres, con patología quirúrgica (53,2%) y/o médica (44,6%), APACHE II de 20,6 (7,7) y SOFA de 8,4 (4,3) que recibían ventilación mecánica (84,2%), nutrición parenteral (59%), depuración extrarrenal (37,4%) y esteroides (37,4%). MCF se indicó como tratamiento empírico

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Falvarez@parcdesalutmar.cat (F. Álvarez-Lerma).

◇ El listado con los médicos y hospitales que forman parte del Grupo de Estudio de Micafungina en UCI está disponible en el [anexo 1](#).

de una infección probada en 51 (36,7%) casos, como tratamiento anticipado en 50 (36%), en especial por aplicación del *Candida score* (32 casos), como tratamiento dirigido de una infección documentada en 23 (16,5%) y finalmente como profilaxis en 15 (10,8%) casos. En 108 (77%) casos se administró una dosis/día de 100 mg y solo en 9 casos (6,5%) dosis de carga. La duración media del tratamiento fue de 13,1 (13) días. Fallecieron en UCI 59 (42,4%) pacientes y 16 después de alta (mortalidad hospitalaria del 53,9%). Los factores con riesgo independiente de mortalidad intra-UCI fueron el índice de Child-Pugh (OR 1,45; IC 95% 1,162-1,813; $p=0,001$) y el índice MELD (OR 1,05; IC 95% 1,011-1,099; $p=0,014$).

Conclusiones: MCF se administra mayoritariamente a dosis de 100 mg/día, sin dosis de carga y en el 72,7% de los casos como tratamiento anticipado o tratamiento empírico. Los factores que mejor predicen la mortalidad fueron los indicadores de insuficiencia hepática en el momento de iniciar el tratamiento.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Micafungin;
Critically ill patients;
Intensive care unit;
Indications;
Prognostic factors

Patients treated with micafungin during their stay in intensive care unit

Abstract

Objectives: To determine the reasons of prescription, the characteristics of patients and factors that affected the outcome of critically ill patients treated with micafungin (MCF) during their stay in Spanish ICUs.

Material and methods: Observational, retrospective and multicenter study. Patients admitted to the ICU between March 2011 and October 2012 (20-month period) treated with MCF for any reason were included in the study. Severity of patients at the beginning of treatment was measured with the APACHE II, SOFA, Child-Pugh and MELD scores. Reasons for the use of MCF were classified as prophylaxis, preemptive treatment, empirical treatment and directed treatment. Continuous variables are expressed as mean and standard deviation or median, and categorical variables as percentages. A multivariate analysis was performed to identify variables related to intra-ICU mortality.

Results: The study population included 139 patients admitted to 19 Spanish ICUs, with a mean age of 57.3 (17.1) years, 89 (64%) men, with surgical (53.2%) and/or medical (44.6%) conditions, APACHE II score of 20.6 (7.7) and SOFA score of 8.4 (4.3), with 84.2% of patients requiring mechanical ventilation, 59% parenteral nutrition, 37.4% extrarenal deuration procedures and 37.4% treatment with steroids. MCF was indicated as empirical treatment of a proven infection in 51 (36.7%) cases, pre-emptive treatment in 50 (36%) especially as a result of the application of the *Candida score* (32 cases), directed treatment of fungal infection in 23 (16.5%) and as prophylactic treatment in 15 (10.8%) cases. In 108 (77%) cases, a daily dose of 100 mg was administered, with a loading dose in only 9 cases (6.5%). The mean duration of treatment was 13.1 (13) days. A total of 59 (42.4%) patients died during their stay in the ICU and 16 after ICU discharge (hospital mortality 53.9%). Independent risk factors for intra-ICU mortality were the Child-Pugh score (OR 1.45, 95% CI 1.162-1.813; $P=.001$) and the MELD score (OR 1.05, 95% CI 1.011-1.099; $P=.014$).

Conclusions: MCF is usually administered at a dose of 100 mg/day, without loading dose and in 72.7% of cases as pre-emptive or empirical treatment. Factors that better predicted mortality were indicators of liver insufficiency at the time of starting treatment.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

En las 2 últimas décadas se ha detectado en los pacientes críticos ingresados en los servicios o unidades de cuidados intensivos (UCI) un incremento de infecciones producidas por hongos, en especial por las diferentes especies de *Candida*¹⁻⁵. Paralelamente se han descrito los escenarios clínicos en los que es frecuente identificar estas infecciones y se han propuesto diferentes escalas (*Candida score*, índice de Pittet) para seleccionar a aquellos pacientes con mayor riesgo de infección fúngica lo que ha llevado al

desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (tratamiento anticipado)⁶⁻⁸. Diferentes sociedades científicas han publicado guías para el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones coincidiendo todas ellas en la recomendación de utilizar candidinas en el tratamiento empírico y dirigido de infecciones fúngicas probables o probadas en pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica o exposición previa a azoles⁹⁻¹².

En nuestro país existen comercializados 3 antifúngicos de la familia de las candidinas. El último que fue aprobado para su uso clínico, en el año 2010, fue la micafungina

(MCF)¹³. Este nuevo antifúngico ha demostrado una potente actividad *in vitro* frente a todas las especies de *Candida* spp., incluidas especies de *C. no-albicans* como *Candida glabrata* (*C. glabrata*) o *Candida krusei* que son más resistentes a fármacos como el fluconazol^{14,15}. Su desarrollo clínico previo a la comercialización incluyó a más de 3.000 pacientes en distintos ensayos clínicos en todo el mundo, de los que más de 300 estaban en edad pediátrica¹⁶. La MCF ha demostrado su eficacia en estudios de equivalencia en candidiasis invasivas (adultos y niños, incluidos neonatos), en profilaxis de la infección por *Candida* spp. en pacientes sometidos a trasplante de células precursoras hematopoyéticas (adultos y niños, incluidos neonatos) y en la candidiasis esofágica (adultos) por lo cual ha sido aprobada para esas indicaciones por las agencias reguladoras de medicamentos¹⁶⁻²¹.

En los pacientes críticos la experiencia es limitada¹⁹ por lo que es necesario conocer en la práctica clínica real las indicaciones por las que se prescribe así como los factores que determinan la evolución de los pacientes en los que se administra. Por este motivo se ha desarrollado este estudio con la intención de describir el escenario de su utilización en el entorno de pacientes críticos, en UCI españolas.

Material y métodos

Diseño del estudio. Estudio retrospectivo, observacional, de participación voluntaria y multicéntrico. Los datos se han obtenido de las historias clínicas de los pacientes ingresados en las UCI participantes. El estudio fue aprobado por el CEIC del hospital coordinador.

Sujeto de estudio. Se ha definido como el paciente ingresado en las UCI participantes entre marzo de 2011 y octubre de 2012 (ambos inclusive) que recibió MCF durante 5 o más días por cualquier motivo o indicación. El período de observación retrospectiva de cada paciente finalizó cuando el paciente fue dado de alta del hospital.

Variables del estudio. Para cada sujeto de estudio se ha cumplimentado un cuaderno de recogida de datos en el que se han incluido variables demográficas, características de los pacientes, nivel de gravedad al inicio del tratamiento valorados por el APACHE II²² y el SOFA²³, motivos de indicación de MCF, localización de la infección, etiología, respuesta inflamatoria sistémica, dosis y días de tratamiento con MCF, forma de administración de la MCF (dosis de carga, primera elección, rescate, combinado), respuesta clínica y microbiológica, tolerabilidad, en especial función hepática valorada mediante la aplicación del índice MELD²⁴ y del Child-Pugh²⁵ al inicio y final del tratamiento con MCF, motivos de finalización y estado vital al alta de UCI y del hospital independientemente del motivo del *exitus* (mortalidad global). Los enfermos se clasificaron, de acuerdo con la enfermedad de base, en médicos, quirúrgicos, traumáticos y coronarios. Los pacientes coronarios fueron aquellos cuyo motivo de ingreso fue un síndrome isquémico agudo como angina o infarto de miocardio. Los pacientes traumáticos incluían a los pacientes cuyo motivo de ingreso eran lesiones agudas producidas por un traumatismo. Se incluyeron como pacientes quirúrgicos aquellos cuyo motivo de ingreso en UCI fue el control postoperatorio de una intervención programada. Los pacientes médicos

eran aquellos cuyo motivo de ingreso no era ninguno de los anteriores, incluyéndose aquellos que ingresaron por complicaciones médicas después de una intervención quirúrgica.

Para identificar las distintas comorbilidades se han empleado las siguientes definiciones: *diabetes mellitus*, cuando el paciente precisa de insulina antes del ingreso en el hospital; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cuando se dispone de una espirometría forzada con una reducción del volumen espiratorio máximo en el primer segundo y del cociente volumen espiratorio máximo en el primer segundo/capacidad vital forzada; cirrosis hepática, si se ha confirmado mediante biopsia o existen signos de hipertensión portal como varices esofágicas o ascitis; neoplasia sólida, si se dispone de confirmación histológica; neoplasia hematológica, si está confirmada por diagnóstico de seguridad; inmunodeficiencia, si cumple los criterios de sida aceptados por los Centers for Disease Control²⁶ o si presenta otras inmunodeficiencias, ya sean congénitas o adquiridas; trasplante de órganos, si existe trasplante previo de pulmón, corazón, riñón, médula ósea u otros; neutropenia, si el recuento total de neutrófilos es menor de 500/l, previo al inicio del tratamiento con MCF; insuficiencia renal, cuando el paciente precisa cualquiera de las técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis, diálisis peritoneal) en el momento de ingreso en el hospital; utilización de corticoides, si consume una dosis/día equivalente a 20 mg de prednisona durante al menos 2 semanas; quimioterapia, haber recibido tratamiento con citostáticos en los 30 días previos al día del inicio de tratamiento con MCF, ya sea como tratamiento de una neoplasia, de un trasplante o por una enfermedad autoinmune. Los criterios utilizados para el diagnóstico de las distintas infecciones han sido los establecidos por los Centers for Disease Control²⁷ y que son empleados en los estudios de vigilancia de pacientes críticos que se siguen en nuestro país²⁸.

La variable principal del estudio ha sido la forma de prescripción de la MCF que se ha clasificado como: a) tratamiento profiláctico, b) tratamiento anticipado (sepsis grave, sin foco de infección), c) tratamiento empírico de una infección probada, y d) tratamiento dirigido de una infección documentada.

El tamaño muestral de este estudio observacional viene determinado por un criterio de viabilidad para llevar a cabo un estudio de estas características y no está basado, por tanto, en consideraciones de potencia estadística.

Análisis estadístico. Se presentan resúmenes descriptivos de los resultados en forma de tablas o gráficos. Las variables continuas se expresan como media, desviación estándar (DE), mínimo, percentil 25, percentil 50 (mediana), percentil 75 y las variables categóricas en forma de porcentajes de cada categoría. Con la finalidad de identificar las variables que mantienen asociación con la mortalidad intra-UCI, se llevó a efecto un análisis logístico multidimensional. En el análisis se incluyeron todas aquellas variables que en el análisis bivariado mostraron asociación significativa con la mortalidad. Las variables se introdujeron paso a paso en el modelo multivariante según el test de máxima verosimilitud hasta obtener el modelo final. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS/18.0 (IBM Corp).

Tabla 1 Formas de prescripción y motivos por los que se ha elegido micafungina para el tratamiento de pacientes críticos con sospecha o seguridad de infección fúngica

	Pacientes 139
Formas de prescripción de MCF, n.º (%)	
<i>Tratamiento profiláctico</i>	15 (10,8)
Postoperatorio de cirugía gastroduodenal	10 (7,2)
Síndrome febril en paciente hematológico	3 (2,2)
<i>Tratamiento anticipado</i>	50 (36)
Aplicación del <i>Candida score</i>	24 (17,3)
Candidiasis multifocal	8 (5,8)
<i>Tratamiento empírico de infección probada</i>	51 (36,7)
<i>Tratamiento dirigido de infección probada</i>	23 (16,5)
Motivos de elección de MCF como tratamiento de una infección probada, n.º (%)^a	
<i>Paciente inestable</i>	81 (58,3)
<i>Sospecha de resistencia a azoles</i>	78 (56,1)
<i>Presencia de insuficiencia renal</i>	62 (44,6)
<i>Localización de la infección</i>	60 (43,2)
<i>Espectro de acción de MCF</i>	57 (41)
<i>Protocolo del hospital</i>	36 (25,9)
<i>Guías de uso de antifúngicos de la UCI</i>	25 (18)
<i>Opinión del consultor</i>	25 (18)
<i>Fracaso de tratamiento previo</i>	17 (12,2)
<i>Identificación de un hongo resistente a azoles</i>	10 (7,2)
<i>Intolerancia a antifúngicos previos</i>	2 (1,4)

MCF: micafungina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

^a En 27 ocasiones no se especifica el motivo de elección de micafungina.

Resultados

Se han incluido 139 pacientes en 19 UCI (media 7,3; mínimo 1-máximo 20) con un APACHE II en el momento de iniciar el tratamiento con la MCF de 20,6 (DE 7,7) y un SOFA de 8,4 (DE 4,3). Entre sus características principales destacan una edad media de 57,3 (17,1) años, 89 (64%) eran hombres y las patologías de base predominantes fueron quirúrgicas (53,2%) y médicas (44,6%). La estancia de los pacientes en UCI y en el hospital fue de 23,5 [13-45] y 44 [25-78] días de mediana respectivamente. Presentaron numerosas comorbilidades entre las que destacan la *diabetes mellitus* (25,2%), inmunosupresión (23,0%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (18,7%), insuficiencia renal crónica (15,1%) y neoplasia sólida (15,1%). La mayoría de ellos utilizaban 4 o más dispositivos invasivos (84,2%), habían recibido antibióticos previamente (77%), precisaban de nutrición parenteral total (59%) y habían sido sometidos a cirugía antes de su ingreso en UCI (46%).

Las formas de prescripción de la MCF (tabla 1) fueron principalmente el tratamiento empírico de una infección probada en 51 (36,7%) casos, seguido del tratamiento anticipado en 50 (36,0%), en especial por aplicación del *Candida*

score (32 casos), del tratamiento dirigido de una infección documentada en 23 (16,5%) y finalmente como profilaxis en 15 (10,8%) casos, en especial en el postoperatorio de cirugía gastroduodenal (10 casos) siendo menos frecuente como profilaxis en pacientes hematológicos con fiebre. Entre los motivos que han decidido su elección para tratamiento de una infección probada con o sin diagnóstico etiológico conocido (tabla 1) están la presencia de un paciente inestable (81; 58,3%), la sospecha de hongo multirresistente (78; 56,1%), la presencia de insuficiencia renal (62; 44,6%), la localización de la infección (60; 43,2%) y el espectro de MCF (57; 41,0%).

Las infecciones que motivaron la indicación de la MCF se incluyen en la tabla 2 predominando las peritonitis y/o abscesos abdominales (59; 42,4%) y las candidemias (25; 18,0%). En el 81,3% de los casos la infección se presentó como sepsis grave o shock séptico. La repercusión sistémica de las infecciones ha afectado predominantemente al aparato respiratorio (un 65,5% de los casos), al cardiovascular (54%) y al renal (43,2%). Se llegó a conocer el responsable de la infección en 101 casos y en 73 (53,5%) se identificaron uno o más hongos, en especial *Candida albicans* en 31 casos, y *C. glabrata* en 15 casos. En 7 ocasiones fue un *Aspergillus* spp.

La MCF se ha indicado como antifúngico de primera elección en 82 (59%) casos y como tratamiento de rescate en 57 (41%) en especial tras la utilización de fluconazol (34 ocasiones) y voriconazol (9 casos) (tabla 3). La mediana de días de estancia en UCI previos a la indicación de MCF fue de 7 [1-13,5] días. La dosis diaria más utilizada fue la de 100 mg/día en 108 (77,7%) casos seguido de 150 mg/día en 25 (18,8%). Solo en 9 (6,5%) casos se administró dosis de carga. La duración media del tratamiento con MCF ha sido de 13,1 (13) días, mediana 11 [6-14] días.

La respuesta clínica al finalizar el tratamiento con MCF fue valorada como de curación o mejoría en 72 (51,8%) ocasiones y de fracaso o sin cambios en 34 (24,4%) siendo el resto de caso no evaluables o indeterminados. La mayoría de los casos no evaluables correspondieron a tratamientos anticipados en los que no se pudo identificar una infección fúngica. La respuesta microbiológica fue clasificada como erradicación en 38 ocasiones (27,3%) y persistencia en 8 (5,8%) casos no siendo posible valorar la respuesta en el resto de los casos por falta de microbiología o por no realizarse seguimiento microbiológico. Los motivos para retirar la medicación se incluyen en la tabla 4.

El índice MELD se determinó al inicio del tratamiento en 111 ocasiones y en 104 pacientes en la semana posterior tras finalizar el tratamiento, siendo las medianas de 19 [11-24] y 14,5 [8-22] ($p < 0,001$) respectivamente. La graduación de la función hepática mediante la aplicación de la escala de Child-Pugh se ha realizado en 124 casos al inicio del tratamiento y en 116 en la semana posterior a su finalización, observándose en las 2 ocasiones una mediana de 7 [6-8]. Los cambios en ambos índices durante el tratamiento con MCF se incluyen en la tabla 5. En 30 (21,6%) pacientes se han registrado 76 reacciones adversas durante la administración de MCF y solo una de ellas ha sido motivo de retirada de la medicación. Han predominado la presencia de hiperbilirrubinemia (11,5%), anemia (9,4%), fiebre (8,6%), hipocalcemia (7,2%), hipopotasemia (5,8%), hipomagnesemia (4,3%), diarrea (4,3%), bradicardia (1,4%), eritrodermia (1,4%), escalofríos (0,7%), dolores musculares

Tabla 2 Características de las infecciones tratadas con micafungina en pacientes críticos

	Pacientes 139
<i>Días desde sospecha de infección hasta inicio de tratamiento con MCF, mediana [25-75]</i>	1 [0-3,5]
<i>Nivel de gravedad el día de inicio de MCF</i>	
APACHE II, media (DE)	20,6 (7,7)
SOFA, media (DE)	8,4 (4,3)
<i>Órganos afectados (SOFA)</i>	
Respiratorio	91 (65,5)
Cardiovascular	75 (54)
Renal	60 (43,2)
SNC	34 (24,5)
Hepático	34 (24,5)
Coagulación	53 (37,4)
<i>Respuesta inflamatoria de la infección, n.º (%)</i>	
No SIRS	6 (4,3)
Sepsis	16 (11,5)
Sepsis grave	31 (22,3)
Shock séptico	66 (47,5)
<i>Localización de la infección</i>	
Peritonitis	45 (32,4)
Candidemia	25 (18)
Absceso intraabdominal	14 (10,1)
Catéter endovascular	11 (7,9)
Piel y partes blandas	8 (5,8)
Pleuritis/empiema	5 (3,6)
Endocarditis	4 (2,9)
Absceso no abdominal	3 (2,2)
Candidiasis crónica diseminada	2 (1,4)
Osteomielitis/artritis séptica	1 (0,7)
<i>Identificación del agente patógeno, n.º (%)</i>	101 (72,2)
Solo bacterias	28
Bacterias y hongos	10
Solo hongos	63
<i>Hongos identificados</i>	
<i>Candida albicans</i>	31
<i>Candida no albicans</i>	35
<i>Candida glabrata</i>	15
<i>Candida parapsilosis</i>	8
<i>Candida krusei</i>	6
<i>Candida tropicalis</i>	6
<i>Candida spp.</i>	5
<i>Aspergillus spp.</i>	7

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; DE: desviación estándar; MCF: micafungina; SIRS: systemic inflammatory response syndrome; SNC: sistema nervioso central; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

(0,7%), náuseas (0,7%), fallo hepático (0,7%) y rash cutáneo y eosinofilia (0,7%). En 33 ocasiones los efectos adversos se han clasificado como moderados, en 30 como leves y en 13 como graves destacando en esta valoración 8 casos de hiperbilirrubinemia, 2 de anemia, y uno de hipocalcemia, de fiebre y un fallo hepático respectivamente. En 52 (68,4%) ocasiones la relación del efecto adverso con el uso de MCF ha

Tabla 3 Características de empleo de la micafungina en pacientes críticos

	Pacientes 139
<i>Utilización previa de otros antifúngicos, n.º (%)</i>	
Tratamiento de primera elección	82 (59)
Tratamiento de rescate	57 (41)
<i>Antifúngicos utilizados previamente, n.º (%)^a</i>	
Fluconazol	34 (24,5)
Anfotericina B (diversas formulaciones)	8 (5,8)
Anidulafungina	8 (5,8)
Caspofungina	4 (2,9)
Voriconazol	9 (6,5)
Posaconazol	3 (2,2)
Itraconazol	1 (0,7)
<i>Días de uso de antifúngicos previos a MCF, mediana [25-75]</i>	7 [2,5-13,5]
<i>Días de estancia en UCI hasta inicio de MCF, mediana [25-75]</i>	6 [1-13,5]
<i>Dosis de carga, n.º (%)</i>	
No	130 (93,5)
150 mg	7 (5,0)
200 mg	2 (1,4)
<i>Dosis diaria, n.º (%)</i>	
50 mg	1 (0,7)
100 mg	108 (77,7)
150 mg	25 (18)
200 mg	3 (2,2)
Otras dosis	2 (1,4)
<i>Días de tratamiento con MCF, mediana [25-75]</i>	11 [6-14]

MCF: micafungina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

^a En 10 ocasiones los pacientes han utilizado 2 o más antifúngicos previos a la MCF.

sido valorada como dudosa, en 20 (26,3%) como posible y en 4 (5,3%) como probable, siendo clasificados en esta categoría un caso de fiebre, de hipomagnesemia, de fallo hepático y de rash cutáneo asociado a eosinofilia.

Fueron *exitus* durante su estancia en UCI 59 (42,4%) pacientes y otros 16 después de alta de UCI (mortalidad hospitalaria 53,9%). En la *tabla 6* se incluye el análisis bivariado de las variables analizadas dependiendo de la mortalidad intra-UCI. Los factores relacionados con mortalidad fueron: trasplante de médula ósea ($p=0,038$), uso de NTP ($p=0,042$), necesidad de depuración extrarrenal ($p=0,012$) y los indicadores de fracaso orgánico al inicio del tratamiento: SOFA ($p<0,001$), índice MELD ($p<0,001$) e índice de Child-Pugh ($p<0,001$). La localización del foco de infección en un catéter ha sido un factor asociado con menor mortalidad ($p=0,024$). Los factores con riesgo independientes de mortalidad intra-UCI fueron el índice de Child-Pugh (OR 1,45; IC 95% 1,162-1,813; $p=0,001$) y el índice MELD (OR 1,05; IC 95% 1,011-1,099; $p=0,014$) al inicio del tratamiento. La capacidad de discriminación del modelo se comprobó calculando el área bajo la curva y su intervalo de confianza del 95% obteniéndose un resultado de 0,752 (0,658-0,846).

Tabla 4 Respuesta clínica y microbiológica de las infecciones tratadas con micafungina

	Pacientes 139
<i>Respuesta clínica al finalizar el tratamiento con MCF, n.º (%)</i>	
Curación	28 (20,1)
Mejoría	44 (31,7)
Fracaso	22 (15,8)
Sin cambios	12 (8,6)
Indeterminado/no evaluable ^a	33 (23,7)
<i>Respuesta microbiológica al finalizar el tratamiento con MCF, n.º (%)</i>	
Negativización de cultivos	38 (27,3)
No seguimiento microbiológico	30 (21,6)
Persistencia del mismo hongo	8 (5,8)
Aparición de otro microorganismo	5 (3,6)
Indeterminado/no evaluable ^b	58 (41,7)
<i>Motivos de finalización tratamiento con MCF, n.º (%)</i>	
Fin del tratamiento por curación o mejoría	45 (32,4)
<i>Exitus</i>	21 (15,5)
Cultivos para hongos negativos	10 (7,2)
Ajuste o desescalada	10 (7,2)
Fracaso terapéutico	6 (4,3)
LET	3 (2,2)
Reacciones adversas	1 (0,7)
Retirada HVVC	1 (0,7)

HCVV: hemofiltración venovenosa continua; LET: limitación del esfuerzo terapéutico; MCF: micafungina.

^a Se valora como indeterminado o no evaluable en los casos en los que se administra como profilaxis o tratamiento anticipado.

^b Se valora como indeterminado o no evaluable en los casos en los que no se trataba de una infección o en la infección no se documentó un aislamiento de un hongo.

Discusión

La principal aportación de este estudio ha sido describir el escenario clínico en el que se emplea MCF en pacientes críticos ingresados en UCI españolas. La mayoría de la información clínica disponible de la utilización de este antifúngico se basa en estudios aleatorizados, prospectivos, doble ciego, en los que los pacientes son seleccionados según rígidos criterios de inclusión y múltiples criterios de exclusión y en los que los pacientes críticos son solo una parte de ellos^{17,18,20,21}.

La administración de MCF se realizó en casi la mitad de los casos como profilaxis o tratamiento anticipado en situaciones clínicas en las que el riesgo de desarrollo de una infección fúngica podría influir en la evolución de la enfermedad de base. Así, en nuestro estudio, se ha empleado como profilaxis en el postoperatorio de pacientes de cirugía gastroduodenal en la que se conoce una mayor presencia de hongos cuando se produce el fallo de sutura y la peritonitis secundaria, y también en el manejo del síndrome febril (sin infección documentada) en pacientes neutropénicos. Las evidencias de su efectividad en el primer escenario son escasas. Un reciente estudio,

Tabla 5 Valoración de la función hepática en pacientes críticos tratados con micafungina

	Pacientes 139
<i>Índice MELD al inicio del tratamiento, mediana [25-75] n = 111</i>	19 [11-24]
<i>Índice MELD en la semana posterior a la finalización del tratamiento, mediana [25-75] n = 104</i>	14,5 [8-22]
Disminución del índice MELD durante el tratamiento, n.º (%)	59 (42,4)
Incremento del índice MELD durante el tratamiento, n.º (%)	25 (18)
Sin cambio durante el tratamiento, n.º (%)	20 (14,4)
<i>Índice de Child-Pugh al inicio del tratamiento, mediana [25-75], n = 124</i>	7 [6-8]
<i>Índice de Child-Pugh en la semana posterior a la finalización del tratamiento, mediana [25-75] n = 116</i>	7 [6-8]
Disminución del Child-Pugh durante el tratamiento, n.º (%)	35 (25,2)
Incremento del índice MELD durante el tratamiento, n.º (%)	17 (12,2)
Sin cambio durante el tratamiento, n.º (%)	64 (46)
<i>Utilización de fármacos hepatotóxicos de forma simultánea con MCF</i>	37 (26,6)
Paracetamol	15 (10,8)
Azoles ^a	8 (5,8)
Eritromicina	5 (3,6)
Metoclopramida	5 (3,6)
Omeprazol	3 (2,2)
Metotrexato	2 (1,4)
Otros	12 (8,6)

MCF: micafungina; MELD: model for end-stage liver disease.

^a Azoles: voriconazol (4), fluconazol (1), azoles indeterminados (3).

prospectivo, multicéntrico, comparativo y doble ciego, aun no publicado (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01122368>) ha comparado la administración de MCF frente a placebo en el postoperatorio de pacientes con alto riesgo quirúrgico sin demostrar diferencias en la tasa de infecciones fúngicas comprobadas entre ambos grupos (un 8,9% versus un 11,1% para el placebo y MCF respectivamente). Sobre el tratamiento de la neutropenia febril se han publicado varios estudios clínicos. En un ensayo clínico comparativo con fluconazol en pacientes trasplantados con células hematopoyéticas, la MCF demostró superioridad con respecto al comparador²⁹, y en los estudios abiertos no comparativos en pacientes en tratamiento con quimioterapia por enfermedad hematológica maligna³⁰⁻³⁵ ha demostrado su efectividad en el manejo de la neutropenia febril. De igual manera se utiliza la MCF en pacientes con candidiasis multifocal o por aplicación del *Candida score*. En ambos casos se conoce la existencia de una colonización previa por *Candida* spp. y existen otros factores de riesgo que se han relacionado con infección fúngica invasiva. Un estudio reciente³⁶ ha validado

Tabla 6 Factores de riesgo relacionados con mortalidad intra-UCI. Análisis univariante

	Exitus-UCI ^a 59	No exitus -UCI 79	p
<i>Edad, años, media (DE)</i>	60,5 (13,3)	58,2 (15,2)	0,370
<i>Sexo, hombre, n.º (%) (n = 138)</i>	42 (71,2)	46 (58,2)	0,117
<i>Índice de masa corporal, media (DE)</i>	27,5 (5,5)	27,2 (5,3)	0,727
<i>Índices de gravedad</i>			
<i>APACHE II ingreso UCI, (n = 134)</i>	21,8 (8,8)	20,9 (7,7)	0,533
<i>APACHE II inicio MCF (n = 127)</i>	21,4 (7,7)	19,8 (7,6)	0,264
<i>SOFA inicio MCF, (n = 127)</i>	9,9 (4,2)	7,2 (4)	0,001
<i>Índice MELD al inicio de MCF, (n = 111)</i>	23,9 (12,9)	16,4 (10)	0,001
<i>Child-Pugh al inicio de MCF, (n = 123)</i>	8,1 (2,2)	6,6 (2,4)	0,001
<i>Patología de base, n.º (%) (n = 138)</i>			0,826
Médica	28 (47,5)	36 (45,6)	
Quirúrgica	31 (52,5)	43 (52,5)	
<i>Días de estancia en hospital hasta ingreso en UCI, mediana [25-75]</i>	2 [0-15]	1 [0-7]	0,233
<i>Comorbilidades, n.º (%)</i>			
Diabetes mellitus (n = 129)	12 (21,4)	23 (31,5)	0,202
Inmunosupresión (n = 125)	15 (26,8)	17 (24,6)	0,784
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n = 125)	11 (20)	15 (21,4)	0,845
Insuficiencia renal crónica (n = 127)	11 (19,3)	10 (14,3)	0,440
Neoplasia sólida (n = 125)	9 (16,1)	12 (17,4)	0,844
Quimioterapia (n = 125)	10 (17,5)	8 (11,8)	0,359
Trasplante de órgano sólido (n = 125)	7 (12,5)	7 (10,1)	0,678
Neoplasia hematológica (n = 124)	9 (16,7)	5 (7,1)	0,097
Cirrosis hepática (n = 120)	7 (13)	5 (7,6)	0,328
Neutropenia (n = 126)	4 (7)	3 (4,3)	0,700
Trasplante de médula ósea (n = 125)	4 (7,1)	0	0,038
<i>Dispositivos invasivos, n.º (%)</i>			
Sonda uretral (n = 138)	59 (100)	79 (100)	
Catéter venoso central (n = 138)	59 (100)	78 (98,7)	0,386
Ventilación mecánica (n = 137)	48 (81,4)	68 (87,2)	0,349
Catéter arterial (n = 135)	46 (80,7)	70 (89,7)	0,136
Depuración extrarrenal (n = 131)	30 (51,7)	22 (30,1)	0,012
<i>Tratamientos de riesgo, n.º (%)</i>			
Antibióticos previos (n = 133)	46 (80,7)	60 (78,9)	0,803
Nutrición parenteral (n = 133)	41 (70,7)	40 (53,3)	0,042
Corticoides (n = 128)	22 (38,6)	30 (42,3)	0,675
Cirugía previa ingreso (n = 129)	28 (49,1)	35 (48,6)	0,954
<i>Respuesta inflamatoria de la infección, n.º (%)</i>			
Sepsis grave/shock séptico (n = 137)	46 (79,3)	66 (85,3)	0,526
<i>Tratamiento antifúngico previo (n = 138)</i>	26 (44,1)	31 (39,2)	0,569
<i>Motivo de prescripción</i>			
Profilaxis (n = 138)	10 (16,9)	9 (11,4)	0,349
Tratamiento anticipado (n = 138)	20 (33,9)	31 (39,2)	0,520
Tratamiento empírico (n = 138)	24 (40,7)	27 (34,2)	0,434
Tratamiento dirigido (n = 138)	6 (10,2)	17 (21,5)	0,077
<i>Localización de la infección, (n = 138)</i>			
Peritonitis	22 (37,3)	23 (29,1)	0,311
Absceso intraabdominal	9 (15,3)	5 (6,3)	0,086
Candidemia	9 (15,3)	16 (20,3)	0,451
Catéter endovascular	1 (1,7)	10 (12,7)	0,024
Piel y partes blandas	3 (5,1)	5 (6,3)	1,000
<i>Paciente con una o más reacciones adversas (n = 134)</i>	17 (28,8)	13 (17,3)	0,114

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; DE: desviación estándar; MCF: micafungina; MELD: model for end-stage liver disease; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; UCI: unidad de cuidados intensivos.

^a En un caso no consta la evolución en UCI ni en el hospital.

la fiabilidad del *Candida score* en la detección de infección fúngica invasiva y ha demostrado que los pacientes con cirugía abdominal complicada con un valor de *Candida score* > 3 puntos desarrollaron una infección fúngica invasiva en el 30,3% de los casos lo que justificaría la utilización de antifúngicos en esta situación clínica.

En la otra mitad de los casos se ha empleado la MCF para el tratamiento de infecciones probadas en las que se sospecha o se conoce la presencia de hongos siendo este el escenario en el que se han realizado la mayoría de los ensayos clínicos con este antifúngico¹⁶⁻²¹. Las infecciones en las que se ha utilizado MCF en nuestro estudio con mayor frecuencia han sido peritonitis y/o abscesos abdominales y candidemias. Mientras que en candidemias existe evidencia con un número suficiente de pacientes en el que se demuestra su equivalencia en la respuesta clínica y microbiológica frente a caspofungina¹⁷ y anfotericina B liposomal¹⁸, no ocurre lo mismo en infecciones abdominales complicadas en las que el número de casos incluido fue muy reducido. La serie de pacientes de nuestro estudio sería una de las que aporta mayor información de la utilización de la MCF en este tipo de infecciones. En estudios experimentales previos^{37,38}, la MCF ha demostrado conseguir concentraciones superiores a 1 µg/ml en líquido ascítico y en exudado peritoneal en pacientes con peritonitis y una relación pK/pD en exudado peritoneal > 100 para la mayoría de las cepas de *Candida* spp. lo que aseguraría su eficacia en el lugar de la infección aunque se necesita más información clínica para valorar su superioridad con respecto a las otras candidinas.

En la práctica clínica real los pacientes en los que se ha indicado MCF en nuestro estudio están más graves que los incluidos en los estudios realizados en las fases previas a su comercialización e ingresados en UCI¹⁹, en la mayoría de los casos con fracaso de 2 o más órganos o sistemas como lo demuestra el valor del SOFA en el momento de su prescripción (superior a 8 puntos), con numerosas comorbilidades entre las que destaca la presencia de neoplasias sólidas o hematológicas en una cuarta parte de los casos. Este modelo de paciente ha aumentado su presencia en las UCI de nuestro país, como indican los datos del registro ENVIN-UCI en el año 2013, en el que el 13,4% de los pacientes ingresados más de 24 h tenían un cáncer activo³⁹.

La mayoría de los pacientes del presente estudio en los que se ha utilizado MCF precisaron de técnicas invasivas para el tratamiento o monitorización de las enfermedades de base y/o del fracaso de órganos o sistemas asociados a la enfermedad de base y a sus complicaciones. Casi todos precisaron ventilación mecánica y monitorización hemodinámica, y en una tercera parte, necesitaron técnicas de depuración extrarrenal. En esta última situación clínica se han realizado estudios específicos con las 3 candidinas comercializadas⁴⁰⁻⁴², observándose pequeñas diferencias en la adsorción de las moléculas a la membrana, que favorecen a MCF, sin que se haya podido demostrar por ello un impacto clínico relevante. En un estudio de práctica habitual que emplea los cartuchos utilizados mayoritariamente en nuestro país, la MCF ha demostrado niveles adecuados desde la primera dosis sin necesidad de dosis de carga⁴⁰.

La mayoría de los hongos responsables de las infecciones tratada con MCF son del género *Candida*. Más de la mitad pertenecen a especies de *Candida*-no *albicans*, en especial *C. glabrata*. Esta proporción es frecuente en la etiología de

las infecciones por hongos de pacientes críticos ingresados en UCI en las que predominan mayoritariamente las infecciones por *Candida* spp. (> 95%) siendo mucho menos frecuentes las infecciones por *Aspergillus* spp. Aunque la única candidina que tiene indicación para el tratamiento de las infecciones por *Aspergillus* spp. es la caspofungina⁴³, en nuestro estudio se han tratado infecciones por este microorganismo con MCF en la mayoría de los casos en asociación con otros antifúngicos. Existen datos microbiológicos que demuestran la eficacia microbiológica de la MCF sobre *Aspergillus*⁴⁴ pero la información clínica disponible es escasa y limitada a estudios observacionales⁴⁵.

La respuesta clínica de la utilización de MCF en la práctica clínica es compleja de determinar ya que en la mitad de las indicaciones se ha utilizado como profilaxis o como tratamiento anticipado donde el objetivo era evitar que se desarrollara una infección producida por hongos. De igual manera, la respuesta microbiológica es difícil de evaluar ya que en los casos de profilaxis no existía una identificación previa de hongos y en los casos de tratamiento anticipado los aislamientos de hongos se han producido en muestras biológicas de mucosas sin significado clínico patológico. Solo en los casos en los que exista una infección fúngica probada como es la candidemia, es posible evaluar la respuesta clínica y microbiológica.

La mortalidad intra-UCI de los pacientes incluidos en nuestro estudio es elevada, superior al 42% y en general superior a la de los estudios aleatorizados de candidemias y/o candidiasis invasivas en los que se empleó MCF. En esos estudios la mortalidad osciló en torno al 30%¹⁷⁻¹⁹. Es posible que estas diferencias se deban a que en los ensayos clínicos se excluyeron los pacientes con elevado riesgo de fallecer y con fracasos establecidos de órganos o sistemas, mientras que en nuestro caso se analizaron todos aquellos que utilizaron MCF durante 5 o más días sin excluir a ningún paciente por la patología de base.

Los factores que se han asociado de forma independiente con la mortalidad intra-UCI han sido los indicadores de daño hepático, el índice MELD y el índice de Child-Pugh calculados el día de inicio del tratamiento con MCF. Ambos indicadores expresan el grado de fracaso de la función hepática y en nuestro estudio discriminaron la evolución de los pacientes mejor que otros indicadores de gravedad como el APACHE II y el SOFA. Estos indicadores de función hepática no se incluyen habitualmente en la valoración de los pacientes ingresados en UCI por lo que se desconoce su capacidad predictiva de evolución en la población de pacientes críticos. Ningún paciente en los que se utilizó MCF presentaba signos de hepatopatía grave en el momento de iniciar el tratamiento con MCF aunque en una cuarta parte de los casos se observó un empeoramiento del índice MELD y/o del índice de Child-Pugh durante el tratamiento por lo que se recomienda controlar ambos indicadores en aquellos pacientes con función hepática alterada en el momento de iniciar el tratamiento con MCF.

Las principales limitaciones de nuestro estudio se relacionan con su diseño retrospectivo y multicéntrico que introduce un sesgo de valoración, ya sea por la intervención de múltiples observadores, ya sea por las limitaciones de la documentación archivada ya que en algún caso no se ha encontrado información de todas las variables incluidas en el cuaderno de recogida de datos. Por otro lado,

la valoración de la respuesta clínica y microbiológica está condicionada por el motivo de indicación del antifúngico no siendo igual para los casos en los que se emplea para tratamiento como para los casos en los que se utiliza como profilaxis. Finalmente, los indicadores de gravedad Child-Pugh y el índice MELD han sido desarrollados para pacientes con cirrosis hepática y hasta el momento no se han validado en pacientes no cirróticos.

En resumen, nuestro estudio ha identificado varios tipos de pacientes críticos (médicos y quirúrgicos) en los que se utiliza MCF, los motivos por los que se ha utilizado, las infecciones en las que es más frecuente su empleo y los factores de riesgo relacionados con la evolución en UCI. En este sentido, en esta población los indicadores que mejor discriminan la evolución de los pacientes son aquellos que evalúan la función hepática en el momento de iniciar el tratamiento.

Financiación

El estudio ha sido financiado en parte con una donación de Astellas. España.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Debemos agradecer la colaboración de Sergio Mojal, del Instituto Municipal de Investigación del Hospital del Mar por su asesoramiento metodológico y análisis estadísticos.

Anexo 1. Grupo de Estudio de Micafungina en UCI

Los médicos y los hospitales que forman parte del Grupo de Estudio de Micafungina en UCI, ordenados por casos aportados al estudio, son los siguientes: A. Villasboas, A. Pérez, F. Álvarez Lerma, Hospital del Mar. Barcelona (20 casos); C. López Rojas, H. Puigderrajols, M. Pérez-Carrasco, J. Rello, Hospital General Vall d' Hebrón. Barcelona (19 casos); J.D. Jiménez Delgado, M. Cidoncha Gallego, Hospital Don Benito-Villanueva. Badajoz (12 casos); M.V. Trasmonte Martínez, Hospital Infanta Cristina. Badajoz (12 casos); M. Nieto Cabrera, C. Gijón Moreno, Hospital Clínico San Carlos. Madrid (10 casos); G. Parra Larregui, A. Zapata González, Hospital La Vega. Murcia (10 casos); E. Herrero Gutiérrez, Hospital Torre Vieja Salud. Torre Vieja (Alicante) (10 casos); B. Balsera Garrido, M. Vallverdú Vidal, Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida (9 casos); J. Ballesteros Herráez, S. Martín Oliva, M.T. Martín Posadas, Hospital Clínico. Salamanca (8 casos); J.E. Romo Gonzales, Hospital Universitario de Guadalajara (6 casos); J.L. Teja Barbero, Hospital Marqués de Valdecillas. Santander (UCI 1) (5 casos); F. Vecilla Morilla, Fundación Hospital Manacor, Baleares (4 casos); J.L. Teja Barbero, Hospital Marqués de Valdecillas. Santander (UCI 3) (3 casos); J. Almirall Pujol, Hospital de Mataró. Consorcio Sanitari Maresma. (Barcelona) (3 casos); A. Rodríguez Oviedo, Hospital Universitari Joan XXIII (2 casos); I. Lipperheide Vallhonrat, Clínica Puerta de Hierro. Madrid

(2 casos); B. Álvarez Sánchez, Hospital General Universitario. Alicante (2 casos); E. Alamparte, A. Ortega Montes, Hospital Montecelo. Pontevedra (1 caso); A. Silva, Hospital Clínic. Barcelona (1 caso).

Bibliografía

1. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:685-702.
2. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34:857-63.
3. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323-9.
4. León C, Álvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MA, Nolla J, Jorda R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: Results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:233-42.
5. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009;37:1612-8.
6. 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.
7. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al., EPCAN Study Group. 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.
8. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:271-6.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
10. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med.* 2009;35:206-14.
11. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vazquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:345-61.
12. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al., ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:19-37.
13. Micafungina. Ficha técnica [consultado 26 Jul 2014]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008042543110/anx_43110_es.pdf
14. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol.* 2008;46:150-6.
15. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: Comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in

- Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:65-9.
16. Bormann AM, Morrison VA. Review of the pharmacology and clinical studies of micafungin. *Drug Des Devel Ther*. 2009;3:295-302.
 17. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:883-93.
 18. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidiasis: A phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-27.
 19. Dupont BF, Lortholary O, Ostrosky-Zeichner L, Stucker F, Yeldandi V. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: Post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B. *Crit Care*. 2009;13:R159, <http://dx.doi.org/10.1186/cc8117>.
 20. Toubai T, Tanaka J, Ota S, Shigematsu A, Shono Y, Iбата M, et al. Efficacy and safety of micafungin in febrile neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Intern Med*. 2007;46:3-9.
 21. Kontoyiannis DP, Ratanatharathorn V, Young JA, Raymond J, Laverdière M, Denning DW, et al. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:89-93.
 22. Knauss WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.
 23. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
 24. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.
 25. Pugh RNH, Murray-Lyon JM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646-9.
 26. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years—United States, 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-10):1-12.
 27. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36:309-32.
 28. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronaria. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Manual de definiciones y términos [consultado 26 Jul 2014]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
 29. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al., National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1407-16.
 30. Mizuno H, Sawa M, Yanada M, Shirahata M, Watanabe M, Kato T, et al. Micafungin for empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia: Multicenter phase 2 study. *Int J Hematol*. 2013;98:231-6.
 31. Racil Z, Toskova M, Kocmanova I, Buresova L, Kouba M, Drgona L, et al. Micafungin as empirical antifungal therapy in hematological patients: A retrospective, multicenter study in the Czech and Slovak Republics. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:1042-7.
 32. Yamaguchi M, Kurokawa T, Ishiyama K, Aoki G, Ueda M, Matano S, et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical therapy for invasive fungal infections in patients with hematologic disorders: A multicenter, prospective study. *Ann Hematol*. 2011;90:1209-17.
 33. Goto N, Hara T, Tsurumi H, Ogawa K, Kitagawa J, Kanemura N, et al. Efficacy and safety of micafungin for treating febrile neutropenia in hematological malignancies. *Am J Hematol*. 2010;85:872-6.
 34. Park JS, Kim DH, Choi CW, Jeong SH, Choi JH, Kim K, et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical antifungal agent for febrile neutropenic patients with hematological diseases. *Acta Haematol*. 2010;124:92-7.
 35. Tamura K, Urabe A, Yoshida M, Kanamaru A, Koda Y, Okamoto S, et al. Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:92-100.
 36. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the «Candida score» for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009;37:1624-33.
 37. Ohge H, Shimazutsu K, Shimizu W, Watadani Y, Sueda T. Appropriate Dosage of Micafungin for Candida Peritonitis. (A1-132). ICAAC 2010. En: 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2010.
 38. Yamada N, Kumada K, Kishino S, Mochizuki N, Ohno K, Ogura S. Distribution of micafungin in the tissue fluids of patients with invasive fungal infections. *J Infect Chemother*. 2011;17:731-4.
 39. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronaria. Grupo de Trabajo de Infección Nosocomial. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN). Informe del año 2013 [consultado 26 Jul 2014]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
 40. Maseda E, Grau S, Villagran MJ, Hernandez-Gancedo C, Lopez-Tofiño A, Roberts JA, et al. Micafungin pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy for the treatment of invasive candidiasis in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1624-32, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku013>.
 41. Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jäger W, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:880-4.
 42. Weiler S, Seger C, Pfisterer H, Stienecke E, Stippler F, Welte R, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4053-7.
 43. Caspofungina. Ficha técnica [consultado 26 Jul 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf
 44. Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, Jones RN, Castanheira M. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: Application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2571-81.
 45. Enoch DA, Idris SF, Aliy SH, Micallef C, Sule O, Karas JA. Micafungin for the treatment of invasive aspergillosis. *J Infect*. 2014;68:507-26.