Impacto de la pandemia por Covid-19 en el consumo de antifúngicos y en su perfil de uso en pacientes críticos en un hospital terciario

Pinilla-Rello A., Huarte-Lacunza R., Vicente-Iturbe C.

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Fecha de recepción: 20/04/2026 Fecha de aceptación: 11/06/2026
DOI: (Se mostrará en el documento final)

RESUMEN

Introducción: Durante la pandemia por COVID-10, los pacientes críticos presentaron un mayor riesgo de coinfecciones bacterianas y fúngicas, especialmente infecciones fúngicas invasivas como la candidiasis y la aspergilosis pulmonar, asociadas a elevada mortalidad. En este contexto, las limitaciones diagnósticas y la gravedad de estas infecciones favorecieron el uso de tratamiento antifúngico empírico, incrementando el consumo de estos fármacos en estos pacientes. Por eso, el objetivo del estudio fue analizar el consumo de antifúngicos antes, durante y después de la pandemia por COVID-19, además de describir el perfil de su uso en pacientes críticos.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, que incluía a todos los pacientes que recibieron tratamiento antifúngico durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en un hospital terciario en tres periodos de estudio (Enero-Junio 2019, Enero-Junio 2020 y Enero-Junio 2022). Se recogieron variables demográficas, variables relacionadas con el tratamiento antifúngico recibido y variables de diagnóstico microbiológico. Para describir el consumo de los antifúngicos se calcularon las dosis diarias definidas(DDD) por 100 estancias en el hospital y en UCI en los periodos de estudio.

Resultados: El tratamiento empírico fue el más prescrito en los 3 periodos (56,18% en el periodo de 2019, 65,15% en 2020 y 56,94% en 2022). En cuanto al consumo de antifúngicos en UCI, en el periodo 2019-2020 destaca el aumento de caspofungina un 28,74%, isavuconazol 98,82% y posaconazol 1432,95%, mientras que en el periodo 2020-2022, el consumo de anfotericina B liposomal aumentó un 77,52%, anidulafungina un 56,10% e isavuconazol un 190,08%.

Conclusiones: Se observó un aumento de prescripciones empíricas, relacionadas posiblemente con lo publicado sobre el aumento de sobreinfecciones fúngicas en pacientes críticos con COVID-19, a pesar de que, en nuestro caso, no correspondía con un aumento en el diagnóstico microbiológico de las mismas. Esto provocó un aumento del consumo de antifúngicos que se mantuvo posteriormente, a pesar de que hubiesen disminuido notablemente los casos de pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, antifúngicos, dosis diaria definida, unidad de cuidados intensivos

Impact of the Covid-19 pandemic on the consumption of antifungal drugs and their use profile in critically ill patients in a tertiary hospital

ABSTRACT

Introduction: During the COVID-19 pandemic, critically ill patients were at increased risk of bacterial and fungal co-infections, particularly invasive fungal infections such as candidiasis and pulmonary aspergillosis, which are associated with high mortality rates. In this context, diagnostic limitations and the severity of these infections led to the use of empirical antifungal treatment, increasing the consumption of these drugs in these patients. Therefore, the aim of the study was analyse the use of antifungal drugs before, during and after the COVID-19 pandemic and to describe the profile of their use in critically ill patients.

Material and methods: Observational, retrospective, single-centre study including all patients who received antifungal treatment during their admission to the Intensive Care Unit (ICU) in a tertiary hospital in three study periods (January-June 2019, January-June 2020, and January-June 2022). Demographic variables, variables related to antifungal treatment received and microbiological diagnostic variables were collected. To describe antifungal consumption, defined daily doses (DDD) per 100 hospital and ICU stays were calculated for the study periods.

Results: Empirical treatment was the most prescribed in the 3 periods (56.18% in 2019, 65.15% in 2020 and 56.94% in 2022). Regarding the consumption of antifungals in the ICU, in the period 2019-2020, caspofungin increased by 28.74%, isavuconazole by 98.82% and posaconazole by 1432.95%, while in the period 2020-2022, the consumption of liposomal amphotericin B increased by 77.52%, anidulafungin by 56.10% and isavuconazole by 190.08%.

Conclusions: We observed an increase in empirical prescriptions, possibly related to the published report on the increase in fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19, even though, in our case, this did not correspond to an increase in the microbiological diagnosis of these infections. This led to an increase in the consumption of antifungals that continues thereafter, despite the fact that the number of cases of patients with COVID-19 had decreased significantly.

Keywords: COVID-19, antifungals, defined daily dose, intensive care unit

anpire.1993@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 ha sido una amenaza a nivel mundial dando lugar a una presión insostenible sobre los sistemas hospitalarios, y especialmente, sobre las unidades de cuidados intensivos (UCI).[1]

Las coinfecciones bacterianas y fúngicas secundarias a la infección por SARS-CoV-2 se asociaron con una mayor morbilidad y mortalidad.[1]Los pacientes COVID-19 ingresados en UCI con síndrome de distrés respiratorio agudo, con ventilación mecánica, que reciben antibióticos de amplio espectro, terapia inmunosupresora y altas dosis de corticosteroides presentaron mayor riesgo de contraer infecciones fúngicas oportunistas.[2]

Desde el inicio de la pandemia y en la actualidad, existe evidencia publicada que avala que la infección clínica grave por SARS-CoV-2 puede aumentar el riesgo de infecciones fúngicas invasivas (IFI) como candidiasis invasiva y aspergilosis pulmonar invasiva[2,3], siendo la tasa de mortalidad de la aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes críticos del 50%.[4]

Estas IFI secundarias a la infección por SARS-CoV-2 son preocupantes y suponen un reto clínico debido al diagnóstico tardío y limitado, a la resistencia a los fármacos antifúngicos y sobre todo por su elevada mortalidad.[3,4]

En este contexto, el tratamiento antifúngico empírico se consideró una estrategia terapéutica en pacientes críticos con COVID-19 con el fin de intentar prevenir de forma precoz estas infecciones fúngicas, y como consecuencia se describió un aumento del consumo de antifúngicos en este grupo de pacientes.[3,4]

En nuestro centro, observamos un aumento del consumo de determinados antifúngicos desde que comenzó la pandemia por COVID-19, relacionando este aumento con la sospecha de sobreinfección en pacientes de larga estancia con mala evolución. Por eso, el objetivo de nuestro estudio fue analizar el consumo de antifúngicos antes, durante y después de la pandemia por COVID-19, además de describir el perfil de uso de los antifúngicos en pacientes críticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, que incluía a todos los pacientes que recibieron tratamiento antifúngico durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos en un hospital terciario durante los distintos periodos de estudio.

En nuestro estudio se eligieron tres periodos de tiempo con el fin de conocer la evolución del consumo de antifúngicos, compararlo y analizar el perfil de utilización de estos antifúngicos. Los periodos elegidos fueron: de enero a julio de 2019 (periodo prepandemia), de enero a junio de 2020 (pandemia COVID-19) y de enero a julio de 2022 (periodo que hemos considerado ya como postpandemia ya que apenas ha habido ingresos por COVID en UCI).

Las variables que se recogieron fueron: edad, sexo, fecha de ingreso en UCI, fecha de alta en UCI y estancia en UCI.

En cuanto al tratamiento antifúngico que recibieron los pacientes se recogieron las siguientes variables: antifúngico prescrito, tipo de tratamiento (empírico o dirigido), fecha de inicio y fecha fin del antifúngico prescrito, y días de tratamiento antifúngico. Para conocer el motivo del tratamiento dirigido se recogió información sobre el diagnóstico microbiológico (galactomanano, cultivo, β-D-glucano, PCR) y radiológico. Además, en el periodo de 2022, se detalló el resultado de la prueba de β-D- glucano, técnica de reciente incorporación en nuestro centro para el diagnóstico microbiológico Se definió tratamiento empírico cuando se sospechaba de IFI o posible sobreinfección fúngica pero no se aisló ningún microorganismo, en pacientes con fiebre persistente o empeoramiento clínico y/o radiológico, y tratamiento dirigido cuando se confirma radiológica y/o microbiológicamente que el microorganismo responsable de la infección es un hongo.

En cuanto a la descripción del diagnóstico se detallaron las pruebas positivas, teniendo en cuenta que un paciente puede ser diagnosticado con criterios microbiológicos y radiológicos, y dentro de los microbiológicos puede confirmarse con distintas pruebas (galactomanano, cultivo, β-D-glucano, PCR), por lo que el número global de pruebas positivas es superior al número de pacientes con tratamiento dirigido.

Respecto al análisis del tratamiento antifúngico prescrito, el número de tratamientos también era superior al de pacientes ya que cada uno pudo recibir más de un tratamiento empírico durante su ingreso en UCI o han podido recibir tratamiento empírico y posteriormente dirigido, además de realizarse desescalados y cambios,una vez dirigido el tratamiento.

Para obtener el consumo de antifúngicos se recogieron los siguientes datos en cada periodo del estudio: principio activo del antifúngico prescrito, dosis diaria definida (DDD) por 100 ingresos y/o 100 estancias. Las DDDs por 100 ingresos de cada princi-

pio activo se obtuvieron en global de todo el hospital, para UCI solo disponemos de DDD por 100 estancias.

Se definió DDD como la dosis promedio de mantenimiento asumida por día para un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos.[5]

Para mostrar de forma más detallada la evolución del consumo de antifúngicos en UCI, se detallaron los datos trimestrales, desde el inicio del periodo de estudio en enero de 2019 hasta julio de 2022.

Las variables fueron recogidas de la historia clínica electrónica, incluyendo la evolución clínica elaborada por el servicio de UCI, y del programa informático del Servicio de Farmacia (Farmatools®). Los datos se recogieron en Microsoft Excel® y fueron analizados con SPSS Statistics22®. En las variables cualitativas se detallaron porcentajes y en las variables cuantitativas se proporcionaron medidas de tendencia central.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (referencia EPA23/005).

RESULTADOS

89 pacientes ingresaron en UCI y recibieron tratamiento antifúngico durante su ingreso en el periodo Enero-Junio 2019, 66 pacientes en el periodo Enero-Junio 2020 y 72 en Enero-Junio 2022.

En la tabla 1 se detallan las características demográficas de los pacientes incluidos en cada periodo de estudio, el tipo de tratamiento antifúngico recibido y las pruebas para la confirmación diagnóstica. El tratamiento empírico fue el tipo de tratamiento más prescrito en los 3 periodos estudiados (56,18% en el periodo de 2019, 65,15% en 2020 y 56,94% en 2022). El principal microorganismo responsable de la infección fúngica en todos los periodos de estudio fue Candida spp (periodo 2019 86,96%, periodo 2020 78,57%, periodo 2022 83,33%)

El análisis del tratamiento antifúngico empírico y dirigido que se prescribió en UCI durante los periodos de estudio se muestra en la tabla 2. El antifúngico más prescrito como tratamiento empírico fue fluconazol en el periodo de 2019 (44,21%) y en el periodo 2020 (50,75%), y anidulafungina en el periodo 2022 (47,69%). Como tratamiento dirigido, el antifúngico más prescrito en todos los periodos fue fluconazol (44,26% periodo 2019, 48,15% 2020 y 34,55% 2022), seguido de anidulafungina (24,59% 2019, 18,52% 2020 y 23,64% 2022).

En cuanto al consumo de antifúngicos en el hospital, en el periodo de estudio de los años 2019-2020 el porcentaje de variación de las DDDs por 100 estancias fue 31,29%, pero en el periodo 2020-2022 fue-5,73% (Tabla 3).

Respecto al porcentaje de variación de las DDDs por 100 estancias en UCI, en el periodo 2019-2020 aumentó el consumo de caspofungina un 28,74%, isavuconazol un 98,82% y posaconazol un 1432,95% (Tabla 3). En el periodo 2020-2022, el porcentaje de variación fue 77,52% para anfotericina B liposomal, 56,10% para anidulafungina y 190,08% para isavuconazol. (Tabla 3).

A pesar del aumento de consumo de los principios activos detallados, de forma global en UCI, el porcentaje de variación en el periodo 2019-2020 un -2,68% y en el periodo 2020-2022 un -19,25%, por lo que disminuyó globalmente el consumo de antifúngicos en UCI.

El consumo antifúngico en el hospital de forma global expresado en DDDs por 100 ingresos y en DDDs por 100 estancias, y el consumo en UCI detallado en DDDs por 100 estancias se exponen en la tabla 3.

En la tabla 4 se muestra la evolución trimestral de las DDDs por 100 estancias en UCI desde que empezó el periodo de estudio hasta que finalizó (Enero 2019-Junio 2022).

DISCUSIÓN

La neumonía vírica aumenta la susceptibilidad de los pacientes a sobreinfecciones bacterianas y fúngicas, y como consecuencia ha aumentado el uso de antifúngicos tanto para profilaxis como para tratamiento,[3,6]tal y como observamos en nuestro estudio al aumentar de forma global en el hospital el consumo de antifúngicos de 6,67DDDs/100 estancias en 2019 a 8,76DDDs/100 estancias en 2020.

Según el registro ENVIN, la incidencia de aspergilosis invasiva y candidemia durante la pandemia por COVID-19 ha aumentado[1,7]. Este aumento del riesgo podría estar relacionado con la propia infección por SARS-CoV-2, además de la estancia prolongada en UCI de estos pacientes, la exposición a antibióticos de amplio espectro ante la sospecha de sobreinfecciones, el síndrome de distrés respiratorio agudo que sufren y el uso de terapias inmunosupresoras como los corticoides o inhibidores de interleucina-6 como tocilizumab.[1,8,9]En relación con esto, en nuestro estudio observamos una estancia hospitalaria en UCI superior en el periodo de 2020 con respecto a los otros dos periodos de estudio (24 días de mediana en 2020 frente 15 en 2019 y 12 en 2022), siendo el perio-

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes, tratamiento antifúngico recibido y confirmación diagnóstica.

	Antes de la pandemia Enero-Junio 2019 n=89	Durante la pandemia Enero-Junio 2020 n=66	Postpandemia Enero-Junio 2022 n=72
Edad (Mediana (Rango))	68 (20-93)	67 (30-83)	69 (24-81)
Hombres (n (%))	62 (69,66%)	45 (68,18%)	46 (63,89%)
Estancia en UCI (días) (Mediana (Rango))	15 (2-344)	24 (2-99)	12 (2-174)
Tratamiento antifúngico recibido			
Tratamiento empírico	50 (56,18%)	43 (65,15%)	41 (56,94%)
Tratamiento dirigido	17 (19,10%)	8 (12,12%)	21 (29,17%)
Tratamiento empírico y dirigido	22 (24,72%)	15 (22,73%)	10 (13,89%)
Duración global tratamiento antifúngico (Mediana (Rango))	**8 (2-116)**	**6 (2-116)**	**8 (2-60)**
Duración tratamiento empírico (días) (Mediana (Rango))	6 (2-70)	5 (2-80)	4 (2-26)
Duración tratamiento dirigido (días) (Mediana (Rango))	9 (2-71)	6 (2-85)	12 (3-60)
Pruebas diagnósticas positivas[1] (n (%))			
Serología de galactomanano	3 (3,37%)	0 (0,00%)	3 (4,17%)
Microorganismo aislado en cultivo	46 (51,69%)	28 (42,42%)	30 (41,67%)
Diagnóstico radiológico	-	-	3 (4,17%)
β-D-glucano	-	1 (1,52%)	5 (6,94%)
PCR de Aspergillus spp	1 (1,12%)	1 (1,52%)	3 (4,17%)
Pacientes con cultivo positivo (n (%))[2]	**46 (51,69%)**	**28 (42,42%)**	**30 (41,67%)**
Microorganismo responsable (n (%))			
Candidaspp	40 (86,96%)	22 (78,57%)	25 (83,33%)
Aspergillus spp	1 (2,17%)	5 (17,86%)	5 (16,67%)
Aspergillus spp + Candidaspp	5 (10,87%)	-	-
Candidaspp + Curvulariaspp	-	1 (3,57%)	-

1. Destacar que un paciente puede haber sido diagnosticado por más de una prueba diagnóstica.
2. Mencionar que el número de cultivos positivos es superior al global de los tratamientos dirigidos, pero un cultivo positivo no siempre implica iniciar tratamiento antifúngico, depende de la clínica del paciente, del foco de infección y de otros factores. (Ejemplo: urocultivo positivo en paciente con sonda, recambian sonda sin iniciar tratamiento)

do de estudio de 2020 la primera oleada de COVID-19 en España.

En cuanto a estas sobreinfecciones fúngicas en pacientes críticos, en el estudio de Szaboet al[10], estudio realizado entre pacientes adultos COVID-19 en estado crítico hospitalizados en una única UCI durante un período de 4 meses, el 22,2% de todos los pacientes fueron diagnosticados de IFI. Entre los 20 casos incluidos, el 35,0% tenía al menos un episodio de candidemia con 4 especies distintas de Candida y el 80,0% fue diagnosticado de una aspergilosis pulmonar invasiva probable/positiva. En otro estudio de Bienvenu et al[4], demostraron que en UCI aumentaron las infecciones fúngicas invasivas un 23,5% respecto a 2019 siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,003). Más concretamente, observaron que la incidencia de aspergilosis invasiva aumentó un 46%, mientras que la incidencia de candidiasis invasiva se mantuvo estable. En nuestro estudio, observamos un aumento de infecciones por *Aspergillus spp* en 2020 comparando tanto con 2019 como con 2022 (17,86% en 2020 frente a 2,17% en 2019 y 16,67% en 2022), aunque fue *Candida spp* en todos los periodos el microorganismo más aislado en los cultivos solicitados, pero presenta una menor incidencia en 2020 con respecto a los otros dos periodos (Tabla 1). El hecho de ser Candida spp el principal responsable de las infecciones fúngicas se relaciona estrecha-

Tabla 2. Análisis del tratamiento empírico y dirigido prescrito en UCI durante los periodos de estudio.

n (%) TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO	Antes de la pandemia Enero-Junio 2019 n=156	Durante la pandemia Enero-Junio 2020 n=94	Postpandemia Enero-Junio 2022 n=120
TRATAMIENTO EMPÍRICO	**n=95 (60,90%)**	**n=67 (71,28%)**	**n=65 (54,17%)**
Anfotericina B liposomal	3 (3,16%)	-	1 (1,54%)
Anidulafungina	23 (24,21%)	16 (23,88%)	31 (47,69%)
Caspofungina	2 (2,11%)	3 (4,48%)	-
Micafungina	12 (13,68%)	3 (4,48%)	-
Flucitosina	1 (1,05%)	-	-
Fluconazol	42 (44,21%)	34 (50,75%)	23 (35,38%)
Isavuconazol	3 (3,16%)	2 (2,99%)	9 (13,85%)
Posaconazol	1 (1,05%)	1 (1,49%)	-
Voriconazol	7 (7,37%)	8 (11,94%)	1 (1,54%)
Duración tratamiento (días) Mediana (Rango)	**7 (2-27)**	**7 (2-80)**	**4 (2-16)**
TRATAMIENTO DIRIGIDO	**n=61 (39,10%)**	**n=27 (28,72%)**	**n=55 (45,83%)**
Anfotericina B liposomal	3 (4,92%)	-	7 (12,73%)
Anidulafungina	15 (24,59%)	5 (18,52%)	13 (23,64%)
Caspofungina	3 (4,92%)	2 (7,41%)	3 (5,45%)
Micafungina	4 (6,56%)	-	-
Flucitosina	-	-	-
Fluconazol	27 (44,26%)	13 (48,15%)	19 (34,55%)
Isavuconazol	3 (4,92%)	3 (11,11%)	11 (20,00%)
Posaconazol	-	-	-
Voriconazol	6 (9,84%)	4 (14,81%)	2 (3,64%)
Duración tratamiento (días) Mediana (Rango)	**9 (2-47)**	**9 (2-49)**	**11 (2-48)**

mente con que sea fluconazol el tratamiento dirigido más prescrito en los tres periodos de estudio (Tabla 2), además de que los dos tratamientos antifúngicos más prescritos como tratamiento empírico en todos los periodos fueran fluconazol y anidulafungina (Tabla 2).

Respecto al tipo de tratamiento que recibieron los pacientes, nuestro estudio confirma la evidencia descrita sobre el aumento del tratamiento empírico en pacientes críticos[3,4], al aumentar en 2020 el porcentaje de pacientes que recibieron únicamente tratamiento empírico ante sospecha de posibles sobreinfecciones (65,15% en 2020, 56,18% 2019 y 56,94% 2022). Además, el porcentaje de pacientes que iniciaron tratamiento empírico y después recibieron tratamiento dirigido al confirmarse el diagnóstico de infección fúngica ha ido disminuyendo con el paso del tiempo (Tabla 1).

De forma global en nuestro hospital, aumentó el consumo de antifúngicos en el año 2020 comparado con 2019, mientras que en UCI en 2020 el consumo de antifúngicos disminuyó. Comparando con otros estudios, en el estudio de Bienvenu et al[4], en 2020 el consumo de antifúngicos en el hospital aumentó un 22,2% y en UCI un 14,8%.En el estudio de Mulet et al[3], el consumo de antifúngicos descrito en DDD se incrementó en 2020 comparado con 2019 en un 14,67% en todo el hospital y un 75,11% en UCI. En nuestro estudio, el consumo global del hospital fue superior al de los estudios descritos, aunque el consumo en UCI disminuyó levemente, a pesar de aumentar en gran medida el consumo de determinados principios activos. Además, si observamos el consumo trimestral de antifúngicos en UCI en nuestro centro (Tabla 4) se

Tabla 3. Consumo antifúngico del hospital y de UCI en los periodos de estudio.

	DDD por 100 estancias GLOBAL HOSPITAL					DDD por 100 estancias GLOBAL HOSPITAL					DDD por 100 ingresos UCI				
PRINCIPIO ACTIVO[1,2]	2019	2020	2022	Variación 2019-2020	Variación 2020-2022	2019	2020	2022	Variación 2019-2020	Variación 2020-2022	2019	2020	2022	Variación 2019-2020	Variación 2020-2022
Anfotericina B liposomal	11,54	17,86	11,70	54,83%	-34,51%	1,91	3,06	2,18	60,09%	-28,64%	7,11	2,44	4,32	-65,73%	77,52%
Anidulafungina	1,71	1,96	2,69	14,39%	37,08%	0,28	0,34	0,50	18,37%	47,73%	3,68	3,71	5,79	0,76%	56,10%
Caspofungina	1,25	0,88	0,68	-29,59%	-22,41%	0,21	0,15	0,13	-27,18%	-15,56%	0,43	0,56	0,28	28,74%	-49,70%
Micafungina	1,53	1,04	1,40	-31,90%	34,08%	0,25	0,18	0,25	-29,83%	37,93%	1,02	0,52	-	-48,49%	-100,00%
Flucitosina	0,17	0,22	7,00	31,21%	3054,44%	0,03	0,04	1,22	34,36%	3135,31%	0,40	-	-	-100,00%	NP
Fluconazol	18,14	21,61	10,92	19,12%	-49,48%	3,00	3,70	2,02	23,21%	-45,30%	13,82	16,38	7,52	18,56%	-54,08%
Isavuconazol	0,65	0,96	1,30	46,09%	36,21%	0,11	0,16	0,24	50,05%	50,43%	0,86	1,71	4,96	98,82%	190,08%
Itraconazol	0,07	0,10	0,11	43,41%	7,49%	0,01	0,02	0,02	47,20%	10,84%	-	0,07	-	NP	-100,00%
Posaconazol	2,52	4,50	2,16	78,86%	-51,99%	0,42	0,77	0,39	84,64%	-48,89%	0,06	0,85	-	1432,95%	-100,00%
Voriconazol	2,71	2,06	7,43	-24,24%	261,23%	0,45	0,35	1,31	-22,12%	273,36%	2,04	2,36	0,22	15,59%	-90,61%
TOTAL	40,30	51,20	45,39	27,03%	-11,35%	6,67	8,76	8,26	31,29%	-5,73%	29,39	28,60	23,10	-2,68%	-19,25%

DDD = Dosis diaria definida. NP = No procede

1. Los principios activos sin consumo en ese periodo se muestran con un guión en la tabla

2. Para simplificar la tabla se detalla el año, pero hacen referencia a los periodos de estudio: 2019 = Enero-Junio de 2019; 2020: Enero-Junio 2020 y 2022: Enero-Junio 2022

Tabla 4. Evolución trimestral de las DDDs por 100 estancias en UCI desde el inicio hasta el final del estudio.

PRINCIPIO ACTIVO	2019 1T	2019 2T	2019 3T	2019 4T	2020 1T	2020 2T	2020 3T	2020 4T	2021 1T	2021 2T	2021 3T	2021 4T	2022 1T	2022 2T
Anfotericina B liposomal	9,52	4,69	6,94	0,12	4,87	-	0,45	0,65	0,85	2,69	8,41	22,87	5,15	3,50
Anidulafungina	4,60	2,76	4,40	3,16	3,26	4,16	2,36	2,55	3,28	2,78	6,39	2,92	3,99	7,59
Caspofungina	0,45	0,41	0,01	0,40	0,79	0,33	0,06	0,09	0,03	-	0,33	0,03	0,31	0,26
Micafungina	1,05	0,98	1,54	1,55	0,88	0,17	-	0,14	-	-	-	-	-	-
Flucitosina	0,80	-	-	-	-	-	-	0,14	-	-	-	-	-	-
Fluconazol	13,81	13,82	17,05	13,61	17,65	15,11	4,13	4,87	8,66	7,19	4,34	7,37	5,57	9,47
Isavuconazol	1,33	0,39	1,51	1,10	2,32	1,10	1,23	2,92	5,61	4,34	7,27	2,38	5,86	4,07
Itraconazol	-	-	-	-	-	-	-	0,14	-	-	-	-	-	-
Posaconazol	0,11	-	-	0,05	1,70	-	-	0,07	-	0,02	-	0,47	-	-
Voriconazol	1,03	3,06	1,24	1,46	3,99	0,74	0,54	1,85	1,63	1,07	0,01	1,06	-	0,44
TOTAL	32,70	26,11	32,69	21,45	35,46	21,61	8,77	13,42	20,06	18,09	26,75	37,1	20,88	25,33

1T = Primer trimestre; 2T = Segundo trimestre; 3T = Tercer trimestre; 4T = Cuarto trimestre

ve un aumento global del consumo de antifúngicos en UCI en los dos primeros trimestres de 2020, coincidiendo con el inicio de la pandemia por COVID-19.

Analizando el consumo de cada antifúngico, en la revisión realizada por Baten et al[2] describen un aumento del consumo de antifúngicos para combatir las coinfecciones fúngicas en los pacientes COVID-19, entre ellos voriconazol, isavuconazol y las equinocandinas. Mulet et al[3], describen un incremento en UCI especialmente de caspofungina, micafungina, isavuconazol y anfotericina B liposomal (porcentaje de variación del 62,22%, 48,11%, 1854,74% y 204,43%, respectivamente). En el estudio de Bienvenu et al[4], en UCI comparando 2019 con 2020, el consumo de voriconazol aumentó un 63,7% y caspofungina un 17%. Por otro lado, Grau et al[1], observaron que en 2020 en UCI aumentó el consumo de anfotericina B y de caspofungina (50,34% y 20,13%), disminuyendo el consumo del resto de antifúngicos, siendo los que más disminuyeron posaconazol (-63,53%) y micafungina (-44,67%).

En nuestro estudio comparando 2019-2020,

aumentó el consumo en DDDs/100 estancias en UCI de caspofungina, isavuconazol y posaconazol, principios activos también descritos en los estudios de Mulet et al y Baten et al[2,3]. También aumentaron fluconazol y voriconazol, aunque en menor medida que los anteriores. Destaca el aumento exponencial del consumo de isavuconazol, justificando el aumento de su prescripción el hecho de ser un fármaco con menos efectos adversos a nivel hepático en comparación con el resto de azoles, y, además, la presentación intravenosa no contiene ciclodextrinas, de modo que, no produce daño a nivel renal. El aumento de posaconazol podría explicarse como profilaxis en pacientes hematológicos ingresados en UCI durante la pandemia por COVID-19.

Respecto a la comparación de 2020-2022, realizado en nuestro estudio para conocer la evolución del consumo de antifúngicos después de la pandemia, observamos un aumento gradual de la prescripción de isavuconazol como tratamiento dirigido desde el periodo de 2019 hasta 2022 (Tabla 2), del mismo modo, que observamos que aumenta notablemente su prescripción como tratamiento empírico (indicación no aprobada en ficha técnica) alcanzando en 2022 su prescripción en el 13,85% de los pacientes (Tabla 2). Del mismo modo, observamos un aumento de la prescripción en 2022 de anidulafungina como tratamiento empírico, superior a fluconazol (47,69% frente a 35,38%). Es posible que el aumento de anidulafungina se deba por un lado a cuestiones de cobertura de espectro y también a situaciones de mayor porcentaje de pacientes con inestabilidad hemodinámica, en cuyo caso las guías recomiendan el tratamiento con equinocandinas o a cuestiones de vías de metabolismo, eliminación, toxicidad… frente a fluconazol. En relación con esto, observamos que comparando el consumo 2020-2022 en UCI, los principios activos con porcentaje de variación positivos son anidulafungina e isavuconazol, además de anfotericina B liposomal, relacionado el aumento de anfotericina a casos concretos de resistencias a otros antifúngicos y/o necesidad de combinación de tratamiento.

Es destacable el considerable incremento en el uso de isavuconazol pese a que el número de pacientes diagnosticados de aspergilosis ya sea mediante pruebas radiológicas, clínicas o microbiológicas ha sido bastante reducido frente a las infecciones por *Candida spp*. Entre los motivos que pudieran estar detrás de este hecho podrían estar los artículos publicados durante la pandemia que alertaban de las tasas de incidencia de aspergilosis en pacientes críticos con COVID-19 por lo que, ante situaciones de pacientes con mala evolución, se ha tendido a fomentar el tratamiento empírico. En esa situación, isavuconazol podría plantear una menor tasa de toxicidad hepática y riesgo de interacciones y en su forma intravenosa presenta la ventaja de no contener ciclodextrinas por lo que no se asumen riesgos de acumulación de este excipiente en pacientes con insuficiencia renal como ocurre con voriconazol. Por el contrario, en nuestro centro se realiza la monitorización de niveles para voriconazol, pero no para isavuconazol por lo que, en pacientes críticos con parámetros farmacocinéticos muy alterados, sometidos a técnicas de reemplazamiento renal, terapias de oxigenación extracorpórea (ECMO)… este sería un aspecto más favorable hacia el uso de voriconazol por tener un mayor control de los niveles del fármaco. Aunque se ha publicado que isavuconazol no requiere la monitorización de niveles, existen ya varias publicaciones que advierten de la necesidad de ajustar dosis en pacientes con ECMO y hay quienes cuestionan si pudiera haber más situaciones en los que los pacientes críticos puedan ver alterado notablemente su cinética. [11,12]

En la actualidad, el tratamiento de las infecciones fúngicas en UCI es un desafío y el Programa Racional de Optimización de Antibióticos (PROA) tiene un papel fundamental. Algunas acciones PROA incluyen reducir la duración de la terapia cuando sea posible, ajustar dosis de antifúngicos según la situación clínica del paciente, realizar monitorización de fármacos cuando esté disponible y desescalada de tratamiento antifúngico o terapia secuencial. [1,13,14]

Es cierto que, con frecuencia, no es posible el diagnostico microbiológico de las infecciones fúngicas para permitir un tratamiento precoz y esto lleva a tratamientos empíricos basados en scores de riesgo, pero ya se disponen de herramientas como PCR de *Aspergillus spp*, y la prueba de β-D-Glucano que deben servir de ayuda a la retirada de tratamientos iniciados en momentos de incertidumbre, evitando el sobretratamiento de los pacientes.

En nuestro estudio se observó un aumento de prescripciones de tratamiento empírico, posiblemente relacionado con la difusión durante la pandemia por COVID-19 de publicaciones, basadas en foros de debate y charlas de expertos, en la que sugerían un aumento considerable de sobreinfecciones fúngicas en pacientes críticos con COVID-19. Esto supuso que, a pesar de no tener pruebas diagnósticas positivas tanto microbiológicas como radiológicas, se hayan iniciado tratamientos empíricos en pacientes donde

es posible que dicho tratamiento no fuese necesario. De modo que, todo esto provocó un aumento del consumo de antifúngicos que se mantuvo posteriormente, a pesar de que hubiesen disminuido notablemente los casos de pacientes con COVID-19.

Por lo tanto, consideramos fundamental realizar un seguimiento del consumo de antifúngicos, como el que hemos realizado en nuestro estudio, con el fin de conocer el perfil de prescripción en nuestro centro y poder llevar a cabo distintas medidas para evitar tratamientos empíricos innecesarios y poder iniciar tratamiento cuando realmente sea necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grau S, Hernández S, Echeverría-Esnal D, Almendral A, Ferrer R, Limón E, et al. Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. Antibiotics. 2021;10(8):943. doi: 10.3390/antibiotics10080943

2. Baten N, Wajed S, Talukder A, Masum MHU, Rahman MM. Coinfection of fungi with SARS-CoV-2 is a detrimental health risk for COVID-19 patients. Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci. 2022;11(1):64. doi: 10.1186/s43088-022-00245-9

3. Mulet Bayona JV, Tormo Palop N, Salvador García C, Fuster Escrivá B, Chanzá Aviñó M, Ortega García P, et al. Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic in Candidaemia, Invasive Aspergillosis and Antifungal Consumption in a Tertiary Hospital. J Fungi. 2021;7(6):440. doi: 10.3390/jof7060440

4. Bienvenu A-L, Bestion A, Pradat P, Richard J-C, Argaud L, Guichon C, et al. Impact of COVID-19 pandemic on antifungal consumption: a multicenter retrospective analysis. Crit Care. 2022;26(1):384. doi: 10.1186/s13054-022-04270-z

5. Grau-Cerrato S, Cobo-Sacristán S. Tema 4: Información trimestral de indicadores de consumo de antimicrobianos en UCI (DDD, DOT). Participación del Servicio de Farmacia . In: Curso de optimización de antimicrobianos en pacientes críticos. Tercera ed. 2022. p. 1–20.

6. Vehreschild JJ, Bröckelmann PJ, Bangard C, Verheyen J, Vehreschild MJGT, Michels G, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection coinciding with invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. Epidemiol Infect. 2012;140(10):1848–52. doi: 10.1017/S0950268811002603

7. Sociedad Española de Medicina Intensiva C y UC (SEMICYUC). Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (Envin-Helics) 2020. SEMICYUC. 2020. p. 106. Disponible en: http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2012.pdf (último acceso 10 de febrero de 2023)

8. Kayaaslan B, Eser F, Kaya Kalem A, Bilgic Z, Asilturk D, Hasanoglu I, et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. Mycoses. 2021;64(9):1083–91. doi: 10.1111/myc.13332

9. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. Lancet Infect Dis. 2021;21(6):e149–62. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1

10. Szabo BG, Lakatos B, Bobek I, Szabo E, Szlavik J, Vályi-Nagy I. Invasive fungal infections among critically ill adult COVID-19 patients: First experiences from the national centre in Hungary. J Med Mycol. 2021;31(4):101198. doi: 10.1016/j.mycmed.2021.101198

11. Mertens B, Wauters J, Debaveye Y, Van Regenmortel N, Degezelle K, Meersseman P, et al. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on the exposure to isavuconazole: a plea for thorough pharmacokinetic evaluation. Crit Care. 2022;26(1):227. doi: 10.1186/s13054-022-04093-y

12. Miller M, Kludjian G, Mohrien K, Morita K. Decreased isavuconazole trough concentrations in the treatment of invasive aspergillosis in an adult patient receiving extracorporeal membrane oxygenation support. Am J Heal Pharm. 2022;79(15):1245–9. doi: 10.1093/ajhp/zxac043

13. Johnson MD, Lewis RE, Dodds Ashley ES, Ostrosky-Zeichner L, Zaoutis T, Thompson GR, et al. Core Recommendations for Antifungal Stewardship: A Statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. J Infect Dis. 2020;222(Supplement_3):S175–98. doi: 10.1093/infdis/jiaa394

14. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial). Clin Infect Dis. 2007;44(10):1289–97. doi: 10.1086/514341

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.