

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Implementación de un programa para el control del uso de antifúngicos en un hospital general universitario ("Antifungal stewardship")**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Maricela Valerio Minero**

Directores

**Emilio Bouza Santiago  
Patricia Muñoz García**

**Madrid, 2016**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL**

**Implementación de un Programa para el Control  
del Uso de Antifúngicos en un Hospital General  
Universitario (“Antifungal Stewardship”)**



**DOCTORANDO**

LIC. MARICELA VALERIO MINERO

**DIRECTORES DE TESIS**

PROF. D. EMILIO BOUZA SANTIAGO

PROF. Da. PATRICIA MUÑOZ GARCÍA

MADRID, 2015

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL**

**Implementación de un Programa para el Control  
del Uso de Antifúngicos en un Hospital General  
Universitario (“Antifungal Stewardship”)**



**DOCTORANDO**

LIC. MARICELA VALERIO MINERO

**DIRECTORES DE TESIS**

PROF. D. EMILIO BOUZA SANTIAGO

PROF. Da. PATRICIA MUÑOZ GARCÍA

MADRID, 2015

El Profesor D. Emilio Bouza Santiago, Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” y Catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid y la Profesora Dña. Patricia Muñoz García-Paredes, Jefe de Sección de dicho Servicio y Profesora Titular de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Implementación de un Programa para el Control del Uso de Antifúngicos en un Hospital General Universitario (Antifungal Stewardship).” ha sido llevado a cabo bajo su dirección por Dña. Maricela Valerio Minero y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del título de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firman este certificado en Madrid a 01 de julio de 2015.

Prof. E. Bouza Santiago  
Director de la tesis

Prof. P. Muñoz García-Paredes  
Co-directora de la tesis

*A mi familia por su apoyo incondicional. Especialmente a mi padre, mi madre, mi hermano Omar, mi hermana Sofia y a Carmen.*

*A mi abuela que me enseñó que todo se alcanza con esfuerzo y trabajo diario.*

*A mis amigos en uno y otro lado del Atlántico.*

*A mis jefes, maestros y compañeros, por sus enseñanzas.*

## **AGRADECIMIENTOS ESPECIALES**

Al Prof. Emilio Bouza mi director de tesis, por su apoyo, sus enseñanzas en el manejo clínico de los pacientes con enfermedades infecciosas. Por haberme brindado la confianza y la oportunidad de trabajar en el Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del HGUGM.

A la Prof. Patricia Muñoz, mi co-directora de tesis, por su ayuda en el diseño de la misma, el análisis de los resultados, la elaboración de las publicaciones y comunicaciones a congresos. Por sus enseñanzas en el manejo de los pacientes con enfermedades infecciosas. Por su amistad y apoyo incondicional sin el cuál no hubiese sido posible la realización de esta tesis.

A Carmen Rodríguez, Betsabé Cáliz y Maria Sanjurjo del Servicio de Farmacia por su ayuda en la recogida de datos, análisis de datos, elaboración de publicaciones y comunicaciones a congresos, sin su ayuda hubiese sido imposible la implementación del presente proyecto.

A Antonio Vena por su ayuda en la recogida de datos, valoración de los pacientes y en la elaboración de las publicaciones relacionadas con esta tesis.

A Maria del Carmen Jiménez por su ayuda durante la implementación del programa y recogida de datos.

A Luis Alcalá por su asesoría en el diseño del estudio y el análisis estadístico.

A Mercedes Marín, Carlos Sánchez, Teresa Peláez, Jesús Guinea, Pilar Escribano, Roberto Alonso, Pablo Martín-Rabadán y Almudena Burillo quienes me apoyaron para la obtención de datos microbiológicos esenciales para la realización de esta tesis.

A Marta Rodríguez-Creixems por su ayuda inestimable durante la elaboración de la tesis.

A Daniel Puga por su ayuda en la traducción al inglés de los artículos y comunicaciones a congresos internacionales.

A Ana Fernández-Cruz por su ayuda en el análisis estadístico de esta tesis y su apoyo incondicional en todo momento.

A Mar Sánchez- Somolinos, Belén Padilla, Paloma Gijón por su colaboración y ayuda durante la implementación y desarrollo del presente programa.

A Maddalenna Giannella, Alia Eworo y Marta Lado por su ayuda en el trabajo clínico diario.

A Maria Cruz Menárguez por su apoyo incondicional.

A Iván Adán, Enrique Madrid, Cristina Puerta y Rocío Fernández por su apoyo en la creación de las bases de datos y análisis estadístico durante las diferentes fases de este proyecto.

## ÍNDICE

1.	Resumen / Abstract	11
2.	Introducción	23
2.1	Importancia del problema: incidencia, mortalidad y gasto	23
2.2	Dificultades en el diagnóstico de micosis con los métodos habituales y el uso de escores clínicos	27
2.3	Nuevas tecnologías diagnósticas en el campo de las micosis invasoras	29
2.4	Conceptos de "antimicrobial y antifungal stewardship"	33
3.	Objetivos / Objectives	36
4.	Resultados	38
4.1	<p><u>Resultados Objetivo 1:</u>            Evaluar el conocimiento de los médicos prescriptores de antifúngicos en nuestra institución como primer paso para el desarrollo de un programa de control de antifúngicos.</p> <p><u>Results Objective 1:</u>            To assess the knowledge of prescribing physicians in our institution as a first step in the development of an antifungal stewardship program.</p>	38
4.1.1	Resumen / Abstract	39
4.1.2	Introduction	43
4.1.3	Material and Methods	43
4.1.4	Results	45
4.1.5	Discussion	49
4.1.6	Conclusions	54
4.1.7	Tables and Appendix	55

4.2	<p><u>Resultados Objetivo 2:</u>            Evaluar la calidad del uso de antifúngicos en un hospital terciario, creando un escore que puntúe los aspectos esenciales y estimar el potencial ahorro que conllevaría la implementación de un programa para la optimización y control del uso de antifúngicos.</p> <p><u>Results Objective 2:</u>            To assess the quality of antifungal use, propose a point score to evaluate it and estimate potential economic savings of an antifungal stewardship program.</p>	64
4.2.1	Resumen/ Abstract	65
4.2.2	Introduction	69
4.2.3	Material and Methods	69
4.2.4	Results	74
4.2.5	Discussion	78
4.2.6	Acknowledgments	82
4.2.7	Funding	83
4.2.8	Transparency declarations	83
4.2.9	Tables	84
4.3	<p><u>Resultados Objetivo 3:</u>            Describir la implementación de un programa de control del tratamiento antifúngico, evaluando su impacto económico y analizando las causas más comunes de error en el uso del tratamiento antifúngico en un hospital terciario.</p> <p><u>Results Objective 3:</u>            To describe the implementation of an Antifungal Stewardship Program and to evaluate its impact on costs. The most common causes of antifungal misuse in a general hospital were also analyzed.</p>	90
4.3.1	Resumen / Abstract	91

---

4.3.2	Introduction	95
4.3.3	Material and Methods	96
4.3.4	Results	105
4.3.5	Discussion	109
4.3.6	Acknowledgments	116
4.3.7	Funding	116
4.3.8	Transparency declarations	116
4.3.9	Tables and Figures	117
4.3.10	Interrupted Time Series Analysis	123
5.	Discusión Integradora	132
6.	Conclusiones Finales	173
7.	Glosario	176
8.	Bibliografía	178
9.	Anexos	197
10.	Artículos publicados	215

## Resumen

### **INTRODUCCIÓN**

El consumo inapropiado de antifúngicos ha contribuido en años recientes al incremento global de la resistencia antifúngica y ha jugado un papel importante en los cambios epidemiológicos y en la etiología de las infecciones fúngicas. Además, el sobreuso de antifúngicos conlleva un riesgo de toxicidad asociada a los mismos y un muy significativo aumento en el gasto sanitario.

Los programas de control del uso de antifúngicos consisten en intervenciones multidisciplinares, lideradas por especialistas en enfermedades infecciosas, microbiología clínica y farmacia, que establecen redes de cooperación y comunicación con los principales servicios prescriptores, con el fin de optimizar el tratamiento antifúngico y el manejo de las infecciones fúngicas invasivas. Sin embargo, la experiencia en el desarrollo de programas de optimización del uso de antifúngicos es muy limitada, pues la mayoría de los esfuerzos se han centrado en el control de los antibacterianos.

### **HIPÓTESIS**

Nuestra hipótesis es que es posible mejorar el uso de antifúngicos en un hospital general mediante un programa multidisciplinar no impositivo.

Nos basamos en considerar que existe un consumo innecesario de antifúngicos y que hay oportunidades de mejora en el manejo de la infección fúngica, pero que para incidir en ellas, primero necesitan ser identificadas. Una

vez conocida la dimensión del problema se puede diseñar un programa de control del uso de antifúngicos a medida, dirigido a optimizar el diagnóstico y tratamiento de la infección fúngica y reducir el gasto en antifúngicos.

### **OBJETIVOS**

El propósito de esta tesis doctoral ha sido estudiar la calidad de la utilización de los antifúngicos en nuestro centro sanitario y desarrollar un programa multidisciplinar para la optimización y control del uso de antifúngicos. Nuestros principales objetivos fueron:

1) Evaluar el conocimiento de los médicos prescriptores de nuestra institución sobre el diagnóstico y tratamiento de las micosis invasoras como parte de un programa de optimización del uso de antifúngicos.

2) Evaluar la calidad del uso de antifúngicos en un hospital terciario mediante un score numérico diseñado por nosotros y estimar el potencial ahorro en costes que supondría la implementación de un programa intervencionista para la optimización y control del uso de antifúngicos.

3) El tercer objetivo de nuestro estudio fue describir la implementación de un programa basado en la intervención no-restrictiva a pie de cama y evaluar el impacto económico del mismo en el gasto total de antifúngicos.

Dicho programa se llevó a cabo mediante el desarrollo e implantación de una política de intervención coordinada entre los Servicios de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas y Farmacia contando con el apoyo de la Comisión de Farmacia y Política de Antibióticos y el respaldo de las autoridades del hospital.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para evaluar el objetivo 1, se invitó a los médicos prescriptores de los distintos departamentos a completar un cuestionario de 20 preguntas cuya puntuación global fue de 0 - 10 puntos. Las preguntas se elaboraron de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales para el diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva (CI) y la aspergilosis invasiva (AI).

Para el objetivo 2, durante diciembre 2010 y enero 2011 identificamos 100 pacientes adultos ingresados que estaban recibiendo tratamiento antifúngico sistémico. Evaluamos el uso del tratamiento antifúngico con un score predefinido que consideraba las siguientes variables: indicación, selección del antifúngico, dosis, ajuste microbiológico, cambio de vía intravenosa a vía oral y duración del tratamiento. Para evaluar el consumo de antifúngicos calculamos el total de dosis diarias definidas –DDD- y los días de tratamiento –DOTs- además hicimos un cálculo del ahorro potencial en el consumo de antifúngicos.

Para lograr el objetivo 3, durante el primer año del programa se implementó un paquete de medidas no intervencionistas. Durante el segundo

año (Octubre 2011-Septiembre 2012) un especialista en enfermedades infecciosas visitó 453 pacientes que estaban recibiendo candidinas, anfotericina B liposomal, voriconazol o posaconazol. El consumo en DDDs y el coste total de antifúngicos de Octubre 2007 a Septiembre 2013 fue estudiado mediante un análisis de series interrumpidas en el tiempo para valorar el impacto de la intervención (ITS).

## **RESULTADOS**

La encuesta de conocimientos tuvo una buena aceptación entre la comunidad médica de nuestro hospital, la tasa de respuesta fue de un 60,8% (200 médicos completaron la encuesta / 329 del total de encuestados). El 60% correspondió a departamentos médicos, 19% a servicios pediátricos, 15,5% unidades de críticos y 5,5% a servicios quirúrgicos.

La puntuación media obtenida ( $\pm$  DS) fue  $5,16 \pm 1,73$  puntos sobre los 10 máximos que podían obtenerse. Respecto a los conocimientos evaluados sobre candidiasis invasiva, un 45% de los médicos no fue capaz de distinguir entre colonización e infección y sólo el 17,5% conocía la tasa de resistencia local a fluconazol. Las indicaciones para profilaxis antifúngica y tratamiento empírico sólo fueron correctamente identificadas por el 33% y 23% de los médicos. Sin embargo, la mayoría identificaron correctamente el tratamiento empírico de elección (73,5%).

Respecto a la aspergilosis invasiva, el 67% de los médicos diferenció correctamente colonización de infección y el 34,5% identificó la utilidad clínica

de la detección del antígeno galactomanano. El diagnóstico radiológico de la AI fue correctamente evaluado por el 64% de los médicos, pero sólo el 31,5% y 36% identificaron correctamente el tratamiento de elección y su duración. La utilidad clínica de la monitorización de antifúngicos sólo fue identificada correctamente por el 67% de los médicos.

En el segundo estudio, el análisis de los datos reveló que de todas las prescripciones evaluadas, un 43% eran hechas en servicios médicos, 25% en servicios de hematología y oncología, y 17% en unidades de cuidados intensivos. Las principales indicaciones para iniciar un tratamiento antifúngico fueron: tratamiento empírico (42%), tratamiento anticipado (20%) y tratamiento dirigido (20%). Los antifúngicos se consideraron como innecesarios en el 16% de los casos. El porcentaje de inadecuación del tratamiento antifúngico de acuerdo a los diferentes aspectos estudiados fue el siguiente: 31% en la selección de fármaco, 16% en la dosis, 20% en el cambio de vía intravenosa a vía oral, 35% en el ajuste tras recibir los resultados microbiológicos y 27% en la duración del tratamiento. Se prescribieron 65,1 DDDs de antifúngicos por 1.000 pacientes-día. El número total de días de tratamiento en los 100 pacientes fue de 1.566 con un coste directo de €219.364. Sólo el 51,3% de los días de tratamiento fueron considerados óptimos. Se calculó un ahorro potencial de €50.536 si el tratamiento se optimizara.

Durante la intervención a pie de cama del tercer estudio, los principales servicios prescriptores fueron hematología (35%), los servicios médicos (23%) y las unidades de cuidados intensivos (20%). El motivo de inicio de tratamiento

antifúngico fue: tratamiento dirigido (36%), profilaxis (32%), tratamiento empírico (20%), y tratamiento anticipado (12%). En la visita inicial al paciente, se dio un consejo diagnóstico en el 40% de los casos. Las recomendaciones terapéuticas más comunes fueron: desescalar el antifúngico (17%) y suspenderlo (7%). El coste anual total de antifúngicos durante la duración del estudio en el hospital se redujo de \$3,8 millones de dólares americanos a \$2,9 millones de dólares americanos tras dos años de intervención, generando con ello un ahorro neto de \$407.663 dólares americanos en el primer año y \$824.458 en el segundo año tras considerar el coste adicional de personal para realizar el proyecto.

El análisis por series de tiempo interrumpido demostró un impacto económico significativo tras los primeros 12 meses de la intervención ( $p=0,042$  en el decimotercer mes), que se reforzó con el transcurso de los 24 meses siguientes ( $p=0,006$  en el trigésimoquinto mes de la intervención). El número de DDDs disminuyó de 66,4 a 54,8 por 1.000 pacientes-día. La incidencia de candidemia se redujo del 1,49 al 1,14 ( $p=0,08$ ) y la mortalidad relacionada se redujo del 28% al 16% ( $p=0,1$ ).

## CONCLUSIONES

1) Un cuestionario como el propuesto en este trabajo permite identificar, de una forma ágil, las áreas de conocimientos que deben ser objetivo prioritario de una estrategia educativa dirigida a mejorar el uso de antifúngicos.

2) Los dos aspectos más importantes a mejorar dentro de un programa de optimización del tratamiento antifúngico son: la selección del fármaco y la duración del tratamiento. Nuestro estudio ha demostrado el potencial impacto económico de un programa de optimización del tratamiento antifúngico. Finalmente creemos que para evaluar la adecuación del tratamiento antifúngico es necesario utilizar un score objetivo como el desarrollado en nuestro estudio.

3) Un programa multidisciplinar de optimización y control del uso de antifúngicos, no restrictivo y basado en la intervención a pie de cama, es eficaz y coste-efectivo para mejorar el uso de antifúngicos en un hospital terciario.

**Abstract****INTRODUCTION**

The frequency of use of systemic antifungal agents has increased significantly in most tertiary care centers. The inappropriate use of antifungals in recent years has played an important role in the epidemiological changes on fungal etiology, leading to an increase in fungal resistance and emergent fungi. Moreover, this antifungal overuse increases the potential for drug related toxicity and implies an “extra” cost for the health system.

Antifungal stewardship programs are multidisciplinary interventions lead by infectious disease specialists, clinical microbiologists and pharmaceutics networking with other specialists from the main prescribing departments, with the common objective of optimize the management of fungal infections and antifungal use. However, antifungal stewardship has received very little attention.

**HYPOTHESIS**

Our hypothesis is that it is possible to improve the quality of use of antifungal agents by means of a multidisciplinary stewardship program.

We assume that unnecessary antifungals are prescribed and that there are opportunities for improvement, which have to be addressed in order to design a targeted antifungal stewardship program, that may optimize the diagnosis and management of invasive fungal infections and reduce the use of unnecessary antifungals.

## **OBJECTIVES**

The purpose of this thesis was to study the quality of the antifungals use in our tertiary care center and to develop a multidisciplinary program in order to improve and control the use of antifungals, with three main objectives

- 1) Our first objective was to assess the knowledge of prescribing physicians in our institution as a first step in the development of an antifungal stewardship program.
- 2) Our second objective was to assess the quality of antifungal use, propose a point score to evaluate it and estimate the potential economic savings of an antifungal stewardship program.
- 3) Our third objective was to describe the implementation of a bedside non-restrictive AFS program, and to evaluate the impact of the program on total antifungal expenditure.

## **MATERIAL AND METHODS**

To accomplish the first objective, attending physicians from the departments that prescribe most antifungals were invited to complete a questionnaire based on current guidelines on diagnosis and therapy of invasive candidiasis and invasive aspergillosis (IA).

To fulfill out our second objective, from December 2010 to January 2011, we identified 100 adult inpatients receiving systemic antifungals. Antifungal use was evaluated by means of a predefined score that considered: indication, drug selection, dosage, adjustments after microbiology results, switching to an oral

agent and length of treatment. Total antifungal prescriptions (in defined daily doses –DDD-, and days of therapy –DOTs-) and potential cost savings were calculated.

For our third objective we design an antifungal stewardship program consisting in a two year intervention, during the first year of the AFS a bundle of non-interventional measures had been implemented. During the second year (October 2011-September 2012) an ID specialist visited 453 patients receiving candins, Liposomal amphotericin B, voriconazole or posaconazole. Monthly costs from October 2007 to September 2013 were studied in an interrupted time series (ITS) analysis in order to analyze the impact of ours intervention.

## **RESULTS**

The survey of our first objective was completed by 60.8% (200/329) of the physicians who were invited to participate. The physicians belonged to the following departments: medical departments (60%), pediatric (19%), intensive care units (15.5%), and surgical departments (5.5%). The mean ( $\pm$  SD) score of correct responses was  $5.16 \pm 1.73$  points.

In the case of candidiasis, only 55% of the physicians clearly distinguished between colonization and infection, and 17.5% knew the local rate of fluconazole resistance. Thirty-three percent knew the accepted indications for antifungal prophylaxis, and 23% the indications for empiric therapy. However, most physicians knew which antifungals to choose when starting empirical therapy (73.5%).

As for aspergillosis, most physicians (67%) could differentiate between colonization and infection, and 34.5% knew the diagnostic value of galactomannan. The radiological features of invasive aspergillosis were well recognized by 64%, but only 31.5% were aware of the first line of treatment for invasive aspergillosis and 36% of the recommended duration of therapy.

Our second study revealed that, overall, 43% percent of prescriptions came from medical departments, 25% from hematology-oncology and 17% from intensive care units. The main reasons for starting antifungals were empirical (42%), preemptive (20%) and targeted treatment (20%). Antifungals were unnecessary in 16% of cases. Inadequacy in other aspects of antifungal prescription was as follows: drug selection 31%, dosing 16%, no switch from intravenous to oral administration 20%, no adjustment after microbiological results 35%, and length of therapy 27%. The number of antifungal DDDs per 1000 patients-days was 65.1. The number of total DOTs used was 1,556, which added a direct cost of €219,364. Only 51.3% of DOTs were considered optimal. The potential estimated savings would be €50,536.

Our third study reveals that the main prescribing departments were haematology (35%), medical departments (23%), and intensive care units (20%). Reasons to start antifungals (AF) were: targeted therapy (36%), prophylaxis (32%), empirical therapy (20%), and pre-emptive therapy (12%). At the initial visit, diagnostic advice was provided in 40% of cases. The most common therapeutic recommendations were to de-escalate the antifungal drug

(17%) or to suspend it (7%). Annual total antifungal expenditure was reduced from US\$3.8 million to US\$2.9 million over the two first years, generating net savings of US\$407,663 and US\$824,458 per year after considering the cost of additional staff required. The ITS analyses showed a significant economic impact after the first 12 months of the intervention ( $p=0.042$  at month 13), which was enhanced in the following 24 months ( $p=0.006$  at month 35). The number of DDDs decreased from 66.4 to 54.8 per 1,000 patient-days. Incidence of candidemia was reduced from 1.49 to 1.14 ( $p=0.08$ ) and related mortality was reduced from 28% to 16% ( $p=0.1$ ).

### **CONCLUSIONS**

- 1) The usefulness of antifungal levels was known by 67%. This simple, easily completed questionnaire enabled us to identify which areas of our training strategy could be improved.
- 2) Major efforts should be made to improve selection and duration of antifungal therapy. Our study demonstrated the potential cost savings of optimizing antifungal therapy. A stewardship program should include an instrument to objectively evaluate the adequacy of antifungal use.
- 3) A collaborative and non-compulsory AF stewardship program based on bedside intervention is an efficacious and cost-effective approach that optimizes the use of AF drugs in tertiary care institutions.

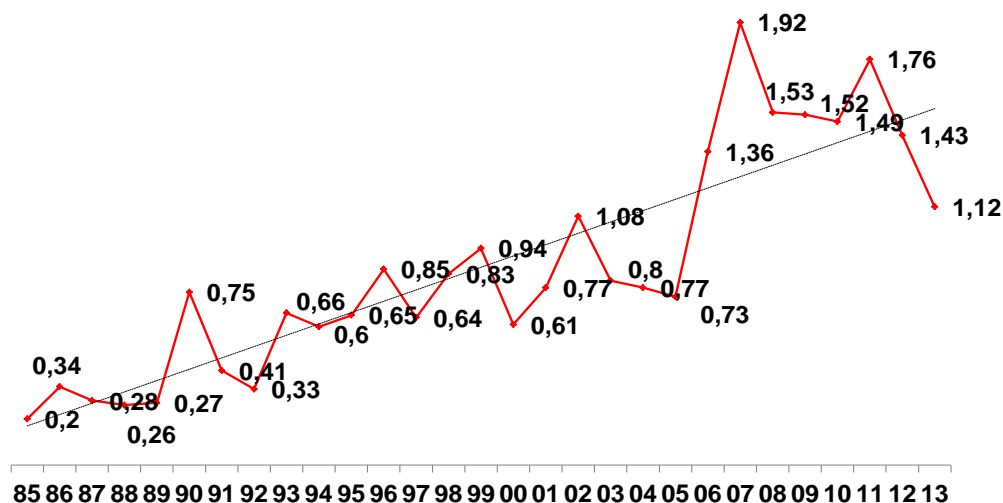
## Introducción

### **Importancia del problema: incidencia, mortalidad y gasto**

Las infecciones fúngicas invasivas constituyen un problema hospitalario grave debido a su creciente incidencia, elevada mortalidad y gran coste sanitario (1). Por ejemplo, la incidencia de candidemia en la población general es de 8,14 episodios por 100.000 habitantes (0,78 por 1.000 ingresos) en un reciente estudio poblacional que ha incluido 29 hospitales españoles y 766 episodios de candidemia (2). Esta incidencia puede variar dependiendo de la población estudiada. La incidencia sube hasta casi 100 episodios/100.000 entre los neonatos de bajo peso.

De forma general, el 35% de los casos de candidemia ocurren en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), pero también están afectados gran variedad de pacientes que ingresan en servicios médicos y quirúrgicos.

La incidencia de candidemia se ha incrementado de forma significativa en los últimos 20 años; así, en nuestro hospital pasó de 1,7 episodios/ 1.000 ingresos en 1985 a 12,5 episodios / 1.000 ingresos en 2006 (3, 4) (Ver figura 1).



**Figura 1.** Evolución de la incidencia de candidemia en episodios /1.000 ingresos en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (1985-2013). Fuente: Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, HGUGM.

Datos similares se reflejan en la literatura (5). El incremento de la incidencia está estrictamente relacionado con la mejora técnica de la medicina moderna y el aumento de los factores de riesgo más frecuentes para desarrollar una candidemia, tales como la cirugía abdominal, el uso de antibióticos de amplio espectro, el uso de un catéter venoso central para nutrición parenteral, el desarrollo de insuficiencia renal en los pacientes críticos, la neutropenia, la presencia de material protésico y el tratamiento inmunosupresor (6).

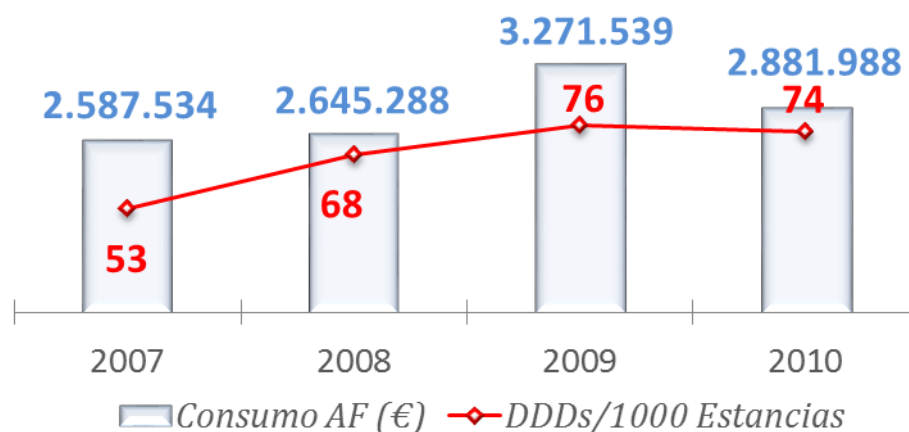
Desgraciadamente a pesar de los avances en el diagnóstico y en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas, la mortalidad global continúa

siendo muy elevada y por ejemplo, en una serie española reciente supera el 30% (2). Otras infecciones fúngicas como la aspergilosis invasiva, son menos frecuentes (0,02/1.000 ingresos en el estudio FILPOP), pero su mortalidad es mayor aún, y oscila entre el 40 y el 90%, según la población afectada (7).

Este tipo de infecciones no solo tienen un gran interés epidemiológico, sino que tiene también un gran impacto económico. El coste “extra” de un episodio de candidemia se ha estimado en 44.000 dólares en adultos y en 28.000 dólares en neonatos (8, 9).

Existe además una gran diferencia entre el número de episodios anuales de micosis probadas, que en hospitales terciarios, como el nuestro, se mantienen entre 60 y 100 al año, y el gasto farmacéutico en antifúngicos que ha crecido exponencialmente en el curso de los últimos 10 años, desde 2001 (793.000 euros) hasta la actualidad (3'5 millones de euros anuales) (Ver figura 2).

Esto se debe a la aparición de nuevos antifúngicos más eficaces, con mejor espectro de acción, mejor tolerados pero mucho más costosos (un ciclo de tratamiento con una equinocandina supone aproximadamente 6.400 euros frente a los 240 euros que costaría el mismo curso con fluconazol). La siguiente figura muestra la tendencia al incremento de DDDs de antifúngicos consumidas anualmente y del gasto directo asociado en euros por año. Estas preocupantes cifras motivaron el inicio de la presente intervención.



**Figura 2:** Evolución del consumo de antifúngicos en euros y en DDDs/1.000 estancias de 2007 a 2010 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Fuente: Servicio de Farmacia, HGUGM.

Otra parte del problema, lo constituye, el aumento de los tratamientos empíricos en pacientes sin diagnóstico establecido. Este tratamiento es usualmente pautado por médicos no especialistas. Dichos procedimientos basados generalmente en “escores” clínicos o en la presencia de colonización por *Candida* tienen una alta sensibilidad pero muy baja especificidad, lo que lleva a la administración de un número muy elevado de tratamientos innecesarios. El empirismo está justificado en tanto que se trata de pacientes graves, con un alto riesgo de desarrollar una Infección Fúngica Invasiva (IFI), en los que se ha comprobado que el inicio precoz (en las primeras 24 horas) de un tratamiento antifúngico eficaz se correlaciona con una menor mortalidad. Sin

embargo, excluir o confirmar la existencia de una IFI es fundamental desde el punto de vista del paciente, del clínico y del sistema sanitario.

### **Dificultades en el diagnóstico de micosis con los métodos habituales y el uso de escores clínicos**

Como hemos mencionado, el inicio muy precoz del tratamiento antifúngico tiene un gran impacto sobre la mortalidad de los pacientes con candidiasis invasiva (CI) (10). Un retraso de solo 12 horas en el inicio del tratamiento antifúngico en los pacientes con candidemia puede asociarse con un aumento significativo de la mortalidad (desde el 12% hasta el 30%) (11).

Por desgracia, el diagnóstico precoz de la candidiasis invasiva continúa siendo un reto tanto para clínicos como para microbiólogos. Este se ha basado tradicionalmente en el aislamiento de *Candida* a partir de muestras estériles, tales como: sangre, biopsias profundas y otros fluidos estériles. El hemocultivo, considerado el estándar de oro en el diagnóstico de la CI tiene una sensibilidad de tan sólo el 50% (12-14). Estudios recientes han demostrado que los métodos tradicionales, basados en cultivo, sólo detectan el 50% de los pacientes con candidiasis invasiva (15). Además, los hemocultivos pueden tardar 60 horas en positivizarse en el caso de *C. glabrata*, lo que retrasa aún más el diagnóstico, cuando sabemos que las primeras 12-24 horas de evolución son críticas para el pronóstico vital del paciente (11).

Además, la identificación de la especie y el estudio de sensibilidad requieren normalmente otras 24 a 72 horas adicionales, por lo que en general,

no se cuenta con dicha información en los primeros días de haber iniciado el tratamiento empírico.

Este hecho ha llevado a la utilización cada vez más frecuente de “escores” clínicos de predicción que permiten identificar a pacientes en riesgo en quienes el inicio de tratamiento empírico o anticipado sea más rentable. Estos escores se basan en la presencia de diversos factores de riesgo ya claramente identificados y son una herramienta útil al permitir al clínico el reconocimiento de los pacientes con alto riesgo de desarrollar candidiasis invasiva y así guiarle ante la difícil decisión de iniciar un tratamiento empírico en unidades de cuidados intensivos (Candida score, Ostrosky score, ICC - Índice de Colonización Corregido-) (6, 16-18). Estos escores son altamente específicos, pero tienen un valor predictivo positivo en torno al 5-10% (6), con lo cual al usarlos indiscriminadamente, se termina administrando tratamiento antifúngico innecesario a muchos pacientes que en realidad no sufren de una candidiasis invasiva (6, 17, 19).

Estos escores han contribuido de forma muy significativa al alarmante aumento de las prescripciones de tratamiento antifúngico empírico, muchas veces innecesario. Además, la gravedad de estos pacientes y las dificultades diagnósticas de las técnicas microbiológicas tradicionales hacen extremadamente difícil la suspensión del tratamiento, una vez iniciado. Un estudio reciente de González et al. ha demostrado que sólo 2 de 182 pacientes en quienes se inició un tratamiento antifúngico empírico en una UCI terminarán teniendo una candidemia (6, 17, 19).

Otro error común que es ya bien conocido es el inicio de tratamiento antifúngico innecesario a pacientes que se encuentran únicamente colonizados por *Candida* (crecimiento de *Candida* en cultivo o en muestra respiratoria, sin cuadro clínico compatible) (20). En el caso de la aspergilosis, el método diagnóstico más usado es la detección de galactomanano que tiene una gran cantidad de falsos positivos y negativos (21).

Es bien conocido, que incluso médicos muy formados, como los que se dedican al trasplante, a los pacientes hemato-oncológicos o a los pacientes en estado crítico, tienen un alto grado de incumplimiento de las guías clínicas y que usan en ocasiones innecesariamente los antifúngicos (1, 22).

### **Nuevas tecnologías diagnósticas en el campo de las micosis invasoras**

La identificación de la especie y el estudio de sensibilidad requieren de un tiempo considerable, por lo que en general su impacto sobre el tratamiento empírico es escaso. En los últimos años se ha avanzado con el uso de medios cromogénicos y la aplicación de tiras de E-test sobre muestras de sangre para ofrecer la sensibilidad antifúngica en 24 horas (23, 24). Los micólogos clínicos de nuestro hospital han demostrado que el E-test es una herramienta útil para realizar un *screening* de la presencia de levaduras resistentes a azoles o no sensibles a caspofungina (25).

En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten adelantar significativamente la identificación de los hongos. Un ejemplo de ellas es el

MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry) que consiste en la caracterización de las proteínas de la muestra mediante espectrometría de masas comparándolas con el espectro característico de las proteínas de los microorganismos con mayor relevancia clínica. Así, se puede conocer el género y especie de un patógeno presente en una muestra clínica en cuestión de minutos y con coste reducido.

Existe experiencia en la identificación de levaduras y de hongos filamentosos con esta técnica, aunque no se ha analizado nunca el impacto clínico de su uso. El aislamiento de una cepa de *Candida* permite además analizar algunos factores de virulencia tales como la capacidad de producir biofilm que se asocia de forma independiente a mayor mortalidad y es detectable en el laboratorio (26). Algunos autores han comenzado ya a aplicar la tecnología molecular para la detección precoz de cepas con mutaciones que implican resistencia antifúngica y para la detección de especies de hongos directamente en muestras clínicas (27-29). Durante los últimos años también se han desarrollado otros métodos para el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasiva que son independientes de cultivo y que han demostrado altos valores predictivos negativos. Estas pruebas consisten en la detección de un componente de la pared celular del hongo en la sangre, como es la detección del 1,3- $\beta$ -D-glucano o de los mananos, los cuales se liberan durante la infección. Otra opción de gran interés, es la detección de ADN del hongo en la sangre o en otras muestras clínicas.

Estas nuevas herramientas diagnósticas llevadas a la práctica clínica podrían, ayudar en un futuro, dado su altísimo valor predictivo negativo, a acortar los tratamientos empíricos, además de identificar precozmente a los pacientes con candidiasis invasiva. Sin embargo, están aún poco incorporadas en la práctica clínica diaria en muchos hospitales y suelen ser costosas.

Son varios los grupos internacionales que están trabajando con los biomarcadores de candidiasis, entre ellos destacan grupos italianos y americanos, y también grupos españoles. La detección en suero de 1,3- $\beta$ -D-glucano ha demostrado que puede ayudar a anticipar en 24 a 72 horas el diagnóstico de candidiasis invasiva en pacientes con candidemia. Utilizando un punto de corte de 80 pg/ml, la prueba mostró tener la siguiente eficacia diagnóstica: S = 92.9%, E = 93.7%, VPP = 72.2% y VPN = 98.7% (30). El 1,3- $\beta$ -D-glucano detectado en el suero mostró una mayor sensibilidad en el diagnóstico de candidiasis invasiva cuando se comparaba con los scores clásicos para candidiasis invasiva o con el índice de colonización por *Candida*.

Aunque se han reportados varias causas de falsos positivos (31-34) (35, 36), el alto VPN de este método (>90%) sugiere que puede usarse potencialmente para identificar a los pacientes en los que el diagnóstico de candidiasis invasiva es poco probable, sobre todo cuando se combina con el “*Candida score*” (30, 37-39).

En nuestro hospital, se ha evaluado en los últimos años la rentabilidad de los biomarcadores para el diagnóstico de la candidiasis invasiva y la candidemia. Es bien sabido que la diferencia entre una candidemia transitoria

relacionada con una infección de catéter con o sin afección de tejidos profundos es difícil cuando únicamente se cuenta con los medios de cultivo tradicionales. Recientemente, el grupo de nuestro hospital ha publicado un estudio que evalúa el papel del *Candida albicans* Germ Tube Antibody (CAGTA) en el diagnóstico de la candidiasis invasiva, concluyendo que este test es capaz de discriminar entre una infección profunda producida por *Candida* y una infección asociada a catéter (40). En dicho estudio se determinó que el CAGTA tiene una alta especificidad y un alto valor predictivo positivo (>95%) para identificar la candidiasis invasiva que involucra tejidos profundos.

La combinación de dos biomarcadores puede ser útil para excluir candidemia (CAGTA y Platelia *Candida*), el trabajo de Martínez-Jiménez et al. ha concluido que usando estos dos biomarcadores en conjunto, en una población con una prevalencia del 5% de candidemia, se logra un VPN del 99,6% (41).

En cuanto a los estudios basados en la detección del ADN de *Candida* a través de PCR, estos alcanzan una sensibilidad y especificidad de hasta el 100% en los casos de candidemia probada y del 95% y 92% en los pacientes con sospecha de candidiasis invasiva. Cuenca-Estrella et al. han desarrollado una PCR múltiple a tiempo real (RT PCR –Real Time PCR-) para detectar genoma de varias especies de *Candida*, entre ellas, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. guilliermondii* en la que se emplean sondas “Molecular Beacon”. Esta prueba ya ha sido validada clínicamente en España en pacientes ingresados en unidades de cuidados

intensivos (42). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la PCR para el diagnóstico de candidiasis invasiva fue del 96,3%, 97,3%, 92,8% y 98,7%, respectivamente. El valor predictivo y la especificidad de esta prueba son mayores que los del BDG y el CATGA. El estudio concluyó que esta prueba puede ser muy útil para confirmar el diagnóstico de CI en pacientes críticos.

Como hemos mencionado, resulta muy complicado para un clínico, suspender un fármaco en un paciente crítico cuando no se dispone de un diagnóstico alternativo. Hasta el momento los marcadores de micosis no basados en cultivo se han basado en intentar explotar su valor predictivo positivo, que es muy bajo, lo que ha conllevado a un incremento en el uso de antifúngicos. En el futuro, la combinación de RT PCR para *Candida* spp. con BDG puede ser muy útil en el manejo de pacientes con sospecha de candidiasis invasiva. El altísimo valor predictivo negativo de ambas pruebas en combinación podría ayudar a los clínicos a suspender los tratamientos antifúngicos empíricos innecesarios, sobre todo en pacientes críticos en quienes una decisión poco afortunada de retirar los antifúngicos conllevaría a un empeoramiento clínico y/o la muerte del paciente.

### **Conceptos de "antimicrobial y antifungal stewardship"**

Los programas de "antimicrobial stewardship" son iniciativas innovadoras cuyo objetivo primordial es optimizar el uso de antimicrobianos (43). Diversas sociedades científicas (IDSA, SHEA, SEIMC) han publicado guías para

acercarse a este objetivo (44, 45). Se puede definir *antimicrobial stewardship* como la práctica que asegura la optimización de la selección, dosificación y duración de los antimicrobianos y que conduce al mejor resultado clínico del tratamiento o prevención de las infecciones, causando los menores efectos adversos posibles y la menor inducción de resistencias.

En una revisión sistemática de la Cochrane, los estudios lograron una optimización media del uso de antibióticos del 81%. Además algunos de ellos alcanzaron éxitos microbiológicos (prevalencia de cepas resistentes) y clínicos (mortalidad y estancia hospitalaria). En la actualidad la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica ha desarrollado programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) (46) que se han puesto en práctica satisfactoriamente en varios centros españoles y que se están difundiendo mediante cursos y talleres. La necesidad de optimizar el tratamiento antifúngico es aún mayor en el terreno de los antifúngicos, por las dificultades que entraña el diagnóstico de las micosis, por la gran variedad de pacientes afectados y por el gasto que conlleva su tratamiento. Por tanto creemos que existe en la sociedad médica un ambiente favorable a extender la influencia de programas de “stewardship” hacia el campo de los fármacos antifúngicos.

A continuación presentamos el desarrollo de un programa de control de antifúngicos que ha sido diseñado a medida de nuestro hospital, que hemos venido desarrollando en los últimos años, con la colaboración de los servicios de Farmacia y la Comisión de Farmacia y Política de antibióticos. Dicho

programa surge de la necesidad imperiosa de controlar el gasto en antifúngicos y mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de las infecciones fúngicas invasivas. En el objetivo 1 describiremos los resultados de una encuesta de conocimientos aplicada a los médicos de nuestro hospital que nos permitió conocer las necesidades de nuestros prescriptores previo a la implementación del programa. En el objetivo 2 describiremos los resultados de una auditoria pre-intervención dirigida a conocer el estado de la situación, además de exponer la utilidad de un score para evaluar la adecuación del tratamiento antifúngico, diseñado específicamente para este programa. Finalmente, en el objetivo 3 describiremos de forma detallada la implementación del programa de optimización y control de antifúngicos (Antifungal Stewardship) y el impacto económico del mismo a través del tiempo. Finalizaremos resumiendo la evidencia existente en cuanto al funcionamiento de este tipo de programas, la metodología necesaria para su implementación y compararemos lo previamente descrito en la literatura con nuestra propia experiencia.

---

## OBJETIVOS

- 1) Evaluar el conocimiento de los médicos prescriptores de antifúngicos en nuestra institución como primer paso para el desarrollo de un programa de control de antifúngicos.
  
- 2) Evaluar la calidad del uso de antifúngicos en un hospital terciario, creando un score que puntue los aspectos esenciales y estimar el potencial ahorro que conllevaría la implementación de un programa para la optimización y control del uso de antifúngicos.
  
- 3) Describir la implementación de un programa de control del tratamiento antifúngico, evaluando su impacto económico y analizando las causas más comunes de error en el uso del tratamiento antifúngico en un hospital terciario.

---

## OBJECTIVES

- 1) To assess the knowledge of prescribing physicians in our institution as a first step in the development of an antifungal stewardship program.
  
- 2) To assess the quality of use of antifungal agents, to propose a point score for this evaluation, and to estimate potential cost savings as first steps toward an antifungal stewardship program.
  
- 3) To describe the implementation of the AFSP and to evaluate its impact on costs. The most common causes of misuse of antifungal drugs in a general hospital were also analyzed.

**OBJETIVO 1:**

**Evaluar el conocimiento de los médicos prescriptores de antifúngicos en nuestra institución como primer paso para el desarrollo de un programa de control de antifúngicos.**

**OBJECTIVE 1:**

**To assess the knowledge of prescribing physicians in our institution as a first step in the development of an antifungal stewardship program.**

## Resumen

El uso de antifúngicos sistémicos se ha incrementado significativamente en los grandes hospitales. Sin embargo, la experiencia en el desarrollo de programas de optimización del uso de antifúngicos es muy limitada, pues la mayoría de los esfuerzos se han centrado en el control de los antibacterianos.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el conocimiento de los médicos prescriptores en el diagnóstico y tratamiento de las micosis invasoras en nuestra institución como parte de un programa de optimización del uso de antifúngicos.

Se invitó a los médicos prescriptores de los distintos departamentos a completar un cuestionario de 20 preguntas cuya puntuación global fue de 0 - 10 puntos. Las preguntas se elaboraron de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales para el diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva (CI) y la aspergilosis invasiva (AI).

La tasa de respuesta fue de un 60,8% (200/329), de los cuales el 60% correspondió a departamentos médicos, 19% pediátricos, 15,5% unidades de críticos y 5,5% quirúrgicos.

La puntuación media obtenida ( $\pm$  DS) fue  $5,16 \pm 1,73$ . Respecto a los conocimientos evaluados sobre candidiasis invasiva, un 45% de los médicos no fue capaz de distinguir entre colonización e infección y sólo el 17,5% conocía la tasa de resistencia local a fluconazol. Las indicaciones para profilaxis antifúngica y tratamiento empírico sólo fueron correctamente identificadas por el 33% y 23% de los médicos. Sin embargo, la mayoría identificaron

correctamente el tratamiento empírico de elección (73,5%).

Respecto a la aspergilosis invasiva, el 67% de los médicos diferenció correctamente colonización de infección y el 34,5% identificó la utilidad clínica de la detección del antígeno galactomanano. El diagnóstico radiológico de la AI fue correctamente evaluado por el 64% de los médicos, pero sólo el 31,5% y 36% identificaron correctamente el tratamiento de elección y su duración. La utilidad clínica de la monitorización de antifúngicos sólo fue identificada correctamente por el 67% de los médicos.

Un cuestionario como el propuesto en este trabajo permite identificar, de una forma ágil, las áreas de conocimientos que deben ser objetivo prioritario de una estrategia educativa dirigida a mejorar el uso de antifúngicos.

## Abstract

The frequency of use of systemic antifungal agents has increased significantly in most tertiary centers. However, antifungal stewardship has received very little attention.

Our objective was to assess the knowledge of prescribing physicians in our institution as a first step in the development of an antifungal stewardship program.

Attending physicians from the departments that prescribe most antifungals were invited to complete a questionnaire based on current guidelines on diagnosis and therapy of invasive candidiasis and invasive aspergillosis (IA).

The survey was completed by 60.8% (200/329) of the physicians who were invited to participate. The physicians belonged to the following departments: medical (60%), pediatric (19%), intensive care (15.5%), and surgical (5.5%). The mean ( $\pm$  SD) score of correct responses was  $5.16 \pm 1.73$ .

In the case of candidiasis, only 55% of the physicians clearly distinguished between colonization and infection, and 17.5% knew the local rate of fluconazole resistance. Thirty-three percent knew the accepted indications for antifungal prophylaxis, and 23% the indications for empiric therapy. However, most physicians knew which antifungals to choose when starting empirical therapy (73.5%).

As for aspergillosis, most physicians (67%) could differentiate between colonization and infection, and 34.5% knew the diagnostic value of galactomannan. The radiological features of IA were well recognized by 64%, but only 31.5% were aware of the first line of treatment for IA and 36% of the recommended duration of therapy.

The usefulness of antifungal levels was known by 67%. This simple, easily completed questionnaire enabled us to identify which areas of our training strategy could be improved.

## Introduction

Invasive fungal infections (IFIs) are a major problem in tertiary care hospitals. They affect several types of patient and are cared for by several types of physician. The difficulties in confirming a diagnosis, the excellent tolerance of new drugs, and the impact of early therapy have led to extended use of empirical antifungal agents.

Previous studies, however, have shown that up to 67-74% of antifungal drugs are used inappropriately in tertiary care hospitals (47-49). A recent multicenter study performed in French intensive care units (ICU) revealed that 7% of all patients admitted on a single day were receiving antifungals, and 65% patients included had no proven IFI (50).

International societies have recommended implementation of institutional antifungal stewardship programs (44). When antifungal costs surpassed €3 million and while our incidence of proven fungal infection remained stable, we decided to initiate an antifungal stewardship program that included training initiatives. We performed a knowledge survey in order to identify areas requiring specific attention.

## Material and methods

### Setting and participants

Our institution is a 1,400-bed tertiary care hospital attending a population of 350,000 inhabitants. It is a referral center for solid organ transplantation, heart surgery, stem cell transplantation, and HIV-AIDS care.

Ours was a prospective study in which we invited 329 physicians to complete a questionnaire. Hospital areas were ordered according to spending on antifungals by the Pharmacy Department. The participating hospital departments were those that accounted for 85% of antifungal prescription. The participating physicians from these departments were given 15 minutes to complete a brief questionnaire, which was then collected by one of the authors. The study was approved by the Ethics Committee.

### **Questionnaire**

The questionnaire was anonymous and included 20 multiple-choice questions on the diagnosis and management of IFIs. We specifically included questions to identify inadequate indication of antifungals, such as the clinical interpretation of positive cultures or current recommendations for preemptive therapy. Each correct answer was scored as 0.5 points and each incorrect answer as 0 points (maximum score, 10 points).

The correct answer was selected by the steering committee of the Collaboration in Mycology Study Group of our institution (COMIC) according to current international guidelines (6, 51).

### **Statistical analysis**

Our endpoint was the median knowledge score obtained by physicians prescribing antifungals in our institution. We also decided to compare the performance of different groups of physicians (residents vs. staff physicians)

and hospital departments (intensive care, pediatrics, medical, and surgical). Hematology and oncology were considered as medical departments.

Qualitative variables are reported with their frequency distribution. Quantitative variables are reported as the mean and SD and range (minimum-maximum). We used the *t* test or ANOVA to compare how scores differed according to the participants' characteristics. Multiple linear regression analysis was performed to detect differences in knowledge between different departments and types of physician after adjusting for sex and postgraduate education. Statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ . The statistical analysis was performed using SPSS® 16.0 and EPIDAT®.

## Results

The questionnaire was completed by 200 of the 329 physicians invited to participate (60.8%; 115 staff [57.5%] and 85 residents [42.5%]). The percentage of responders was higher than 50% for all the departments involved, except for general surgery (40.8%), oncology (20.0%), and pneumology (12.5%). The distribution by departments was as follows: medical (including oncology and hematology) (60%), pediatrics (19%), intensive care unit (15.5%), and surgery (5.5%). The mean age of the responding physicians was  $35.0 \pm 9.7$  years, and 57% were women. Median duration of postgraduate training was 6 years (3.0-18.0).

The overall mean score was  $5.16 \pm 1.73$  (ICUs,  $5.40 \pm 1.50$ ; medical wards,  $5.37 \pm 1.76$ ; pediatrics,  $4.62 \pm 1.75$ ; and surgery  $4.09 \pm 1.30$ ). The results of the survey by hospital department are shown in Table 1. No statistically significant differences were found between the different departments in the simple linear regression analysis; however, differences were found between the medical departments and the remaining departments after adjusting for sex, postgraduate training, and physician category ( $p=0.017$ ) (Table 1).

When the percentage of correct answers for each question was compared by department, statistical differences were found in 3 questions (Table 1). Unlike physicians from medical departments, the ICU, and surgical departments, more than half of the pediatricians responded incorrectly that L-AmB was the treatment of choice for candidemia before the species of *Candida* is identified, instead of fluconazole or a candidin. Pediatricians were also more commonly unaware of the particularities of non-*albicans* *Candida* species and the correct length of therapy for invasive aspergillosis (IA). Statistical differences were only detected between the pediatrics department and the medical departments.

Comparison of the mean scores between the different categories of physicians revealed that staff ( $5.59 \pm 1.67$ ) had better results than residents ( $4.58 \pm 1.65$ ) ( $p<0.001$ ). The multiple linear regression analysis showed statistical differences between both categories ( $p=0.002$ ). The staff performed

better (higher percentage of correct answers) than the residents in 11 out of 20 questions (Table 1).

Finally, most participants (84%) reported that they would be willing to take an online course to update their knowledge of antifungal therapy. Only 12% were not interested, and 4% of the physicians did not answer this question.

### **Candidiasis**

A relatively low percentage of physicians clearly distinguished infection from urinary tract colonization (55%) and respiratory tract colonization (33% [patients with suspected VAP]). The accepted indications for antifungal prophylaxis were known by 33%. However, most physicians (88.5%) knew that the recommended antifungal agent for prophylaxis was fluconazole in most cases.

Regarding empirical therapy, only 23% of physicians were aware of the recommendation to initiate antifungal therapy in a patient with sepsis and a femoral catheter as the suspected portal of entry. However, when considering starting empirical therapy, 73.5% of physicians chose the correct / recommended antifungal. As for targeted therapy, 69% started treatment immediately once they were aware a yeast had been recovered from blood culture.

Most prescribing physicians (80.0%) were able to identify the specific characteristics of non-*albicans* *Candida* species, including their potential for azole resistance. In addition, 88.5% recognized the need to consider infectious

endocarditis and endophthalmitis in a patient with candidemia and the importance of obtaining blood cultures during follow-up in order to rule out persistent candidemia and treatment failure.

Only 22.5% of the physicians knew the correct dosage of fluconazole (800 mg as a loading dose followed by 400 mg/d); only 17.5% knew the local rate of fluconazole resistance (it was generally overestimated).

Finally, with regard to the different indications for liposomal amphotericin B (L-AmB), azoles, or candins, our questionnaire revealed that only 26.0% of physicians knew when to prescribe L-AmB as the first choice in unspecified IFIs. Clinicians tended to consider L-AmB the treatment of choice for IA (30.0%) and for infections caused by fluconazole-resistant *Candida* species (26.5%). Forty-one percent answered correctly that candins could be used as empirical treatment of candidemia before antifungal susceptibility is known, and 27% preferred voriconazole to candins when treating infections due to fluconazole-resistant *Candida*.

### **Invasive aspergillosis**

Sixty-seven percent of physicians correctly differentiated colonization from infection. More than half (64%) recognized the radiological features of IA, but only 34.5% were acquainted with the galactomannan test as a diagnostic tool and its value for follow-up.

Only 31.5% of the physicians were aware that voriconazole was the first-line IA treatment according to the latest guidelines. Some physicians believed

that the combinations of L-AmB and voriconazole (17%) or voriconazole and caspofungin (16.5%) were acceptable as first-line therapy for treating IA. In addition, some physicians did not seem to know the results of the AmBiLoad trial and considered L-AmB to be the drug of choice (29.5% [16% for 10 mg/kg/d and 13.5% for 3 mg/kg/d]) (52, 53).

When asked specifically about the indications for combination treatment of IA, 51.5% considered this approach necessary when treating neutropenic or transplant recipients, and 26% only for rescue therapy. More than half of the physicians (67%) were aware of the clinical benefits of measuring voriconazole and posaconazole plasma levels during treatment. Finally, the recommended duration of therapy for IA according to current guidelines was only known by 36% of physicians: 38% wrongly considered that 4 to 6 weeks was enough to treat most IA episodes.

## Discussion

Ours is the first study to evaluate knowledge of current recommendations on diagnosis and treatment of IFI in a tertiary hospital with a very high consumption of systemic antifungal drugs. We demonstrated that even frequent prescribers have a significant need for continuing medical education in this area. The most common mistakes led to overconsumption of antifungal drugs, since many physicians prescribe combinations and high doses of L-AmB, as well as inappropriate treatment for fungal colonization. The physicians questioned welcomed the possibility of a custom training program.

The results from the questionnaire we present reveal gaps in both diagnosis and management of IFI in our institution. The most critical aspects for intervention are discussed below.

First, physicians sometimes find it difficult to distinguish between colonization and infection when *Candida* species is isolated in urine or in a tracheal aspirate. Consequently, the potential for overprescription of antifungal therapy is considerable.

Second, poor knowledge of the indications for antifungal prophylaxis and empirical treatment means that almost 50% of physicians would initiate *Candida* prophylaxis in an ICU patient colonized by *Candida* species, an ICU patient with a urinary catheter, an ICU patient with a central venous catheter, and a patient who has recently undergone surgery, without taking into consideration other risk factors. Although at least 8 clinical trials involving several types of ICU and surgery patients have demonstrated that prophylaxis with fluconazole can reduce the frequency of invasive candidiasis by around 50% and improve mortality (54-58), this strategy remains inefficient unless it targets high-risk patients (59) and could lead to an increase in the frequency of subsequent azole-resistance and non-*albicans* candidemia (60-62). According to the latest guidelines (6), antifungal prophylaxis is only warranted in ICU patients who are at the highest risk of invasive candidiasis (>10%) (16).

Third, almost 80% of physicians failed to identify the indication for antifungal therapy in a patients with sepsis possibly caused by a femoral catheter infection, as recommended in the latest guidelines for the management

of catheter-related infections (63). Furthermore, 30% would have delayed antifungal treatment after being informed of positive blood cultures, even though the critical window of opportunity for initiation of therapy is 12-24 hours after the first positive blood culture (10, 11).

Fourth, since most physicians were not aware of the relatively low incidence of azole resistance in *Candida* in our institution, they tended to prescribe more broad-spectrum antifungals. Although non-*albicans* strains are clearly more frequent, the rate of fluconazole resistance in most European centers is still less than 5% (64-66). It is also noteworthy that 26.5% of physicians would choose L-AmB and 27.5% voriconazole instead of a candidin to treat fluconazole-resistant *Candida* infections. In our opinion, L-AmB should be restricted to cases of intolerance to other antifungal agents owing to its potential for toxicity and higher cost, and voriconazole should be limited to oral step-down therapy for selected cases of candidiasis due to voriconazole-susceptible *C. krusei* or *C. glabrata* (6).

Finally, physicians often did not know the appropriate fluconazole dosage for treatment of *Candida* infections. Failure to achieve pharmacodynamic targets for fluconazole has been associated with worse outcomes (67-70). Dosing should aim to achieve target AUC/MIC ratios of at least 25 (based on Clinical and Laboratory Standards Institute MIC methodology) (71) or 100 (based on European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing MIC methodology) to maximize the probability of clinical success; these targets usually require 6 mg/kg/d (following a 12 mg/kg loading dose) for susceptible

isolates or 12 mg/kg/d for *C. glabrata* or other isolates with MICs of 16-32 mg/L, as recommended in the latest guidelines (6).

Problems differentiating colonization from infection were also evident for invasive aspergillosis. In a previous study, only 22.3% of *Aspergillus* isolates in our institution corresponded to cases of probable/proven invasive aspergillosis. We proposed a prediction score that took into account the procedure used to obtain the sample, the presence of leukemia or neutropenia, and the use of corticosteroids to help clinicians in the interpretation of *Aspergillus* cultures (72). The use of this score could help physicians in cases where colonization has to be excluded.

Furthermore, a high percentage of the prescribing physicians still considered L-AmB as first-line therapy, whereas the largest prospective, randomized trial for the treatment of invasive aspergillosis demonstrated that voriconazole was superior to amphotericin B deoxycholate and is also considered the first-choice antifungal in international guidelines (51, 73). The role of combination therapy as primary or salvage therapy is uncertain and warrants evaluation in a prospective, controlled clinical trial. However, many physicians consider combination therapy to be standard of care. Guidelines clearly recommend it as an approach in patients who do not respond to voriconazole or L-AmB (51).

Most physicians did not know that current guidelines recommend that treatment of invasive aspergillosis be continued for a minimum of 6-12 weeks

and that voriconazole plasma levels be monitored during treatment to avoid toxicity and therapeutic failure (74).

Finally, we found differences in knowledge between experienced physicians and residents. As expected, hematologists and infectious diseases specialists were more knowledgeable about prescription of antifungal therapy in our institution, since they treat the largest number of patients with IFIs.

Our study is subject to 2 main limitations. First, we only assessed the knowledge of those physicians who most frequently prescribe antifungal agents: the results could have been worse if all the physicians in the institution had participated. Second, the questionnaire addressed only invasive *Candida* and *Aspergillus* infections, and knowledge of other non-invasive fungal infections and of fungal infections caused by other agents was not assessed.

Our questionnaire can be used to assess basic knowledge of antifungal therapy among antifungal prescribers in a single institution. Baseline assessment of knowledge should be part of antifungal stewardship bundles and enables us to evaluate the impact of training initiatives. The results obtained would highlight which areas, professionals, and units are amenable to intervention. However, training without an active intervention is only marginally effective in changing antimicrobial prescribing practices. Other strategies that can be implemented include the following: (i) prospective audit of antifungal use involving direct interaction with and feedback to the prescriber, with emphasis on improving the use of broad-spectrum and costly antifungals; (ii) definition and tracking of process and outcome measures in order to determine the

impact of interventions (for example, a point score that evaluates the appropriateness of each antifungal prescription, the percentage of recommendations accepted, mortality attributable to IFI, incidence of adverse drug events [grade III-IV], antifungal consumption [defined daily dose], and the incidence of azole-resistant *Candida* infections); (iii) implementation of computerized physician order entry with clinical decision support that improves decisions on antifungal therapy through the incorporation of local guidelines and data on patient-specific microbiology cultures, liver and kidney function, drug-drug interactions, allergies, and cost. In our opinion, infectious diseases specialists and clinical pharmacists should work together to control hospital infection. The pharmacy and therapeutics committee must also play a key role, with the support of the hospital administration and medical staff management.

## Conclusions

A simple test enabled us to assess the knowledge of prescribing physicians about important aspects of the diagnosis, prophylaxis, and treatment of IFIs. Our results revealed serious gaps that require a custom training program that could act as the first step in the implementation of an antifungal stewardship program.

## Tables and Appendix

**Answers for multiple-choice questions on diagnosis and treatment of invasive fungal infections\*.**

Item
<b>CANDIDIASIS</b>
<b>Difference between colonization and infection by <i>Candida</i> species</b>
<p>1. Which of the following answers best describes what you would do when faced with <i>Candida</i> isolated in a urine culture?</p> <p>a) Systematically start antifungal treatment in all cases.            b) Start antifungal treatment if the colony count is <math>&gt;10^4</math> cfu/ml.            c) Start antifungal treatment if the colony count is <math>&gt;10^5</math> cfu/ml.            d) Start antifungal treatment if the patient has a urinary catheter.  <b>e) Start antifungal treatment only in specific cases.</b></p> <p>2. In a patient undergoing mechanical ventilation and with probable ventilator-associated pneumonia (VAP), a tracheal aspirate culture was positive for <i>Candida</i> species. Which of the following statements best expresses your interpretation?</p> <p>a) This is a case of colonization; therefore, no antifungal treatment is needed.            b) Start treatment with fluconazole, since it is VAP caused by <i>Candida</i>.            c) Start treatment with an echinocandin, since the VAP was caused by <i>Candida</i>.  <b>d) Start antifungal treatment only if the patient has a high <i>Candida</i> score.</b>            e) Start antifungal treatment if the <i>Candida</i> count is <math>&gt;10^5</math> cfu/ml.</p>
<b>Candida prophylaxis</b>
<p>3. In which of the following clinical scenarios would you start <i>Candida</i> prophylaxis?</p> <p>a) ICU patient colonized by <i>Candida</i>.            b) ICU patient not colonized by <i>Candida</i> but with a urinary catheter, central venous catheter, and recent surgery.            c) Liver transplant recipients with no other risk factors.  <b>d) Acute myeloid leukemia patients on induction chemotherapy.</b>            e) All of the above.</p> <p>4. In your opinion, which of the following is the best choice for <i>Candida</i> prophylaxis?</p> <p><b>a) Fluconazole in most cases.</b>            b) Candins.            c) Liposomal amphotericin B.            d) Voriconazole.            e) None of the above.</p>
<b>Empirical treatment for candidemia</b>
<p>5. In a patient with sepsis possibly caused by a femoral catheter infection, which of the following would you prescribe?</p> <p>a) Treatment against Gram-positive bacteria.            b) Treatment against Gram-positive and Gram-negative bacteria.  <b>c) Treatment against Gram-positive and Gram-negative bacteria and yeasts.</b>            d) Treatment against Gram-negative bacteria.            e) None of the above. I would remove the catheter and wait for the culture results before starting antifungals.</p> <p>6. A microbiologist informs you that there are yeasts in the gram stain of a blood culture. Which of the following apply to you?</p> <p><b>a) You start antifungal treatment immediately.</b></p>

- b) You wait to see how many bottles it grows in.
- c) You wait for the final microbiological identification.
- d) You remove the catheters and take new blood cultures.
- e) You request cryptococcal serology testing.

7. In a patient with candidemia without severe sepsis, which antifungal agent would be your first choice before knowing the species of *Candida*?

- a) I would wait for the full identification of the microorganism before starting any antifungal agent.
- b) Voriconazole.
- c) An echinocandin or fluconazole.**
- d) Liposomal amphotericin B.
- e) Posaconazole.

#### Targeted treatment of candidemia

8. Which of the following statements is correct?

- a) *Candida glabrata* can become resistant to fluconazole.
- b) *Candida krusei* is always resistant to fluconazole.
- c) *Candida parapsilosis* is associated with catheter infection.
- d) *Candida albicans* is usually susceptible to fluconazole.
- e) All of the above.**

9. What is the percentage of fluconazole resistance in *Candida* strains isolated from blood cultures at your hospital?

- a) Less than 5%.**
- b) Between 5% and 10%.
- c) Between 10% and 20%.
- d) Between 20% and 30%.
- e) Over 30%.

10. In the treatment of candidemia caused by a fluconazole-susceptible *Candida* species, which of the following would you usually prescribe?

- a) Caspofungin 70 mg on the first day and then 50 mg daily.
- b) Fluconazole 200 mg daily.
- c) Fluconazole 400-800 mg per day depending on the *Candida* species.**
- d) More than 800 mg of fluconazole daily.
- e) None of the above.

11. During the follow-up of candidemic patients, which of the following are recommended?

- a) Obtain blood cultures after 3-7 days of antifungal treatment.
- b) Rule out infective endocarditis by systematic transesophageal echocardiography.
- c) Consider sequential treatment by switching to an oral azole.
- d) Perform funduscopy.
- e) All of the above.**

#### Indications for amphotericin B, azoles, and candins

12. In which of the following scenarios would L-AmB be your first choice?

- a) In the empirical treatment of candidemia.
- b) In proven invasive aspergillosis.
- c) In unspecified invasive filamentous fungal infection.**
- d) In patients who are intolerant of fluconazole.
- e) In infections due to fluconazole-resistant *Candida*.

13. Which of the following statements is true for treatment with azoles and candins?

- a) Candins can be used as empirical treatment before the antifungal susceptibility of a yeast**

**is known.**

- b) Voriconazole is used to treat infections caused by fluconazole-resistant *Candida* and is preferred to a candin.
- c) Since voriconazole has no significant interactions with other drugs, it is preferred to a candin.
- d) Candins are superior to fluconazole in the treatment of candidemia due to fluconazole-susceptible species.
- e) Posaconazole is the first choice for fluconazole-resistant *Candida*.

### INVASIVE ASPERGILLOSIS

#### Difference between colonization and infection by *Aspergillus* species

14. When *Aspergillus* species is isolated in a respiratory sample, which of the following approaches would you take?

- a) Always start antifungal treatment.
- b) Always start treatment in immunosuppressed patients.
- c) Treat only when the patient has radiological findings in the thoracic CT scan.
- d) Treat when the fungal invasion is confirmed by biopsy.
- e) Treat patients who fulfilled the criteria for proven or probable invasive aspergillosis.**

#### Diagnosis of invasive aspergillosis

15. Which of the following statements regarding the galactomannan test is false?

- a) It is highly sensitive for neutropenic patients with invasive aspergillosis (cut-off >0.5).
- b) The test has a low sensitivity in solid organ transplant recipients.
- c) Patients receiving some antibiotics could have false-positive test results.
- d) It helps in the follow-up of antifungal treatment.
- e) It can only be performed in serum samples.**

16. Which of the following are considered radiological findings of invasive aspergillosis?

- a) Presence of dense, well-circumscribed lesions with or without a halo sign in a thoracic CT scan.
- b) Presence of a cavity in a thoracic CT scan.
- c) Presence of an air-crescent sign in a thoracic CT scan.
- d) Sinusitis.
- e) All of the above.**

#### Monitoring of antifungal drug level and treatment of aspergillosis

17. In a patient with invasive pulmonary aspergillosis, which antifungal treatment would you choose before antifungal susceptibility data were available?

- a) Voriconazole.**
- b) Voriconazole + caspofungin.
- c) Liposomal amphotericin B 3 mg/kg/d.
- d) Amphotericin B + voriconazole.
- e) Liposomal amphotericin B 10 mg/kg/d.

18. What is your opinion on determination of antifungal levels?

- a) Up-to-date guidelines do not recommend systematic determination.
- b) It can help to detect underdosing.
- c) There is no indication for determination of serum levels of liposomal amphotericin B.
- d) It can help to identify azole-related toxicity.
- e) All of the above.**

19. In your opinion, which are the indications for combined antifungal therapy in invasive aspergillosis?

- a) Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- b) Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients or transplant recipients.
- c) Combination therapy is not supported by clinical evidence (clinical trials).
- d) Combination therapy can prove useful in cases associated with non-*fumigatus* *Aspergillus* species.

**e) It can only be used as rescue therapy when previous antifungal treatment has failed.**

20. In your opinion, which is the correct duration of treatment for solid organ transplant recipients?

a) 2 weeks.

b) 4-6 weeks.

**c) A minimum of 6-12 weeks.**

d) 3-6 months.

e) More than 6 months.

**\*The correct answer is marked in bold.**



**Table 1.** Question, answers, and percentage of adequate answers according to department and type of physician.

Question	Correct answer	Department					Physician			
		Medical n=120	ICU n=31s	Surgical n=11	Pediatrics n=38	p	Overall N=200	Residents n=85	Staff n=115	p
<b>Q1.</b> Which of the following answers best describes what you would do when faced with <i>Candida</i> isolated in a urine culture?	Start antifungal treatment only in specific cases.	56.7	67.7	45.5	42.1	0.163	55.0	45.9	61.7	<b>0.026</b>
<b>Q2.</b> In a patient undergoing mechanical ventilation and with probable ventilator-associated pneumonia (VAP), a tracheal aspirate culture was positive for <i>Candida</i> species. Which of the following statements best expresses your interpretation?	Start antifungal treatment only if the patient has a high <i>Candida</i> score.	40.0	22.6	27.3	21.1	0.079	33.0	25.9	38.3	0.066
<b>Q3.</b> In which of the following clinical scenarios you would start <i>Candida</i> prophylaxis?	Acute myeloid leukemia patients on induction chemotherapy.	37.5	25.8	18.2	28.9	0.362	33.0	36.5	30.4	0.370
<b>Q4.</b> In your opinion, which of the following is the best choice for <i>Candida</i> prophylaxis?	Fluconazole in most cases.	90.0	96.8	72.7	81.6	0.078	88.5	82.4	93.0	<b>0.019</b>

<b>Q5.</b> In a patient with sepsis possibly caused by a femoral catheter infection, which of the following would you prescribe?	Treatment against Gram-positive and Gram-negative bacteria and yeasts.	29.2	9.7	9.1	18.4	0.062	23.0	28.2	19.1	0.130
<b>Q6.</b> A microbiologist informs you that there are yeasts in the gram stain of a blood culture. Which of the following apply to you?	You start antifungal treatment immediately.	66.7	67.7	54.5	81.6	0.239	69.0	60.0	75.7	<b>0.018</b>
<b>Q7.</b> In a patient with candidemia without severe sepsis, which antifungal would be your first choice before knowing the species of <i>Candida</i> ?	An echinocandin or fluconazole.	77.5	87.1	81.8	47.4 <sup>(a,b)</sup>	<b>0.001</b>	73.5	72.9	73.9	0.878
<b>Q8.</b> Which of the following statements is correct?	All of the above.	80.0	93.5	90.9	65.8 <sup>(a)</sup>	<b>0.027</b>	80.0	72.9	85.2	<b>0.032</b>
<b>Q9.</b> What is the percentage of fluconazole resistance in <i>Candida</i> strains isolated from blood cultures at your hospital?	Less than 5%.	17.5	9.7	0.0	28.9	0.069	17.5	9.4	23.5	<b>0.010</b>
<b>Q10.</b> In the treatment of candidemia by a fluconazole-susceptible <i>Candida</i> species, which of the following would you usually prescribe?	Fluconazole 400-800 mg per day depending on the <i>Candida</i> species.	21.7	12.9	27.3	31.6	0.305	22.5	27.1	19.1	0.184

<b>Q11.</b> During the follow-up of candidemic patients, which of the following are recommended?	All of the above.	90.0	87.1	72.7	89.5	0.384	88.5	77.6	96.5	<b>0.000</b>
<b>Q12.</b> In which of the following scenarios would L-AmB be your first choice?	In unspecified invasive filamentous fungal infection.	30.0	29.0	18.2	13.2	0.191	26.0	16.5	33.0	<b>0.008</b>
<b>Q13.</b> Which of the following statements is true for treatment with azoles and candins?	Candins can be used as empirical treatment before the antifungal susceptibility of a yeast is known.	37.5	58.1	45.5	39.5	0.219	41.5	31.8	48.7	<b>0.016</b>
<b>Q14.</b> When <i>Aspergillus</i> species is isolated in a respiratory sample, which of the following approaches would you take?	Treatment in patients with fulfilled criteria of proven or probable invasive aspergillosis	70.0	51.6	63.6	71.1	0.246	67.0	60.0	72.2	0.070
<b>Q15.</b> Which of the following statements regarding the galactomannan test is false?	It can only be performed in serum samples.	34.2	38.7	18.2	36.8	0.651	34.5	31.8	36.5	0.484
<b>Q16.</b> Which of the following are considered radiological findings of invasive aspergillosis?	All of the above are true.	70.0	58.1	45.5	55.3	0.154	64.0	58.8	67.8	0.190
<b>Q17.</b> In a patient with invasive pulmonary aspergillosis, which	Voriconazole	36.7	32.3	9.1	21.1	0.113	31.5	21.2	39.1	<b>0.007</b>

antifungal treatment would you choose before antifungal susceptibility data were available?										
<b>Q18.</b> What is your opinion on determination of antifungal levels?	All of the above. Up-to-	67.5	74.2	36.4	68.4	0.142	67.0	52.9	77.4	<b>0.000</b>
<b>Q19.</b> In your opinion, which are the indications for combined antifungal therapy in invasive aspergillosis?	It can only be used as rescue therapy when previous antifungal treatment has failed.	29.2	19.4	18.2	23.7	0.617	26.0	17.6	32.2	<b>0.021</b>
<b>Q20.</b> In your opinion, which is the correct duration of treatment for solid organ transplant recipients?	A minimum of 6-12 weeks.	34.2	54.8	54.5	21.1 <sup>(a)</sup>	<b>0.016</b>	36.0	40.0	33.0	0.311
<b>Overall mean score</b>		5.37 ±1.76	5.40 ±1.50	4.09 ±1.30	4.62 ± 1.75	<b>0.017<sup>(c)</sup></b>	5.16±1.73	5.59 ±1.67	4.58±1.65	<b>0.002</b>

<sup>(a)</sup> Statistically significant differences between the ICU and pediatrics department ( $p < 0.05$ )

<sup>(b)</sup> Statistically significant differences between the medical and pediatrics departments ( $p < 0.05$ )

<sup>(c)</sup> Statistically significant differences were not found between the different departments in the simple linear regression analysis; however, they were found between the medical departments and the remaining 3 departments after adjusting for sex, postgraduate education, and physician category ( $p = 0.017$ )

## **RESULTADOS OBJETIVO 2:**

**Evaluar la calidad del uso de antifúngicos en un hospital terciario, creando un escore que puntúe los aspectos esenciales y estimar el potencial ahorro que conllevaría la implementación de un programa para la optimización y control del uso de antifúngicos.**

## **RESULTS OBJECTIVE 2:**

**To assess the quality of antifungal use, propose a point score to evaluate it and estimate potential economic savings of an antifungal stewardship program.**

---

## RESUMEN

### Resumen

Este estudio tiene por objetivo la evaluación de la calidad del uso de antifúngicos en un hospital terciario, proponer un escore para evaluar la misma y estimar los potenciales ahorros económicos de un programa para la optimización y control del uso de antifúngicos.

Durante diciembre 2010 y enero 2011 identificamos 100 pacientes adultos ingresados que estaban recibiendo tratamiento antifúngico sistémico. Evaluamos el uso del tratamiento antifúngico con un escore predefinido que consideraba las siguientes variables: indicación, selección del antifúngico, dosis, ajuste microbiológico, cambio de vía intravenosa a vía oral y duración del tratamiento. Para evaluar el consumo de antifúngicos calculamos el total de dosis diarias definidas –DDD–, y los días de tratamiento –DOT– además hicimos un cálculo del ahorro potencial en el consumo de antifúngicos.

El análisis de los datos reveló que de todas las prescripciones evaluadas, un 43% eran hechas en servicios médicos, 25% en servicios de hematología y oncología, y 17% en unidades de cuidados intensivos. Las principales indicaciones para iniciar un tratamiento antifúngico fueron: tratamiento empírico (42%), tratamiento anticipado (20%) y tratamiento dirigido (20%). Los antifúngicos se consideraron como innecesarios en el 16% de los casos. El porcentaje de inadecuación del tratamiento antifúngico fué el

siguiente: 31% en la selección de fármaco, 16% en la dosis, 20% en el cambio de vía intravenosa a vía oral, 35% en el ajuste tras recibir los resultados microbiológicos y 27% en la duración del tratamiento. Se prescribieron 65,1 DDDs de antifúngicos por 1.000 pacientes-día. El número total de días de tratamiento en los 100 pacientes fue de 1.566 con un costo directo de €219.364. Sólo el 51,3% de los días de tratamiento fueron considerados óptimos. Se calculó un ahorro potencial de €50.536 si el tratamiento se optimizara.

Tras en análisis de los resultados, concluimos que, los dos aspectos más importantes a mejorar dentro de un programa de optimización del tratamiento antifúngico son: la selección del fármaco y la duración del tratamiento. Nuestro estudio ha demostrado el potencial impacto económico de un programa de optimización del tratamiento antifúngico. Finalmente creemos que para evaluar la adecuación del tratamiento antifúngico es necesario utilizar un score objetivo como el desarrollado en nuestro estudio.

---

## ABSTRACT

### Abstract

**Objectives:** To assess the quality of antifungal use, propose a point score to evaluate it and estimate potential economic savings of an antifungal stewardship program.

**Methods:** From December 2010 to January 2011, we identified 100 adult inpatients receiving systemic antifungals. Antifungal use was evaluated by means of a predefined score that considered: indication, drug selection, dosage, adjustments after microbiology results, switching to an oral agent and length of treatment. Total antifungal prescriptions (in defined daily doses – DDDs-, and days of therapy –DOTs-) and potential cost savings were calculated.

**Results:** Overall, 43% percent of prescriptions came from medical departments, 25% from hematology-oncology and 17% from ICUs. The main reasons for starting antifungals were empirical (42%), preemptive (20%) and targeted treatment (20%). Antifungals were unnecessary in 16% of cases. Inadequacy in other aspects of antifungal prescription was as follows: drug selection 31%, dosing 16%, no switch from intravenous to oral administration 20%, no adjustment after microbiological results 35%, and length of therapy 27%. The number of antifungal DDDs per 1000 patients-days was 65.1. The number of total DOTs used was 1,556, which added a direct cost of €219,364.

Only 51.3% of DOTs were considered optimal. The potential estimated savings would be €50,536.

**Conclusions:** Major efforts should be made to improve selection and duration of antifungal therapy. Our study demonstrated the potential cost savings of optimizing antifungal therapy. A stewardship program should include an instrument to objectively evaluate the adequacy of antifungal use.

## Introduction

Invasive fungal diseases (IFD) are a major problem in hospitals owing to their increasing incidence, high morbidity and mortality rates, and associated health care costs.(1, 75) The availability of new broad-spectrum antifungal agents with improved tolerability has increased the use of these agents by non-expert practitioners in both the prevention and the treatment of IFD.(76)

The need for an antifungal stewardship program is recognized by many institutions.(47, 48, 76-79) However, the logistics of implementing and evaluating such a program is far from clear. Indicators to assess the problem and to monitor the impact of interventions and training are urgently required.

Our objectives were to assess the quality of use of antifungal agents, to propose a point score for this evaluation, and to estimate potential cost savings as first steps toward an antifungal stewardship program.

## Material and Methods

### Study Setting and Patient Population

This study was conducted at a 1,550-bed tertiary teaching hospital in Madrid, Spain. Our institution is a referral center for solid organ transplantation, heart surgery, stem cell transplantation, and HIV/AIDS care. An estimated 1,500 patients per year receive systemic antifungal therapy at a total cost of drug acquisition of approximately €3,000,000. Routine antifungal susceptibility testing

is performed according to the criteria of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).(80, 81) Both adult and pediatric infectious diseases consultation services are readily available.

The prescribing physicians were unaware that the study was being performed at the time of the chart review, and no feedback was maintained with them until the end of the study. The hospital's institutional review board approved the study.

### **Study Design and Data Collection**

Starting in December 2010 and using a pre-established protocol, we prospectively evaluated 100 consecutive inpatients (age,  $\geq 18$  years) who received systemic antifungal therapy. Patients were monitored by the study team until discharge. Patients receiving antifungal therapy were visited at least 3 times: when the drug was first administered; when microbiological laboratory results became available; and at discharge, when the final diagnosis was confirmed.

A chart review was performed in order to collect the following data: (i) patient characteristics (age, gender, comorbidities, severity of the underlying medical conditions [Charlson comorbidity index], presence of IFD risk factors [underlying immunosuppression, central venous catheter, surgery in the last 3 months, corticosteroids, total parenteral nutrition, continuous renal replacement therapy]); (ii) fungal disease (indication for antifungal prescription, clinical and radiological signs, microbiological and histopathological findings, culture and

susceptibility test results, and serological test results [ie, *Aspergillus* galactomannan]); (iii) antifungal therapy (drug prescribed [dosage, administration route, and date of initiation and end of therapy] and request for infectious diseases consultation); and (iv) appropriateness of antifungal use and reasons for inappropriate use.

The number of defined daily doses (DDDs) per 1000 patient-days (according to the World Health Organization [WHO] methodology [<http://www.whooc.no/>],) (82) the number of days of therapy (DOTs), and drug costs (€) were calculated on the basis of the actual dose administered and the purchase price to the institution after mark-up by the pharmacy, excluding administration costs. All data were collected by 2 investigators and recorded using a data collection tool.

## Definitions

Antifungal therapy was classified as follows: prophylaxis for a fungal infection, empirical treatment for a suspected infection, and pre-emptive treatment or tailored treatment for a documented fungal infection. In neutropenic patients, empirical therapy was defined as antifungal drugs administered to treat patients with persistent fever who had received broad-spectrum antibacterial therapy, with no signs or symptoms of IFD and no positive microbiological results. In non-neutropenic patients, empirical therapy was defined as treatment initiated in febrile critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis in the absence of any other known cause of fever. Pre-emptive therapy was

defined as early treatment based on the proposals of Almyroudis et al,(83) Eggimann and Ostrosky-Zeichner,(84) and Playford *et al.*(85) The objective of pre-emptive therapy was to treat suspected early IFD using clinical or radiological data and/or laboratory markers to define the likelihood of the IFD.

The criteria used to define the appropriateness of antifungal prescription were adopted from the treatment guidelines of the Infectious Diseases Society of America and the European Conference on Infections in Leukemia,(6, 51, 86) and according to local susceptibility patterns. Adequate dosage recommendations, dose adjustments for hepatic and/or renal dysfunction, and drug interactions were also taken into consideration. Significant candiduria was defined as yeast counts  $>10^5$  cfu/mL, pyuria, and recovery of identical *Candida* species from 2 or more urine samples and/or from samples of blood and urine.(87, 88)

The adequacy of antifungal use was evaluated using a point score previously defined by 3 senior infectious disease specialists and 1 senior pharmacist during 3 consensus meetings. This adequacy indicator provides a maximum score of 10 points (Table 1) and assigns a relative weight to each of the items evaluated based on adequacy, efficiency, and safety. We decided to assign more impact (0 or 2 points) to mistakes that could imply a major risk for the patient (prescription of a not needed antifungal agent) or to aspects that were clear intervention targets (no adjustment to microbiological information or excessive duration of treatments). Less detrimental mistakes, such as incorrect dosage or lack of switching to an oral form, were given the opportunity to have a

smaller impact (0 or 1 point) in the global score. In the case of drug selection, we decided to offer three possible values: prescription of a drug that did not cover the suspected fungal pathogen (major mistake: 0 points); prescription of a drug that covered the pathogen, although was not optimal according to our local guidelines (Minor mistake: 1 point); perfect selection of the fungal drug (2 points).

Any prescription with a global score other than 10 was judged inappropriate. This score was applied at discharge or at the end of therapy if the patient was discharged with antifungal treatment.

In addition to assessing the global score for antifungal prescription we just mentioned, each single DOT was also judged as optimal, non-optimal, or incorrect on a daily basis according to the following protocol: (i) *optimal* if the DOT was in accordance with the guidelines for all previous items evaluated and adapted to microbiological data; (ii) *non-optimal* if the DOT was indicated and the dosage and administration route were also appropriate according to guidelines, even though a more appropriate alternative was available (ie, excessive coverage); and (iii) *incorrect* in cases of no indication for antifungal therapy, insufficient coverage, a non-recommended combination, or inappropriate dosage or administration route.

The potential saving in antifungal acquisition cost was also calculated assuming 100% of optimal DOTs. Measurements were performed by a senior infectious diseases specialist and a senior pharmacist specialized in mycology who were not involved in the daily clinical routine of the infectious diseases

department. Any discordance in the assessment of appropriateness was resolved by a second senior infectious diseases specialist.

### **Statistical Analysis**

Data were entered into a database created using Microsoft ACCESS®. The qualitative variables appear with their frequency distribution. The quantitative variables are expressed as the mean and standard deviation (SD) when they have a normal distribution or median and interquartile range (IQR) when they have a non-normal distribution. In order to compare how scores differ according to departments, the *t* test or analysis of variance was used. The proportion of inappropriate prescriptions according to infectious diseases consultation was compared using the  $\chi^2$  test. All statistical tests were 2-tailed. The level of statistical significance was set at  $p=0.05$ . All statistical procedures were performed using the SPSS software package (SPSS Inc. Version 16.0, Chicago).

## **Results**

### **Demographic and Clinical Characteristics**

Antifungal use was evaluated in 100 consecutive adult patients. Most were men (65%), with a median age of 66 years. Overall, 62% were immunosuppressed. The patient's admission ward, associated risk factors for fungal infections, indications for antifungal therapy, and final diagnosis are summarized in Table 2.

Prophylaxis was most frequently prescribed in oncology and hematology units (40.0%). Empirical treatment was most frequently prescribed in medical departments (42.9%). Pre-emptive treatment was very common in ICUs and surgery departments (35.0% each) and was mainly based on the *Candida* score.(17) Tailored therapy was most frequently prescribed in medical wards (80.0%).

Fungal cultures were obtained in 78.8% of patients with a non-prophylactic indication and were positive in 56.7%. The epidemiology of fungal infections is shown in Table 2.

### **Antifungal Therapy**

Overall, the most frequently used antifungal agents were fluconazole (58.3%), followed by caspofungin (14.2%), micafungin (9.5%), liposomal amphotericin B (L-AMB) (4.7%), voriconazole (3.9%), and posaconazole (3.9%). In 21% of patients, more than 1 drug was received sequentially (19%) or simultaneously (2%). The 2 cases receiving 2 antifungals at the same time were patients with probable invasive aspergillosis in whom combined therapy was started as first-line empirical therapy in one case (voriconazole + caspofungin) and second-line therapy in the other (L-AMB + caspofungin).

The initial drugs used for each indication are illustrated in Table 3. Fluconazole predominated in all indications except for prophylaxis, owing to the large number of hematology-oncology patients (lymphoma, leukemia, and hematopoietic stem cell transplant recipients) and solid organ transplant

recipients for whom echinocandins were the preferred agents. Echinocandins were also widely used as pre-emptive therapy in critically ill patients. Liposomal amphotericin B was given most frequently for tailored treatment of *Leishmania* infections (2 out of 4 total prescriptions). There is an ongoing outbreak of leishmaniasis in the region of Madrid.

Prescriptions were made by the attending physicians in 75% of cases, infectious diseases specialists in 23%, and other specialists (neither infectious diseases specialists nor microbiologists) in 2%.

### **Adequacy of Antifungal Therapy**

The overall prevalence of inappropriate antifungal use was 57% and the mean point score of antifungal use in the study patients was  $7.7 \pm 2.6$ . A score of <5 points was recorded in 14% of prescriptions. Table 4 summarizes the frequency of and reasons for inappropriate antifungal prescriptions globally and according to therapy indication.

The main reason for unnecessary prescription of an antifungal drug was colonization by *Candida* species. As for suboptimal antifungal selection, the most common errors were prescribing echinocandins to patients with azole-susceptible *Candida* infections (a microbiological adjustment was only made in 35.7% of empirical and pre-emptive treatments), and prescribing fluconazole for mild oral or vaginal infections that could have been treated with topic antifungal agents. The reasons for incorrect dosage were insufficient fluconazole dose and

excessive echinocandin dose (adjustment [non–liver-related] of caspofungin in one case and a double dose of micafungin in another case).

The results of the point score varied between medical departments ( $7.8 \pm 2.8$ ), surgical departments ( $8.4 \pm 2.2$ ), intensive care units (ICUs) ( $8.0 \pm 2.7$ ), oncology ( $6.5 \pm 2.1$ ), and hematology departments ( $8.5 \pm 2.0$ ). No statistical differences were found between departments.

An infectious diseases consultation was requested for 42% of patients (54.8% from medical wards, 28.6% from ICUs, 14.3% from surgical wards, and 2.4% from the oncology and hematology wards). The proportion of inappropriate prescriptions was higher in patients for whom an infectious diseases consultation was not requested (74.1% versus 33.3%,  $p < 0.001$ ).

### **Economic Impact and Potential Cost Savings**

During the study period, the number of antifungal DDDs per 1000 patients-days was 65.1. The number of total DOTs used in the 100 patients was 1,506, which led to a direct acquisition cost of €219,364 (€2,194/patient). Overall, 51.3% (772) of DOTs were considered optimal, 24.3% (366) non-optimal, and 24.4% (368) incorrect.

The cost of acquisition calculated on the basis of 100% optimal DOTs ranged from €1 to €17,420/patient, which represented a global saving of €50,536 (€505/patient), ie, 23.04% of the total cost. Table 5 illustrates the potential economic savings according to antifungal indication and department.

## Discussion

A bedside audit of antifungal use in patients admitted to a general hospital showed that 57% of the prescriptions were non optimal. A simple score revealed opportunities for improvement and provided baseline data for assessment of the results of interventions.

Adequacy of antifungal use in clinical practice and compliance with guidelines are emergent topics in the literature (76, 79, 89). Some studies focus on the treatment of candidemia (47, 90-93), whereas others have evaluated the management of antifungal drugs in other IFD, albeit with disparate results (48, 49, 76, 77, 79, 89, 94). Studies evaluating misuse of antifungal agents showed rates ranging from 26.9% to 74%. In our experience 74.1% of the mistakes were performed by the attending physician, who in some cases never requested the help of the ID specialists. Lopez-Medrano et al. also found that most decisions on prescription of antifungal drugs are made by physicians who are specialists in their own field, but who do not necessarily have the expertise required to make informed choices when choosing antifungal regimens.(76) Surprisingly, we found that the remaining 33.3% of inappropriate prescriptions were written with the advice of an infectious diseases specialist. This result underlines the importance of including physicians and pharmacists with specific expertise in mycology or antifungal therapy in the antifungal stewardship programs.

When implementing an antifungal stewardship program, training and advisory efforts should be aimed at the departments with the largest numbers of prescriptions in order to monitor common prescribing errors and to understand prevailing practice.(95, 96)

We found that empirical therapy was the major factor responsible for inappropriate use of antifungal agents (up to 69% of empirical DOTs were defined as inadequate) and, therefore, for inappropriate expenditure (up to €39,743 could be saved, ie, 78.6% of total potential cost savings). In our study, most antifungal drugs were consumed in the ICU, owing to the need for more expensive agents such as echinocandins over longer periods. This fact corroborates the need to work toward antifungal stewardship programs that optimize the use of empirical treatment in the ICU setting and toward providing advice on the selection and duration of therapy.(6, 51, 86) These interventions should prevent common errors such as incorrect interpretation of IFD risk factors (ie, misuse of *Candida* score), not performing fungal cultures (no sample for culture was obtained in up to 21% of cases), not performing microbiological adjustment according to local susceptibility patterns (in our institution the incidence of azole resistance in *Candida* is <5%, and a microbiological adjustment was only made in 35.7% of patients receiving echinocandins), and not stopping treatment when IFD risk factors disappear or sepsis is shown to be caused by another type of infection. We found that only 57.6% of patients receiving empirical or pre-emptive treatment had confirmed IFD.

The incidence of prescribing errors was lower in other types of antifungal treatment, such as tailored treatment and prophylaxis. With respect to dosage, a common mistake was to prescribe an insufficient dose of fluconazole, even though failure to achieve pharmacodynamic targets for fluconazole has been associated with worse outcomes.(67-70)

In order to evaluate the impact of antifungal stewardship, it is very important to define baseline indicators that measure the adequacy of prescriptions and expenditure. We propose a point score–based bedside approach including qualitative and quantitative indicators that can be used to assess the adequacy of prescription in a non-biased way. Our scoring system proved to be practical and centered on the most important clinical features of antifungal prescription: i) adequacy of the indication; ii) choice of the optimal drug according to local guidelines and resistance patterns; iii) dosage adjustment considering individual characteristics such as weight, hepatic or renal failure, and concomitant medication; iv) adjustment that should be made on receipt of culture results; v) switching from a parenteral to an oral agent whenever possible; and vi) adequate duration of therapy.

In our opinion, a bedside intervention using this scoring system by which an infectious diseases expert and senior pharmacist provide advice on antifungal prescription is mandatory, given that is easier to change prescribing habits by working side by side with the attending physicians. A recent study showed that successful strategies require open dialogue with colleagues from

different specialties on antimicrobial prescribing behavior, prevailing practice, and collaboration with existing clinical groups.(95)

In order to achieve accurate estimates of drug consumption and potential cost savings, we considered that the optimal approach was to use both DDDs and DOTs. DDDs are the standard units applied to compare antifungal prescription between hospitals.(82) However, the actual dose often differs from the DDD, which can lead us to overestimate the use of fluconazole, itraconazole, and liposomal amphotericin B. Furthermore, in populations with renal/hepatic insufficiency and for drugs requiring renal/hepatic dose adjustment, the DDD may be less accurate than DOTs. (44)

On the other hand, cost of antifungal drugs have increased dramatically in recent years (96). In our hospital, annual expenditure on antifungal agents at the time of the study stood at around €3 million per year. This amount is higher than that of other European tertiary teaching hospitals, which spend from €1.0 million to €2.4 million per year (76, 79, 94). Overall, assuming a conservative figure of 1,000 patients treated per year and at least potential corrections of 50% for inadequate treatments, as much as €250,000 per year could be saved in our institution and other institutions like ours. Taking into account the relatively low cost of additional staff required, our study clearly demonstrates a potential good return on investment.

Our study is subject to a series of limitations. First, as this study was performed at a single tertiary care center, the results may not be applicable to other less specialized institutions. Second, we prospectively evaluated

antifungal treatment in 100 consecutive hospitalized inpatients without taking into consideration possible biases (eg, seasonality). Third, some information was not recorded, such as the use of antimicrobial agents or the effect of suboptimal antifungal therapy on patients' outcome. Fourth, when we performed the study, therapeutic monitoring of voriconazole and posaconazole was not available in our center. Fifth, although the purchase price and drug mark-ups were included in our cost estimates, we acknowledge an underestimation of costs due to the exclusion of administration costs. Sixth, price may differ from the officially established price, owing to discounts negotiated with drug suppliers.

In conclusion, we showed that there are opportunities to optimize the use of antifungal therapy in tertiary care hospitals. An antifungal stewardship program should include a bedside instrument—as proposed in this study—that makes it possible to objectively evaluate the adequacy of antifungal use and determine the impact of specific training interventions. In our opinion, such a program must include infectious diseases specialists and clinical pharmacists working together on behalf of the local pharmacy and therapeutics committee and with the support of the general administration of the hospital. This study was our first step toward an antifungal stewardship program that is currently in

### **Acknowledgements**

We would like to thank Thomas O'Boyle that works for the Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón for language editing and proofreading the article.

†COMIC study group (Collaborative Group on Mycosis): R. Bañares, E. Bouza, A. Bustinza, B. Cáliz, A. Fernández-Cruz, J. Fernández-Quero, J. Gayoso, P. Gijón, J. Guinea, J. Hortal, I. Márquez, MC. Menárguez, P. Muñoz, B. Padilla, T. Peláez, J. Peral, B. Pinilla, D. Rincón, CG. Rodríguez, M. Salcedo, M. Sánchez-Somolinos, M. Sanjurjo, M. Valerio, E. Verde, E. Vilalta, and E. Zamora.

This study was partially presented at the 51<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, 2011. Poster M-283.

### Funding

This study was partially supported by the PROMULGA Project. Instituto de Salud Carlos III [grant number PI1002868].

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón provides the funding to Thomas O' Boyle for the language editing of this manuscript.

### Transparency declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest.

<b>Tables</b>
---------------

Table 1. Score for evaluating antifungal adequacy.

Feature	Question	Answer	Points
Indication	Did the patient need an antifungal?	Yes	2
		No	0
Selection	Did the antifungal cover the suspected fungi and was it the first option recommended by guidelines?	It covered the suspected fungi and was the first option	2
		It covered the suspected fungi but was the alternative option	1
		It did not cover the suspected fungi	0
Dosage*	Did the dosage was correct according to the body weight, the liver and renal function and potential interaction with other drugs?	Yes	1
		No	0
Microbiological adjustment	Did the antifungal was adjusted after microbiological results (microorganism identification, antifungal susceptibility tests and indirect tests) were available?	Yes	2
		No	0
Administration route	Did the IV was switch to oral when possible?	Yes	1
		No	0
Duration	Did the duration of therapy was correct according to the guidelines?*	Yes	2
		No	0
<b>Total score (From 0 to 10)</b>			

\*Regarding the dosage, both low and high doses were considered incorrect. Adjustment to renal and hepatic failure and drug-to-drug interactions were also addressed. At the time of the study the serum voriconazole and posaconazole drug monitoring were not available.

\*\*Too short and too long durations were considered incorrect.

Table 2. Demographic and Clinical Characteristics of 100 Patients Receiving Antifungal Treatment.

<b>Characteristic</b>	
<b>Age, years, median (IQR)</b>	66 (50-74)
<b>Male sex, %</b>	65
<b>Charlson comorbidity index, median (p25-p75)</b>	4 (2-6)
<b>Hospital department, %</b>	
Medical	42
Intensive care units	21
Oncology	19
Surgical	12
Hematology	6
<b>IFD risk factors, %</b>	
<b>Immunosuppression, %</b>	62
Solid organ cancer with chemotherapy/radiotherapy	31
Liver transplant	9
Leukemia/lymphoma	9
HIV infection	8
Hematopoietic stem cell transplantation	3
Cardiac transplant	2
<b>Other, %</b>	
Central venous catheter	65
Surgery in the last 3 months	50
Corticosteroids	45
Total parenteral nutrition	30
Continuous renal replacement therapy	9
<b>Indication of antifungal therapy, %</b>	
Antifungal prophylaxis	15
Empirical therapy	42
Pre-emptive therapy	20
Tailored therapy	20
Unclassifiable	3
<b>Final diagnosis, %</b>	
Oral thrush	13
Skin and soft tissue infection	7
Urinary fungal infection	6
Fungemia/Disseminated IFI	6
Intra-abdominal infection	5
Peritonitis	2
CNS infection	2
Pulmonary infection	2
Vaginitis	2
Others	4
No IFI	36
<b>Cultures obtained (patients with non-prophylaxis indication), No. (%)</b>	67 (78.8)
<b>Positive culture, No. (%)</b>	38 (56.7)
<i>Candida albicans</i>	22 (25.9)
<i>Candida glabrata</i>	7 (8.2)

---

<i>Candida parapsilosis</i>	3 (3.5)
<i>Candida tropicalis</i>	2 (2.4)
<i>Candida krusei</i>	1 (1.2)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2 (2.4)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (1.2)
<i>Kodamaea ohmeri</i>	1 (1.2)
<i>Leishmania</i>	4 (4.7)

---

IFI, invasive fungal infection; CNS, central nervous system.

Table 3. Initial Antifungal Drug Used for Different Indications of Treatment.

	<b>Prophylaxis (n=15)</b>	<b>Empirical (n=42)</b>	<b>Pre-emptive (n=20)</b>	<b>Tailored (n=20)</b>
<b>Antifungal drug, No (%)</b>				
Fluconazole	3 (20.0)	33 (78.6)	14 (70.0)	13 (65.0)
Echinocandins	6 (40.1)	8 (19.1)	6 (30.0)	2 (10.0)
Caspofungin	1 (6.7)	7 (16.7)	5 (25.0)	-
Micafungin	4 (26.7)	1 (2.4)	1 (5.0)	2 (10.0)
Anidulafungin	1 (6.7)	-	-	-
Posaconazole	4 (26.7)	-	-	-
Liposomal amphotericin B	-	-	-	3 (15.0)
Voriconazole	1 (6.7)	1* (2.4%)	-	1 (5.0)
Ketoconazole	-	-	-	1 (5.0)
Itraconazole	1 (6.7)	-	-	-
<b>Global therapy duration in days (median, IQR)</b>	15.0 (9.0-28.0)	11.0 (7.0-18.0)	10.0 (8.0-15.3)	11.0 (3.3-21.5)

\*In combination with caspofungin.

Three patients in which the antifungal indication could not be determined were excluded from the analysis.

Table 4. Adequacy of Antifungal Therapy for Different Indications of Treatment.

	Prophylaxis (n=15)	Empirical (n=42)	Pre-emptive (n=20)	Tailored (n=20)	Overall (n=100)
<b>Score</b> (mean, SD)	9.1 ± 1.3	6.6 ± 2.7	8.3 ± 2.2	9.5 ± 1.9	7.7 ± 2.6
<b>Inappropriate prescription,</b> No. (%)	6 (40)	33 (78.6)	10 (50)	5 (25)	57 (57)
<b>Reason for inappropriate prescription, No (%)</b>					
No microbiological adjustment	1 (6.7)	21 (50.0)	7 (35.0)	3 (15.0)	35 (35.0)
Inappropriate antifungal selection	1 (6.7)	20 (47.6)	3 (15.0)	4 (20.0)	31 (31.0)
Inappropriate duration	2 (13.3)	18 (42.9)	4 (20.0)	2 (10.0)	27 (27.0)
Inappropriate administration route	1 (6.7)	12 (28.6)	4 (20.0)	3 (15.0)	20 (20.0)
Unnecessary prescription (incorrect indication)	1 (6.7)	9 (21.4)	2 (10.0)	1 (5.0)	16 (16.0)
Inappropriate dosage	2 (13.3)	9 (21.4)	2 (10.0)	1 (5.0)	16 (16.0)

In 3 patients, the antifungal indication could not be determined after the chart review.

Table 5. Antifungal Use, Antifungal Cost, and Potential Cost Savings.

	DOTs		Inadequate DOTs*		Total Cost		Inadequate cost*	
	No.	%	No.	%	€	%	€	%
<b>By indication</b>								
Prophylaxis	300	19.9	103	34.3	58,114	26.5	4,669	8.0
Empirical therapy	576	38.2	398	69.1	77,922	35.5	39,743	51.0
Preemptive therapy	249	16.5	100	40.2	41,993	19.1	11,771	28.0
Tailored therapy	314	20.8	66	21.0	41,273	18.8	-5,526	13.4
Unclassifiable	67	4.4	67	100.0	63	0.0	-121	192.1
<b>By department</b>								
Medicine	563	37.4	216	38.4	66,292	30.2	-5,423	8.2
ICU	356	23.6	172	48.3	112,934	51.5	51,698	45.8
Oncology	315	20.9	282	89.5	487	0.2	-393	80.7
Surgery	151	10.0	52	34.4	15,401	7.0	4,941	32.1
Hematology	121	8.0	12	9.9	24,250	11.1	-287	1.2
<b>Total</b>	<b>1,506</b>	<b>100.0</b>	<b>734</b>	<b>48.7</b>	<b>219,364</b>	<b>100.0</b>	<b>50,536</b>	<b>23.0</b>

\*Non-optimal and incorrect categories are included.  
ICU, intensive care unit; DOTs, days of therapy.

### **RESULTADOS OBJETIVO 3:**

**Describir la implementación de un programa de control del tratamiento antifúngico, evaluando su impacto económico y analizando las causas más comunes de error en el uso del tratamiento antifúngico en un hospital terciario.**

### **RESULTS OBJECTIVE 3:**

**To describe the implementation of an Antifungal Stewardship Program and to evaluate its impact on costs. The most common causes of antifungal misuse in a general hospital were also analyzed.**

---

## RESUMEN

### Resumen

Los programas de optimización y control del tratamiento antifúngico son necesarios en los hospitales terciarios. El objetivo de nuestro estudio es describir la implementación de un programa basado en la intervención no-restrictiva a pie de cama y evaluar el impacto económico del mismo en el gasto total de antifúngicos.

Durante el primer año del programa se implementó un paquete de medidas no intervencionista. Durante el segundo año (Oct 2011-Sept 2012) un especialista en enfermedades infecciosas visitó 453 pacientes que estaban recibiendo candinas, anfotericina B liposomal, voriconazol o posaconazol. El coste total de antifúngicos de Oct 2007 a Sept 2013 fue estudiado mediante un análisis de series interrumpidas en el tiempo (interrupted time series) (ITS).

Los principales servicios prescriptores fueron hematología (35%), los servicios médicos (23%) y las unidades de cuidados intensivos (20%). El motivo de inicio de tratamiento antifúngico fué: tratamiento dirigido (36%), profilaxis (32%), tratamiento empírico (20%), y tratamiento anticipado (12%). En la visita inicial, se dió un consejo diagnóstico en el 40% de los casos. Las recomendaciones terapéuticas más comunes fueron: desescalar el antifúngico (17%) y suspenderlo (7%). El coste anual total de antifúngicos en el hospital se redujo del \$3,8 millones de dólares americanos a \$2,9 millones de

dólares americanos tras dos años de intervención, generando con ello un ahorro neto de \$407.663 dólares americanos en el primer año y \$824.458 en el segundo año tras considerar el coste adicional de personal para realizar el proyecto.

El análisis por series de tiempo interrumpido demostró un impacto económico significativo tras los primeros 12 meses de la intervención ( $p=0,042$  en el decimotercer mes), que se reforzó con el transcurso de los 24 meses siguientes ( $p=0,006$  en el trigésimoquinto mes de la intervención). El número de DDDs disminuyó de 66,4 a 54,8 por 1.000 pacientes-día. La incidencia de candidemia se redujo del 1,49 al 1,14 ( $p=0,08$ ) y la mortalidad relacionada se redujo del 28% al 16% ( $p=0,1$ ).

Un programa multidisciplinar de optimización y control del uso de antifúngicos, no restrictivo y basado en la intervención a pie de cama es eficaz y coste-efectivo para mejorar el uso de antifúngicos en un hospital terciario.

---

## ABSTRACT

---

### Abstract

Antifungal stewardship (AFS) programs are needed in tertiary care hospitals. Our aim is to describe the implementation of a bedside non-restrictive AFS program, and to evaluate the impact of the program on total antifungal expenditure.

During the first year of the AFS a bundle of non-interventional measures had been implemented. During the second year (Oct 2011-Sept 2012) an ID specialist visited 453 patients receiving candins, L-AmB, voriconazole or posaconazole. Monthly costs from Oct 2007 to Sept 2013 were studied in an interrupted time series (ITS) analysis.

The main prescribing departments were haematology (35%), medical departments (23%), and ICUs (20%). Reasons to start antifungals (AF) were: targeted therapy (36%), prophylaxis (32%), empirical therapy (20%), and pre-emptive therapy (12%). At the initial visit, diagnostic advice was provided in 40% of cases. The most common therapeutic recommendations were to de-escalate the AF drug (17%) or to suspend it (7%). Annual total antifungal expenditure was reduced from US\$3.8 million to US\$2.9 million over the two first years, generating net savings of US\$407,663 and US\$824,458 per year after considering the cost of additional staff required. The ITS analyses showed a significant economic impact after the first 12 months of the intervention ( $p=0.042$  at month 13), which was enhanced in the following 24 months

( $p=0.006$  at month 35). The number of DDDs decreased from 66.4 to 54.8 per 1,000 patient-days. Incidence of candidemia was reduced from 1.49 to 1.14 ( $p=0.08$ ) and related mortality was reduced from 28% to 16% ( $p=0.1$ ).

A collaborative and non-compulsory AF stewardship program based on bedside intervention is an efficacious and cost-effective approach that optimizes the use of AF drugs in tertiary care institutions.

## RESULTADOS OBJETIVO 3

### Introduction

The high mortality and diagnostic challenge of invasive fungal infections (IFIs) have encouraged the use of broad-spectrum and costly antifungal agents. These drugs are frequently prescribed as pre-emptive or empirical treatment, sometimes with questionable indications [1].

Antimicrobial stewardship programs are considered an essential part of policies to enhance safety and are endorsed by scientific societies [2]. Although significant success has been demonstrated with antibacterial stewardship interventions, experience with antifungal drugs is scarce. Some programs include formulary restriction and preauthorization requirements [3-5] or did not include all available antifungal agents [6-8]. Nowadays, when competition for resources is huge and proof of return on investment a requisite, the cost-effectiveness and safety of antifungal stewardship programs (AFSPs) need to be demonstrated.

We describe the design, implementation, and assessment of a non-compulsory, multidisciplinary AFSP performed over a 2-year period in a tertiary hospital. Our objectives were to describe the implementation of the AFSP and to evaluate its impact on costs. The most common causes of misuse of antifungal drugs in a general hospital were also analyzed.

## Material and Methods

### Study design

This was a quasi-experimental study with a time series design. The primary outcome of the study was the reduction in antifungal expenditure. Secondary outcomes included assessment of the percentage of appropriate antifungal prescriptions, candidemia incidence, candidemia mortality rate, and percentage of fluconazole resistance. ORION guidelines (PMID: 17387116) and TIDieR checklist (PMID: 24609605) were fulfilled.

### Background

Our AFSP was conducted at Gregorio Marañón Hospital, a general tertiary teaching hospital with 1,550 beds serving a population of 750,000 inhabitants in Madrid, Spain, with approximately 65,000 admissions per year. The hospital is a referral center for solid organ transplantation, heart surgery, oncology (38 beds), hematology (27 beds), bone marrow transplantation (8 beds), and HIV/AIDS care. It has 5 intensive care units (ICU: 3 for adults and 2 for pediatric patients [approximately 96 intensive care beds]), a haematology unit (13 beds) and a bone marrow transplant unit (8 beds). Adult and pediatric infectious diseases consultation services are readily available (210-275 formal consultations per month).

Available diagnostic tools include fungal cultures, sensitivity, serologic (Galactomannan, CAGTA, Platelia-Candida and cryptococcal antigen) and

molecular tests (Aspergillus PCR). Histopathology examination, CT-scan and MRI are available as well.

Approximately 1,500 patients receive systemic antifungal drugs every year, and annual antifungal purchasing costs increased from US\$3.5 million in 2007 to over US\$4.4 million in 2009 (26% increase) (data from the Pharmacy Department). In response to the need for more appropriate use of antifungal agents, an AFSP was started in October 2010. By October 2011, the program was fully implemented. The study was approved by the hospital's institutional review board, the pharmacy and infectious diseases committees, and the antimicrobial subcommittee.

### **Steps of the antifungal stewardship program**

Our AFSP consisted on two phases: a first-year intervention and a second-year intervention.

I. The first-year intervention ran from October 1st 2010 till September 2011, as follows:

1) We created a multidisciplinary collaborative group on mycosis (COMIC Study group) including all departments involved in IFIs, supported by the hospital administration. This group was responsible for assessing the epidemiology of fungal infections, suggested preventive and therapeutic interventions and proposed standards and local guidelines. Periodic meetings were programmed, and resources were obtained to incorporate an infectious

diseases physician, a pharmacist, and a data manager with 50% dedication to the program (approximately 4 hours per day).

2) The COMIC study group prepared and distributed local pocket-size clinical guidelines for the diagnosis and treatment of IFIs (October 2010-March 2011). The guidelines were also approved by the pharmacy committee and by the antimicrobial therapy team.

3) In April 2011, we implemented a non-compulsory computerized physician order entry (CPOE) system (April 2011), which alerted pharmacists about new antifungal prescriptions and provided real-time alerts to prescribers of potential drug interactions and costs. The program required justification of the indication according to local guidelines and provided information about the diagnosis and treatment of IFIs and reminders for determination of voriconazole and posaconazole levels. The CPOE tool allowed the possibility of prescriptions that did not fulfill local indications.

4) We ran a survey to evaluate physicians' knowledge of the principal prescribing departments involved in the diagnosis and management of IFIs (October 2010-November 2010). This information was used to design interactive training courses based on clinical cases. A 20-point questionnaire was administered to all participants before and after the course to evaluate the impact and effectiveness of the course (97).

5) We performed an audit of the use and cost of 100 antifungal prescriptions (December 2010-January 2011) according to a quality score (scale of 0 to 10) for evaluation of the adequacy of the prescription (Table 1).

The audit enabled us to detect the main problems and to calculate the potential cost-effectiveness of implementing an AFSP (98).

6) Throughout the first-year intervention period, regular meetings were held with the main prescribing departments in order to report the interim and final results and to provide and receive feedback.

II. The second-year intervention ran from October 2011 to September 2012. The AFSP team received daily e-mail alerts from the Pharmacy Department on every patient receiving candins, liposomal amphotericin B, voriconazole, and posaconazole. (fluconazole, itraconazole and ketoconazole were not considered as targets). All these prescriptions were prospectively audited. The infectious diseases specialists visited the patient and recorded data following a pre-established protocol (98).

Patients receiving any of these antifungal drugs were visited at least when the drug was first administered and when microbiological laboratory results became available. The data collected included demographic information, underlying condition, antifungal prescribed (indication, dose, and length of treatment), microbiological results, adjustment of therapy, toxicity, and outcome.

The patient's progress was always discussed with the attending physician and non-compulsory written diagnostic and therapeutic advice was provided. There was also an iv-oral switch program performed by the AFS team that suggested the change to an oral antifungal, if possible, and a reminder in the Computerized Prescription Order Entry.

After discharge, the outcome of the intervention was evaluated. The AFSP committee had monthly meetings where results, challenges, and upcoming ideas were analyzed to assess whether the program was working. The results of the program were presented to the top prescribing departments and at the COMIC meetings. From September 2012, the AFSP continued acting but data different from cost were not recorded.

### **Definitions**

Antifungal therapy was classified as prophylaxis, empirical, pre-emptive, or targeted.

**Prophylaxis:** Prophylaxis was defined as treatment prescribed to a patient with risk factors for IFI but no clinical manifestations of the disease.

**Empirical therapy:** In neutropenic patients, empirical therapy was defined as antifungal drugs administered to treat persistent fever in cases where broad-spectrum antibacterial therapy had not produced positive microbiological results. In non-neutropenic patients, empirical therapy was defined as antifungal therapy initiated to treat suspected IFI with no positive microbiological results.

**Pre-emptive therapy:** In neutropenic patients, pre-emptive therapy was defined as early treatment for probable IFI based on clinical or radiological data and/or positive biomarkers. In non-neutropenic patients, pre-emptive therapy was defined as antifungal drugs administered to patients with clinical signs, risks factors, and a Candida score of more than 2 points [10].

Targeted therapy was defined as treatment of a microbiologically proven infection.

Candidemia related mortality was defined as mortality occurred within one month after the candidemia episode.

The criteria used to define the appropriateness of antifungal prescription were based on the guidelines of the Infectious Diseases Society of America, the European Conference on Infections in Leukemia [11-13], and on local susceptibility patterns. Adequate dosage recommendations, dose adjustments for hepatic and/or renal dysfunction, and drug interactions were also taken into consideration. The adequacy of antifungal use was evaluated using a point score previously defined by 3 senior infectious diseases specialists and 1 senior pharmacist during 3 consensus meetings.

This adequacy score has a maximum of 10 points and was applied to assign a relative weight to each of the items evaluated based on adequacy, efficiency, and safety, as follows: correct indication, optimal selection, correct dosage, correct administration route, correct adjustment according to microbiological results, and adequate length of therapy. The score is detailed in Table 1 and was previously published by our team. Any prescription with a global score other than 10 was judged inappropriate [9].

AF appropriateness was assessed by the senior infectious diseases specialist and the senior pharmacist specialized in mycology in charge of the AFS program. Discordances were resolved by a second senior infectious diseases specialist.

Antifungal toxicity was assessed in every intervention by means of physical examination, review of the clinical chart and of the laboratory results. In case of no other feasible justification of the abnormalities, adverse events were classified as potentially related to the antifungal therapy.

### **Expenditure objectives and cost analysis**

The expenditure objective for the AFSP was purposefully conservative: to reduce total antifungal spending by at least 10% annually in the inpatient setting. We used an opportunity sampling (all patients treated during the study period). Given an antifungal consumption of US\$3.8 million during the 12-months prior to implementation, this financial goal would generate a net saving of US\$300,000 – US\$350,000 per year after considering the cost of additional staff required.

To estimate the effect of the AFSP on antifungal consumption, an interrupted time series analysis (ITS) with monthly AF cost data was performed comparing 36 months preceding the implementation of the program (pre-intervention period) to the 36 months after its implementation. The last 12 months were included in the analysis to investigate the sustainability of the intervention (Supplementary material).

Antifungal drug costs were calculated prospectively based on the actual dose administered and the drug acquisition costs for each year. This price may differ from the officially established price, owing to discounts negotiated with

antifungal drug suppliers. All costs in euros were converted to US dollars, based on the exchange rate at 30 Sept 2013 (€1=US\$1.35).

As a complementary data, the defined daily doses (DDDs) were also provided by the Pharmacy Department. DDDs were determined according to dosages recommended by the World Health Organization ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)). A DDD is the average maintenance dose per day for a drug in its main indication for adults. Because no DDD was suggested for liposomal amphotericin B, we selected 200 mg, which was thought to represent a typical daily dose for an adult with normal renal and hepatic function. DDDs were expressed per 1,000 patient-days.

### **Statistical analysis**

Data were entered into a database created using Microsoft ACCESS®. The qualitative variables appear with their frequency distribution. Normally distributed quantitative variables are expressed as the mean and standard deviation (SD); non-normally distributed variables are expressed as the median and interquartile range (IQR). The t test or analysis of variance was used to compare how scores differ according to department.

An ITS was conducted to detect whether or not the AFSP had a significant effect over the natural evolution of the time series. This analysis permits the detection of changes in level immediately after intervention, of differences between pre-intervention and post-intervention slope and the estimation of monthly average intervention effect after the intervention.

Finally, trends in rate of candidemia per 1,000 admissions were evaluated using Poisson regression analysis. Proportions were compared using Mantel-Haenszel chi-square test. A P value of  $P \leq 0.05$  was considered statistically significant. Stata/SE 12.0 and IBM SPSS Statistics 19.0 software were used for the statistical analysis.

---

---

**Results****Demographic and clinical characteristics of patients included in the bed-side approach (second year of intervention)**

From October 2011 to October 2012, systemic antifungal therapy was prescribed to 1,506 patients (30.5/1,000 admissions). After excluding 1,053 patients who received fluconazole, the population of the second-year bedside intervention comprised 453 patients treated with candins, voriconazole, posaconazole, or amphotericin. Patients were initially evaluated an average of 3 days after antifungal prescription.

IFI was demonstrated in 131 patients receiving antifungals (28.9%): 105 (23.2%) were caused by yeasts, 25 (5.5%) by moulds, and 1 by both (0.2%). Overall, 155 microorganisms were isolated, and 3 patients were diagnosed using only indirect tests (galactomannan) (Supplementary table 1).

Most patients were men (69.3%), and median age was 51 years (Supplementary table 2). The main prescribing departments were hematology (34.4%), medical departments (23.2%), and intensive care units (ICUs) (19.9%) (Supplementary table 2). The indications for prescribing antifungals were targeted therapy (36.4%), prophylaxis (32.2%), empirical therapy (19.6%), and pre-emptive therapy (11.7%).

After the final review of the clinical charts, probable antifungal-related toxicity was found in 31 cases (6.8%). Renal toxicity was suspected in 9 patients, all of whom received liposomal amphotericin B. Hepatic toxicity was suspected in 18 patients: 6 were treated with posaconazole, 2 with caspofungin,

2 with micafungin, and 1 with voriconazole. Median hospital stay was 35 days, and in-hospital mortality was 26.9% (9.3% IFI-related) (Supplementary table 2).

### **Use of restricted antifungal drugs**

The most common antifungals prescribed were liposomal amphotericin B (25.8%), micafungin (23.4%), and posaconazole (17.0%) (Supplementary table 3). A total of 167 patients (36.9%) received more than 1 drug, 128 (28.3%) received 2, 25 (5.5%) received 3, and 14 (3.1%) were treated with 4 different drugs. Median treatment duration was 14 days (IQR, 7-26).

We observed a relationship between main indication and prescribing department: prophylaxis predominated in the hematology unit (75.6% of prescriptions), pre-emptive treatment in the ICUs (37.8%), and targeted therapy in the medical and pediatric wards (72.4% and 63.9%, respectively).

There was also a clear relationship between drug and indication. Posaconazole (46.6%) and micafungin (34.2%) were the preferred drugs for prophylaxis. Candins were widely used for pre-emptive therapy, accounting for 47/53 treatments with this indication (88.7%). Liposomal amphotericin B was mainly used as targeted therapy (46.7%) and to treat leishmaniasis (31.6%). Micafungin was the second most common antifungal drug used for targeted therapy (17.6%) and for prophylaxis (34.2%).

**Diagnostic and therapeutic advice at the initial visit**

No diagnostic advice was deemed necessary in 270 patients (59.6%), but 294 recommendations were made in the remaining 183 (40.4%) (Table 2). The most common recommendations included blood or catheter cultures (35.9%), serologic determinations and/or antifungal levels (19.7%), and radiologic tests (13.9%).

At the initial visit, no change in therapy was deemed necessary in 68.4% of patients. In the remaining patients, the most common recommendation was to de-escalate the antifungal drug (17.4%) or to discontinue it (7.1%).

**Adequacy of antifungal therapy: final evaluation**

The final evaluation of the clinical charts showed that the mean point score for antifungal use was  $8.64 \pm 1.81$  (Table 2). Overall, inadequacy in 1 or more of the features evaluated was found in 45% of antifungal courses. The most common problems were inadequate length of therapy (28.5%), inadequate choice of antifungal drug (24.1%), and lack of adjustment to microbiology results (18.5%).

**Impact on costs and on AF consumption**

The annual costs before and after implementation of the AFSP are presented in table 3. After one year of intervention, the annual costs were reduced from US\$3,817,455 to US\$3,288,292 (13.9% reduction). Subsequently, the implementation of the bedside intervention was able to reduce annual costs

to US\$2,871,497 (12.7% further reduction versus the previous year). The main antifungals involved in cost reduction were candins and voriconazole (Table 3).

Compared to the baseline year, and after considering the cost of the additional staff required, this financial benefit generated a net saving of US\$407,663 during the first year and of US\$824,458 in the second year.

Monthly costs from October 2007 to September 2013 were studied in an interrupted time series (ITS) analysis (Supplementary material). Figure 1 shows that the overall upward trend of costs that occurred from October 2007 through September 2010 (before the AFSP) was reversed after AFSP implementation. The intervention had a significant impact after the first 12 months of the intervention and at month 13, the level effect was minus US\$89,927 ( $p=0.042$ ). From month 14 to month 35 after intervention the reduction in cost reached minus US\$205,860 at month 35 ( $p=0.006$ ).

The comparison of DDDs of antifungals in the pre-intervention and intervention periods is also shown in table 3. During the second-year of intervention, the number of DDDs consumed/1000 patient-days fell by 17.5% (from 66.4 to 54.8 DDDs) in comparison to the pre-intervention period. Marked reductions in the prescribed DDDs of fluconazole, itraconazole, and ketoconazole were observed, and prescription of voriconazole was also reduced by 20.7%. Prescription of oral voriconazole increased (from 63.2% of total voriconazole DDDs to 81.1%), as did oral itraconazole (from 46.7% to 73.4%). The overall DDDs of candins decreased by 11.6% and the DDDs of posaconazole decreased by 12.4% compared to the pre-intervention period.

The only antifungal drug for which prescriptions did not fall was liposomal amphotericin B.

### **Impact on quality of care outcomes**

We performed an analysis of the most important secondary clinical outcomes of our program as shown on table 4. Incidence of candidemia/1,000 admissions decreased from 1.49/1,000 admissions in 2010 (pre-intervention period) to 1.44/1,000 admissions in 2012 and to 1.14/1,000 admissions in 2013. The reduction was statistically significant for *C. albicans* fungemia. The same occurred with the percentage of fluconazole resistance in candidemia isolates (fell from 6.1% in 2010 to 3.6% in 2013). Overall, candidemia related mortality diminished from 28.0% in 2010 to 16.4% in 2013.

## **Discussion**

An AFSP performed by experienced infectious diseases physicians, pharmacists, and clinical microbiologists based on training, non-compulsory bedside intervention, and daily collaboration with the pharmacy department could optimize the use of antifungal drugs in a large tertiary teaching institution. Such a program would have a significant impact on costs.

Antibiotic stewardship is commonly recommended by most major scientific societies. It is designed to ensure optimal use of antimicrobials and leads to better clinical results, fewer adverse events, less antibiotic resistance,

and reduced costs. AFSPs are not as well developed as antibacterial stewardship programs (78). Antifungal prescription is difficult because of the type of patient affected, the unspecific clinical presentation, and the poor sensitivity of microbiological tests. Furthermore, the high mortality of IFIs and the evidence that early therapy has an impact on mortality has led to extended use of empirical and pre-emptive therapy.

Although approximately 3% of all patients admitted to our hospital receive a systemic antifungal drug, an IFI could be proven in only 28.9% of cases. In a study performed in 169 French ICUs, 7.5% of patients were treated with an antifungal drug; however, even in this high-risk population, an IFI was demonstrated in only 35% (50).

In our study, which did not include fluconazole, 45% of the antifungal drugs were prescribed outside the hematology unit and the ICU. In other centers, this proportion is 30%-32% (77, 89). We believe that it is essential to identify the individual needs and problems of each area of the hospital and that medical and surgical departments are particularly amenable to AFSPs.

We found that targeted therapy was prescribed mainly in medical and surgical wards, whereas empirical treatment and pre-emptive treatment were exceptional in these units. Similar findings were reported by Bassetti et al., who compared cases of candidemia detected in internal medicine (133/348) with those occurring in other departments (99) and found that 30-day mortality was higher in patients with candidemia in internal medicine than in other wards (51.1% vs. 38.2%,  $p < 0.02$ ) and that it was probably related to a high

proportion of delayed treatment (only 7% of therapy was initiated in the first 48 hours after the first blood culture compared with 25% in other units).

In ICUs, antifungals are mainly used as empiric or pre-emptive therapy. An echinocandin was used in 88.7% of pre-emptive courses. Since patients commonly have renal or hepatic insufficiency or receive continuous renal replacement therapy, the bedside intervention may facilitate detection of incorrect dosages. Swoboda et al report their experience in a multidisciplinary ICU in which all members agreed to follow a flowchart for using antifungals. The program resulted in a 50% reduction in antifungal cost, even though the severity and number of admissions did not change. The reduction was mainly due to reduced consumption of caspofungin and voriconazole (100). Another successful example of an antifungal bundle in an ICU was published by Guarascio et al, who also demonstrated the potential cost savings of discontinuing empirical therapy and de-escalation from caspofungin to fluconazole (101). In these departments, efforts should be aimed at improving de-escalation based on microbiological data, avoiding unnecessarily prolonged therapy, and switching to oral therapy when possible. In our experience, the number of antifungal DDDs prescribed by ICUs decreased by 49.8%. Associated costs were also reduced.

In hematology departments, antifungal therapy is mainly prescribed as prophylaxis (75.6% of all antifungal prescriptions). In our institution, hematologists participated in the AFSP and became more aware of the importance of avoiding prolonged prophylaxis and the benefit of evaluating the

individual need for antifungals day by day. Another important objective in the hematology department is to guide empirical therapy (which represents 21.2% of all antifungal prescriptions) with more efficacious radiology and microbiology studies (diagnosis-driven approach). A very useful flow-chart was proposed by Aguilar-Guisado et al, who applied a simple diagnostic approach by avoiding the use of antifungal drugs in 62% of febrile neutropenic patients (102). All IFIs (14.1%) occurred in patients who had received empirical antifungal therapy, and the IFI-related mortality rate was 2.8% (2/72). Similar positive results have also been published by other authors (103). In our experience, the use of antifungal drugs decreased by 24.6% in the bone marrow transplant unit and by 35.4% in general oncology-hematology wards.

### **Adequacy of antifungal therapy: final evaluation**

AFSPs are expected to optimize prescription of antifungal drugs and to improve the diagnosis of fungal infections and the quality of care. Our study demonstrates that at the first bedside assessment, a diagnostic suggestion was necessary in 40% of the patients and that therapy had to be modified in 30%.

Mondain et al demonstrated that an AFSP based on a complete bundle of measures improved the quality of care in candidemia and invasive aspergillosis and reduced overall mortality (79). Similar results were found by Antworth et al, who implemented a comprehensive care bundle for the management of candidemia in a US hospital. The candidemia care team obtained a significant improvement in adherence to the 3 measures in the

bundle: appropriate therapy after microbiological results, ophthalmologic examination performed, and appropriate duration of therapy (93).

We rarely detected a completely unnecessary antifungal prescription at the first bedside visit (4.4%), since we start empirical therapy in infected patients with risk factors and no established diagnosis. This finding was also reported by Raymond et al, who performed an audit of the use of expensive systemic antifungals and found that therapy was correctly initiated in 92% of cases (94 664). However, selection of the antifungal drug was often considered inadequate, and in 24.1% of cases it was non-optimal. Raymond et al found that 54% of prescriptions were inadequate according to international guidelines (94).

In our experience, the rate of inadequacy in any of the aspects considered (indication, drug, dosage, administration route, adjustments, and duration) was 45% and was judged in terms of our local guidelines based on local epidemiology and resistance rates. We observed that de-escalation was a significant issue for AFSPs. In our study, the response of antifungal prescribers to microbiological evidence was not always positive, and no subsequent adjustments were made in 18.5% of cases.

Another goal of an AFSP is to minimize complications by optimizing the dose and duration of therapy. Inadequate dosage was recorded in 3.8% of cases and probable antifungal-related toxicity in 6.8%. Patients could benefit from a bedside intervention that identifies antifungal-related toxicity and potential medication interactions and suggests therapeutic drug monitoring.

Ananda-Rajah et al also concludes that toxicities of antifungal agents are part of the rationale for AFSPs (78).

Finally, another important objective of our intervention was to reduce unnecessarily prolonged therapy: length of therapy was inadequate in 28.5% of patients.

### **Economic impact and potential cost savings**

Our non-compulsory program made it possible to reduce antifungal expenditure without complications in patients whose drugs were switched or discontinued.

The main component of the cost savings was the reduction in the use of candins in hematology (from 101 to 62 DDD/1,000 patient-days) and in the ICUs (from 88 to 76 DDD/1,000 patient-days). Compared to the pre-intervention period, total antifungal expenditure was reduced by 32% (-US\$208,048) and 33% (-US\$384,346) during the second year of intervention, respectively.

These savings resulted from more restricted use of prophylaxis in patients receiving remission-induction chemotherapy for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes and empirical treatment in critical patients with a low percentage of infections by fluconazole-resistant *Candida*.

The AFSP also led to a significant reduction in the prescription of voriconazole and increased use of the oral formulation (low cost and excellent bioavailability). Interestingly, our educational and bed-side intervention also led to a reduced use of non-targeted drugs such as fluconazole.

It is difficult to compare our data with those from other hospitals, since the literature contains few studies on antifungal stewardship. After implementation of the AFSP, total antifungal use in our hospital was 55 DDDs per 1,000 patient-days, which is lower than the post-intervention 100-120 DDDs per 1,000 patient-days reported elsewhere (104), (105). Apisarnthanarak et al reported 117 DDDs per 1,000 patient-days for fluconazole only (47), and López-Medrano reported 296 DDDs per 1,000 patient-days for voriconazole, caspofungin, and liposomal amphotericin B. Only the study of Mondain et al (79) demonstrated lower consumption of antifungals during a 6-year AFSP (always < 40 DDD per 1,000 patient-days with a cost of < US\$2 million).

Although our program failed to reduce the use of liposomal amphotericin B, it is important to remember that this is the drug of choice for leishmaniasis, which is a common parasitic disease in Spain. In fact, 31.6% of prescriptions of liposomal amphotericin B were for leishmaniasis. In the other existing study of AFSP in Spain, use of amphotericin B was also unaffected by the program (increase of 13.9%) (76).

Regarding secondary outcomes, our program helped to reduce candidemia related mortality, candidemia incidence and fluconazole resistance.

Our study is subject to a series of limitations. First, drug prices may differ from the officially established price, owing to discounts negotiated with drug suppliers. As drug prices can vary throughout the study, we cannot rule out a small impact on our results. Second, although the purchase price and drug mark-ups were included in our cost estimates, we acknowledge an

underestimation of costs due to the exclusion of administration costs. Third, we could not target fluconazole due to staff limitation, although its use was also reduced during the intervention. Finally, ours is a single-center study, although we believe that our results may be extensible to similar teaching, tertiary institutions.

In conclusion, a collaborative and non-compulsory stewardship program based on bedside intervention is an efficacious and cost-effective approach for optimizing the use of antifungal drugs in tertiary teaching institutions.

### Acknowledgments

The authors thank Thomas O'Boyle for editing and proofreading the article.

The authors thank Henry Laniado and Luis Alcalá for statistical analysis.

This study was partially supported by the PROMULGA Project. Instituto de Salud Carlos III (Grant number PI1002868).

### Transparency declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Table 3.** Comparison of antifungals prescribed and their cost between the pre-intervention and intervention periods

	Global cost (US\$)			DDD-1,000 patient-days (No.)			DDD (No.)		
	Pre-intervention period	1 <sup>st</sup> year intervention period	2 <sup>nd</sup> year intervention period	Pre-intervention period	1 <sup>st</sup> year intervention period	2 <sup>nd</sup> year intervention period	Pre-intervention period	1 <sup>st</sup> year intervention period	2 <sup>nd</sup> year intervention period
Candins <sup>a</sup>	2,429,734	2,240,574	1,818,254	10.5	10.8	10.6	4,129	4,097	3,649
L-AmB <sup>b</sup>	624,865	500,279	623,589	2.2	2.1	2.8	883	785	951
Voriconazole	339,064	240,351	177,123	4.0	3.1	3.6	1,588	1,198	1,260
Posaconazole	262,622	218,956	209,152	4.0	3.7	4.0	1,570	1,402	1,375
Fluconazole	99,588	74,467	34,586	40.9	30.4	32.1	16,140	11,563	11,081
Itraconazole	61,311	13,583	8,682	2.9	1.1	1.0	1,128	417	329
Ketoconazole	270	81	111	2.0	0.6	0.8	778	234	292
ICUs	1,159,049	1,007,039	774,703	336	209	174	5,668	3,536	2,846
Oncology-hematology	649,972	671,900	441,924	899	695	506	4,430	3,606	2,863
BMTU	578,991	608,436	635,155	953	749	710	2,468	1,800	1,861
Gastroenterology	326,436	117,736	157,167	84	33	59	1,858	759	1,258
	<b>3,817,455</b>	<b>3,288,292</b>	<b>2,871,497</b>	<b>66.4</b>	<b>51.8</b>	<b>54.8</b>	<b>26,216</b>	<b>19,696</b>	<b>18,937</b>

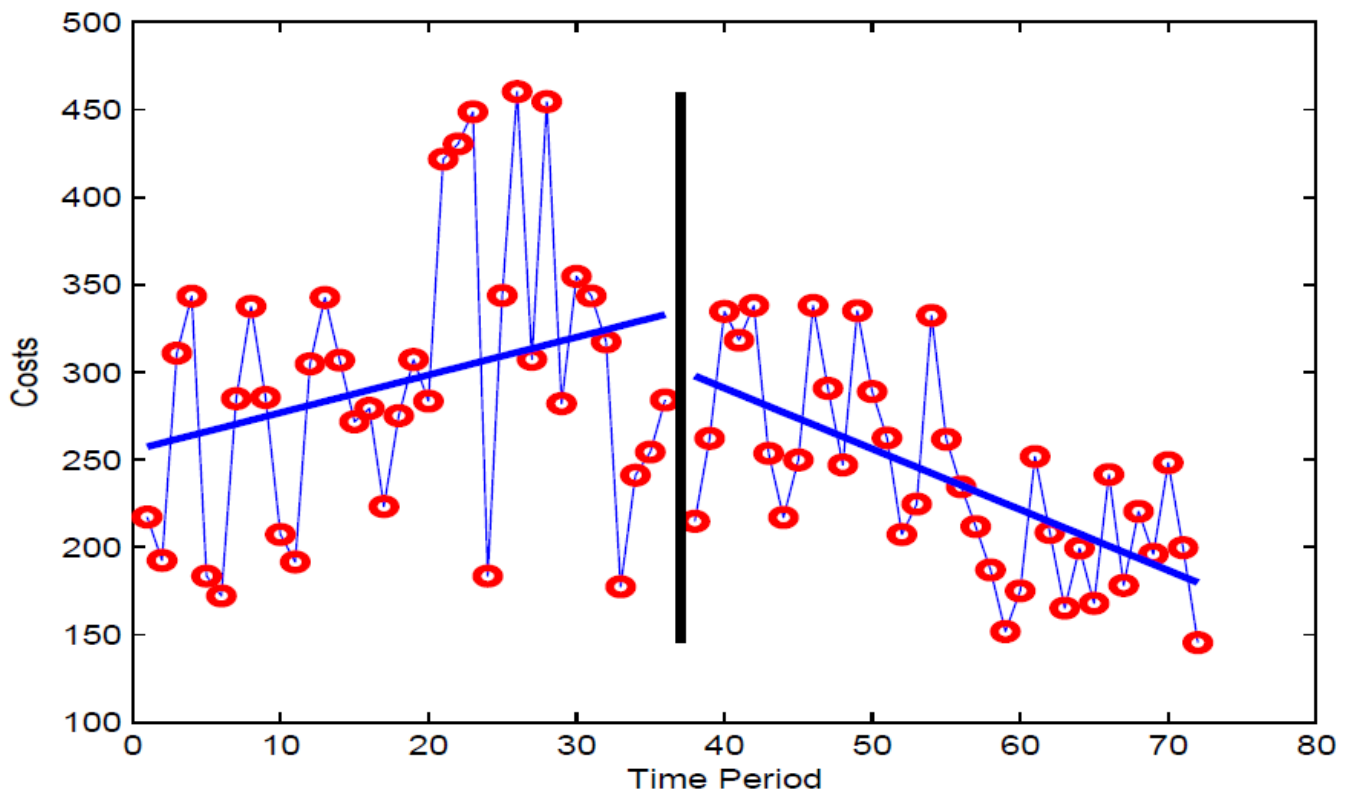
BMTU, bone marrow transplant unit; DDD, defined daily dose; ICU, intensive care unit; L-AmB, liposomal amphotericin B.

<sup>a</sup>Caspofungin, micafungin, and anidulafungin were grouped as candins; <sup>b</sup>DDD for L-AmB = 200 mg.

**Table 4.** Impact of the antifungal stewardship on clinical and demographical characteristics

	Pre-AFS	During AFS			<i>P</i>
	2010	2011	2012	2013	
Candidemia incidence /1,000 admissions	1.49	1.76	1.44	1.14	0.08
<i>C. albicans</i>	0.87	0.83	0.67	0.48	<b>0.01</b>
<i>C. parapsilosis</i>	0.27	0.53	0.38	0.35	0.75
<i>C. tropicalis</i>	0.09	0.13	0.24	0.12	0.35
<i>C. glabrata</i>	0.16	0.19	0.16	0.08	0.29
Non-albicans <i>Candida</i>	0.62	0.93	0.77	0.66	0.97
Non-albicans <i>Candida</i> (%)	41.5	52.7	53.5	58.2	0.05
Fluconazole resistance in candidemia (%)	6.1	4.3	4.2	3.6	0.53
Candidemia related mortality (%)	28.0	23.7	22.5	16.4	0.12

**Figure 1.** Monthly Time Series of antifungal costs (thousand of US\$) from October 2007 to September 2013.



The months are labeled as time periods from 1 to 72, being the 37th month (October 2010) when the AF stewardship program was implemented. The figure shows the reverse in the trend of cost when the AFS was implemented.

**Supplementary table 1.** Final diagnosis of 453 patients receiving antifungal drugs

	<b>N (%)</b>
<b>No fungal infection</b>	322 (71.1)
<b>Fungal infection</b>	131 (28.9)
<b>Invasive infection</b>	113 (24.9)
Fungemia	44 (9.7)
Lung (proven or probable IPA or other moulds)	23 (5.1)
Intra-abdominal	16 (3.5)
Urinary tract	15 (3.3)
Central nervous system	6 (1.3)
Empyema	4 (0.9)
Osteoarticular	2 (0.4)
Infectious endocarditis/mediastinitis	1 (0.2)
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	1 (0.2)
Skin and soft tissue (Mucormycosis)	1 (0.2)
<b>Local infection</b>	18 (4.0)
Oral thrush	10 (2.2)
Esophageal candidiasis	7 (1.5)
Vaginitis	1 (0.2)
<b>Microbiological results</b>	<b>N=158 (%)</b>
<b>Yeasts</b>	<b>120 (75.9)*</b>
<i>Candida albicans</i>	41 (25.9)
<i>Candida glabrata</i>	27 (17.1)
<i>Candida parapsilosis</i>	14 (8.9)
<i>Candida tropicalis</i>	13 (8.2)
<i>Candida krusei</i>	9 (5.7)
<i>Candida</i> species	6 (3.8)
<i>Candida lusitaniae</i>	2 (1.3)
<i>Candida dubliniensis</i>	1 (0.6)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3 (1.9)
<i>Rhodotorula</i>	1 (0.6)
<i>Trichosporon asahii</i>	1 (0.6)
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	1 (0.6)
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	1 (0.6)
<b>Moulds</b>	<b>37 (23.4)</b>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	17 (10.7)
<i>Aspergillus flavus</i>	5 (3.2)
<i>Aspergillus terreus</i>	3 (1.9)
<i>Aspergillus</i> species	2 (1.3)
<i>Aspergillus nidulans</i>	1 (0.6)
<i>Scedosporium</i>	4 (2.5)
<i>Mucor</i>	1 (0.6)
<i>Cunninghamella</i>	1 (0.6)
<b>Galactomannan positive (no positive culture)</b>	<b>3 (1.9)</b>
<b>Both</b>	1 (0.6)

\* 155 microorganisms were cultured from 131 patients

**IPA:** Invasive pulmonary aspergillosis

**Supplementary table 2.** Demographic and clinical characteristics of 453 patients receiving antifungal treatment.

Characteristic	N 453
<b>Age, years, median (IQR) [Range]</b>	51 (40-66.5) [0-97]
<b>Sex, n (%)</b>	
Male	314 (69.3)
Female	139 (30.7)
<b>Hospital department, n (%)</b>	
Hematology	156 (34.4)
Medical	105 (23.2)
Intensive care	90 (19.9)
Surgical	47 (10.4)
Pediatric	36 (7.9)
Oncology	19 (4.2)
<b>Indication for antifungal therapy, n (%)</b>	
Prophylaxis	146 (32.2)
Empirical therapy	89 (19.6)
Pre-emptive therapy	53 (11.7)
Targeted therapy	165 (36.4)
<b>Antifungals prescribed, n (%)</b>	
Liposomal amphotericin B	117 (25.8)
Micafungin	106 (23.4)
Posaconazole	77 (17.0)
Caspofungin	65 (14.3)
Voriconazole	45 (9.9)
Anidulafungin	43 (9.5)
<b>Median length of antifungal therapy, days, IQR</b>	14 (7-26)
<b>Outcome</b>	
Median hospital stay, days (IQR)	35 (21-68)
In-hospital mortality, n (%)	122 (26.9)
IFI-related mortality, n (%)	42 (9.3%)

**CNS**, central nervous system; **IFI**, invasive fungal infection; **IQR**, interquartile rang

**Supplementary table 3.** Indication for prescription of antifungal drugs according to hospital department

Antifungal drug	Prophylaxis n=146	Pre-emptive therapy n=53	Empiric therapy n=89	Targeted therapy n=165	Total n=453
Voriconazole	7 (4.8%)	-	22 (24.7%)	16 (9.7%)	45 (9.9%)
Posaconazole	68 (46.6%)	-	3 (3.3%)	6 (3.6%)	77 (17.0%)
Caspofungin	18 (12.3%)	10 (18.9%)	14 (15.7%)	23 (13.9%)	65 (14.3%)
Anidulafungin	2 (1.4%)	22 (41.5%)	5 (5.6%)	14 (8.5%)	43 (9.5%)
Micafungin	50 (34.2%)	15 (28.3%)	12 (13.5%)	29 (17.6%)	106 (23.4%)
Liposomal amphotericin B	1 (0.7%)	6 (11.3%)	33 (37.1%)	77 (46.7%)*	117 (25.8%)
<b>Hospital department</b>					
Hematology (n=156)	118 (80.8%)	0 (0%)	33 (37.1%)	5 (3.0%)	156 (34.4%)
Medical (n=105)	12 (8.2%)	2 (3.8%)	15 (16.9%)	76 (41.6%)	105 (23.2%)
Intensive care (n=90)	9 (6.2%)	34 (64.2%)	19 (21.3%)	28 (17.0%)	90 (19.9%)
Surgical (n=47)	6 (4.1%)	14 (26.4%)	3 (3.4%)	24 (14.5%)	47 (10.4%)
Pediatrics (n=36)	1 (0.7%)	3 (5.7%)	10 (11.2%)	23 (13.9%)	36 (7.9%)
Oncology (n=19)		-	9 (10.1%)	9 (5.5%)	19 (4.2%)

\*37/117 prescriptions of liposomal amphotericin B were for leishmaniasis

## Interrupted Time Series Analysis

The interrupted time series (ITS) is a statistical methodology to analyze a data set collected at multiple points before and after of some interesting event commonly named intervention (106). The aim of ITS was to detect whether or not the intervention has had a significantly effect over the natural evolution of the time series. Hence, ITS allowed us to assess in statistical terms, how much an intervention changed an outcome of interest immediately or even over time. We were interested in knowing if the implementation of a non-restrictive AF stewardship program has had a positive impact on costs. Therefore, the ITS was implemented to analyze that intervention.

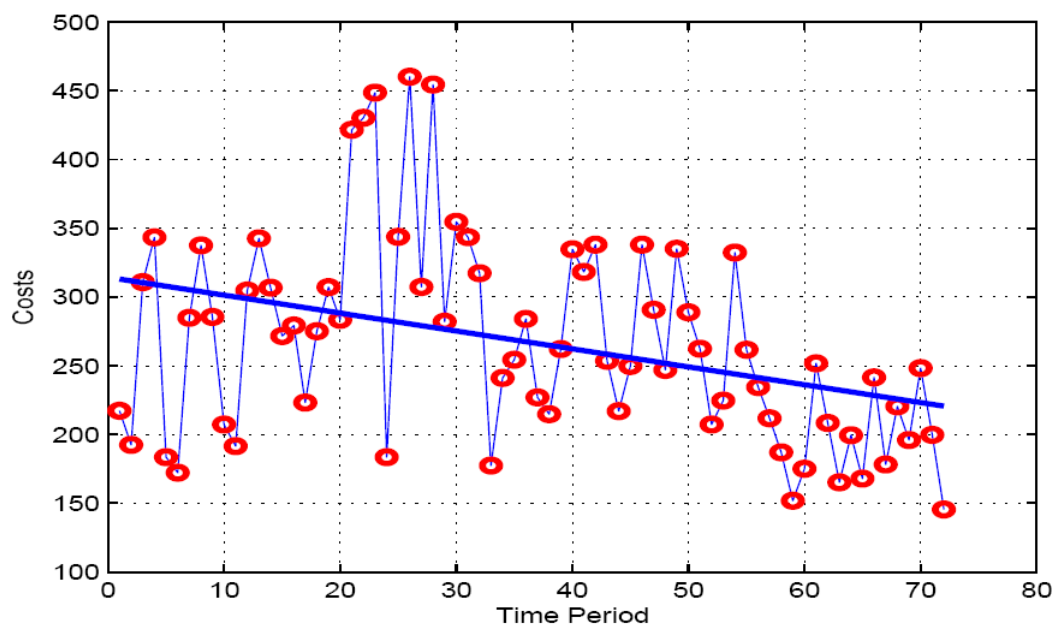


Figure 1: Monthly Time Serie

Figure 1 shows the monthly costs time series from October 2007 to September 2013. The non-restrictive AF stewardship program started in October 2010. The months are labeled as Time Period goes from months 1 to 72, intervention began at month 37th. The graphic shows a decreasing trend in costs within time. However, with this kind of graphic we could not demonstrate the intervention impact on costs. Therefore, we performed a time series analysis splitting data in two periods: before and after intervention.

Figure 2 shows the costs ITS analysis before and after intervention. A costs slope after intervention is evident. However, [Hartmann et al. (1980)] state that a naive visual method for the analysis of experimental effects may be unreliable and sometimes difficult to be detected. The latter means that any observation of the series at a given point in time can be predicted from another observation at one or more earlier point in time. Let us recall that the serial dependency is quite common in time series data sets (107).

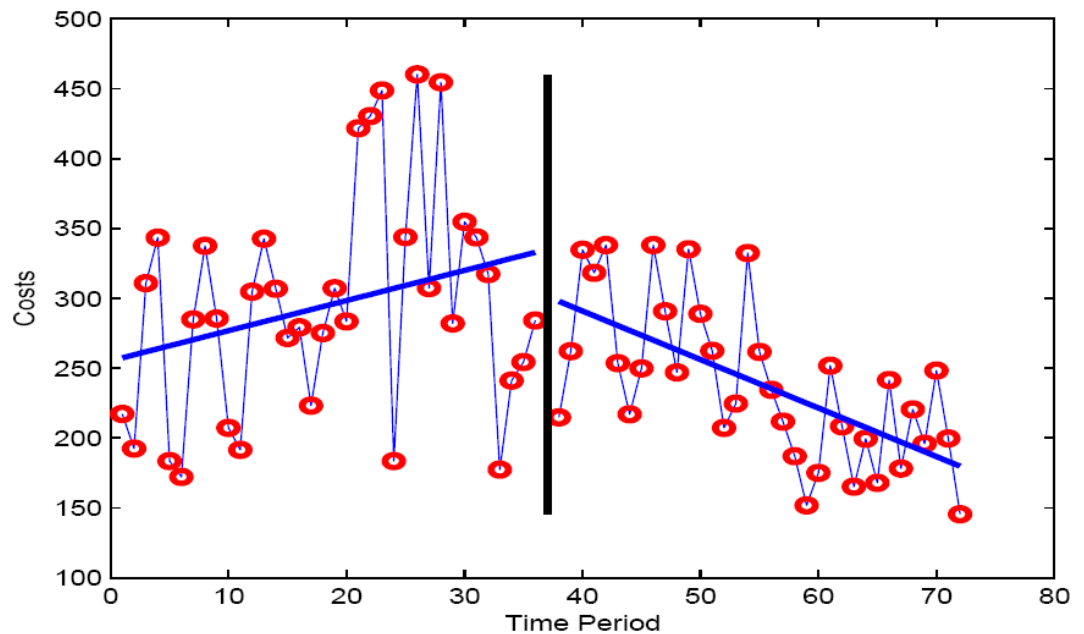


Figure 2: Monthly Time Serie

In order to estimate the real effect of the intervention a regression coefficient analysis was performed, this enables us to take into account the time trend and serial dependency among observations, while detecting changes in level and trend before and after the intervention.

A significant change in level was defined by the difference between the observed level at the first intervention time point and the predicted level by the pre-intervention time trend. A change on trend was defined by the difference between post and pre intervention slopes. Hence a negative change on level and slope indicates a positive intervention impact on costs.

It is important to calculate the intervention effect on the early and the late period of time, since in many cases the intervention does not have a significant

impact in the short time. Therefore, we analyzed the intervention effect from the first to the last month as shown in Tables 1 and 2.

In those tables, the column TP is the time period from 1 to 72 (months). Phase is a binary variable that characterizes the observations pre-intervention and post-intervention. Interact put 0 for every pre-intervention data point and let post-intervention data points remain as the time period. Columns were labeled as preintervention (prej) and postintervention (postj). The columns prej indicate the time point to be analyzed. While postj moves the focal point to the point of interest (the j-th month) and the pre-slope line will be extrapolated to this location.

Table 1: Before intervention

Months	Costs	T.P	Phase	Interact	pre1	post1	...	prej	postj	...	pre35	post35
oct-07	217,250	1	0	0	1	0	...	1	0	...	1	0
nov-07	192,484	2	0	0	2	0	...	2	0	...	2	0
dic-07	310,840	3	0	0	3	0	...	3	0	...	3	0
ene-08	343,445	4	0	0	4	0	...	4	0	...	4	0
feb-08	183,564	5	0	0	5	0	...	5	0	...	5	0
mar-08	172,180	6	0	0	6	0	...	6	0	...	6	0
abr-08	284,895	7	0	0	7	0	...	7	0	...	7	0
may-08	337,592	8	0	0	8	0	...	8	0	...	8	0
jun-08	285,563	9	0	0	9	0	...	9	0	...	9	0
jul-08	207,233	10	0	0	10	0	...	10	0	...	10	0
ago-08	191,565	11	0	0	11	0	...	11	0	...	11	0
sep-08	304,714	12	0	0	12	0	...	12	0	...	12	0
oct-08	342,652	13	0	0	13	0	...	13	0	...	13	0
nov-08	306,840	14	0	0	14	0	...	14	0	...	14	0
dic-08	271,670	15	0	0	15	0	...	15	0	...	15	0
ene-09	279,239	16	0	0	16	0	...	16	0	...	16	0
feb-09	223,193	17	0	0	17	0	...	17	0	...	17	0
mar-09	275,184	18	0	0	18	0	...	18	0	...	18	0
abr-09	307,152	19	0	0	19	0	...	19	0	...	19	0
may-09	283,441	20	0	0	20	0	...	20	0	...	20	0
jun-09	421,660	21	0	0	21	0	...	21	0	...	21	0
jul-09	430,426	22	0	0	22	0	...	22	0	...	22	0
ago-09	448,644	23	0	0	23	0	...	23	0	...	23	0
sep-09	183,492	24	0	0	24	0	...	24	0	...	24	0
oct-09	343,849	25	0	0	25	0	...	25	0	...	25	0
nov-09	460,197	26	0	0	26	0	...	26	0	...	26	0
dic-09	307,314	27	0	0	27	0	...	27	0	...	27	0
ene-10	454,446	28	0	0	28	0	...	28	0	...	28	0
feb-10	282,045	29	0	0	29	0	...	29	0	...	29	0
mar-10	354,676	30	0	0	30	0	...	30	0	...	30	0
abr-10	343,582	31	0	0	31	0	...	31	0	...	31	0
may-10	317,354	32	0	0	32	0	...	32	0	...	32	0
jun-10	177,363	33	0	0	33	0	...	33	0	...	33	0
jul-10	241,136	34	0	0	34	0	...	34	0	...	34	0
ago-10	254,414	35	0	0	35	0	...	35	0	...	35	0
sep-10	284,132	36	0	0	36	0	...	36	0	...	36	0
<b>oct-10</b>	<b>226,935</b>	<b>37</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>37</b>	<b>0</b>	...	<b>37</b>	<b>0</b>	...	<b>37</b>	<b>0</b>

Table 2: After intervention

Months	Costs	T.P	Phase	Interact	pre1	post1	...	prej	postj	...	pre35	post35
nov-10	214,755	38	1	38	38	0	...	j+37	1-j	...	72	-34
dic-10	262,175	39	1	39	38	1	...	j+37	2-j	...	72	-33
ene-11	334,688	40	1	40	38	2	...	j+37	3-j	...	72	-32
feb-11	318,283	41	1	41	38	3	...	j+37	4-j	...	72	-31
mar-11	338,122	42	1	42	38	4	...	j+37	5-j	...	72	-30
abr-11	253,575	43	1	43	38	5	...	j+37	6-j	...	72	-29
may-11	217,006	44	1	44	38	6	...	j+37	7-j	...	72	-28
jun-11	249,876	45	1	45	38	7	...	j+37	8-j	...	72	-27
jul-11	338,112	46	1	46	38	8	...	j+37	9-j	...	72	-26
ago-11	290,716	47	1	47	38	9	...	j+37	10-j	...	72	-25
sep-11	246,962	48	1	48	38	10	...	j+37	11-j	...	72	-24
oct-11	335,171	49	1	49	38	11	...	j+37	12-j	...	72	-23
nov-11	288,880	50	1	50	38	12	...	j+37	13-j	...	72	-22
dic-11	262,455	51	1	51	38	13	...	j+37	14-j	...	72	-21
ene-12	207,303	52	1	52	38	14	...	j+37	15-j	...	72	-20
feb-12	224,709	53	1	53	38	15	...	j+37	16-j	...	72	-19
mar-12	332,359	54	1	54	38	16	...	j+37	17-j	...	72	-18
abr-12	261,692	55	1	55	38	17	...	j+37	18-j	...	72	-17
may-12	234,468	56	1	56	38	18	...	j+37	19-j	...	72	-16
jun-12	211,788	57	1	57	38	19	...	j+37	20-j	...	72	-15
jul-12	186,971	58	1	58	38	20	...	j+37	21-j	...	72	-14
ago-12	151,833	59	1	59	38	21	...	j+37	22-j	...	72	-13
sep-12	175,086	60	1	60	38	22	...	j+37	23-j	...	72	-12
oct-12	251,782	61	1	61	38	23	...	j+37	24-j	...	72	-11
nov-12	208,382	62	1	62	38	24	...	j+37	25-j	...	72	-10
dic-12	165,241	63	1	63	38	25	...	j+37	26-j	...	72	-9
ene-13	199,487	64	1	64	38	26	...	j+37	27-j	...	72	-8
feb-13	167,895	65	1	65	38	27	...	j+37	28-j	...	72	-7
mar-13	241,470	66	1	66	38	28	...	j+37	29-j	...	72	-6
abr-13	178,178	67	1	67	38	29	...	j+37	30-j	...	72	-5
may-13	220,448	68	1	68	38	30	...	j+37	31-j	...	72	-4
jun-13	195,950	69	1	69	38	31	...	j+37	32-j	...	72	-3
jul-13	248,256	70	1	70	38	32	...	j+37	33-j	...	72	-2
ago-13	199,768	71	1	71	38	33	...	j+37	34-j	...	72	-1
sep-13	145,446	72	1	72	38	34	...	j+37	35-j	...	72	0

We initially consider the classical regression model

$$\text{Outcomes} = \beta_0 + \beta_1 \mathbf{TP} + \beta_2 \mathbf{Phase} + \beta_3 \mathbf{Interact}. \quad (1)$$

Observe that before intervention the model 1 becomes

$$\text{Outcomes} = \beta_0 + \beta_1 \mathbf{TP}, \quad (2)$$

while after intervention that model will be

$$\text{Outcomes} = (\beta_0 + \beta_2) + (\beta_1 + \beta_3) \mathbf{TP}. \quad (3)$$

Hence, the difference in  $\beta_0$  pre and post intervention is  $\beta_2$  and the difference in slope is  $\beta_3$ . Table 3 show the coefficients  $\beta_0, \beta_1, \beta_2$ , and  $\beta_3$  for model 1.

Table 3: Coefficient for model 1  
Parameter Estimates

		Estimates	Std Error	t	p-value
Non-Seasonal Lags	AR1	0.246	0.119	2.075	0.042
Regression Coefficients	<b>TP</b>	1.728	1.250	1.382	0.172
	<b>Phase</b>	173.557	81.164	2.138	0.036
	<b>Interact</b>	-5.270	1.874	-2.812	0.006
Constant		259.938	27.419	9.480	0.000

Hence the model will be given by:

$$\text{Outcomes} = \underset{(0.0)}{259.938} + \underset{(0.172)}{1.728} \mathbf{TP} + \underset{(0.036)}{173.557} \mathbf{Phase} - \underset{(0.006)}{5.27} \mathbf{Interact}$$

The first part of the time series analysis gave the coefficients for time periods variable which means the pre-intervention slope of the regression line. In this case was 1.728, this value tells us that before intervention there was an increase of 1.728 dollars per month. However its value is not significant since the p-value=0.172 is greater than 0.05. The coefficient for phase (173.557) in this model is discarded since it adds nothing of value for the analysis. Now, the coefficient for interact (-5.27) represents the difference between the pre-slope and post-slope whose p-value=0.006 which means this variable is significant in the model. Observe that when we are in the after intervention model (Model 3)

we added the pre-slope value (1.728) and the interact value (-5.27) to get the post-slope one (-3.54).

Finally, to study the intervention effect month by month we used the model 1, removing the time period (TP) and (Interact) columns from the analysis and insert the (prej) and (postj) columns instead and we kept (Phase) column for the analysis using the formula:

$$\text{Outcomes} = \beta_0 + \beta_1 \text{Phase} + \beta_2 \text{prej} + \beta_3 \text{postj}. \quad (4)$$

In this case the coefficient for Phase gives us level effect at j-th month post intervention.

Table 4 shows the coefficient of Phase variable, for each month after intervention. We calculated also the standard error, the t statistics and p-value. As we can see the intervention impact was statistically significant after the 12th month. In the 20th month after intervention, the coefficient of Phase=-126.815 (p-value=0.016<0.05) that means there was a decrease in the costs of almost 127 dollars per month. The same conclusion can be done from months 12th to 35th after intervention.

---

Table 4: Coefficient for Model 4

Month post-intervention	Coefficient for Phase	std error	t-statistic	p-value
1	-26.691	37.512	-0.712	0.479
2	-31.961	37.52	-0.852	0.397
3	-37.23	37.622	-0.99	0.326
4	-42.5	37.816	-1.124	0.265
5	-47.77	38.102	-1.254	0.214
6	-53.039	38.476	-1.378	0.173
7	-58.309	38.938	-1.497	0.139
8	-63.579	39.483	-1.61	0.112
9	-68.848	40.108	-1.717	0.091
10	-74.118	40.81	-1.816	0.074
11	-79.388	41.584	-1.909	0.061
12	-84.658	42.427	-1.995	0.05
13	-89.927	43.335	-2.075	0.042
14	-95.197	44.303	-2.149	0.035
15	-100.467	45.329	-2.216	0.03
16	-105.736	46.407	-2.278	0.026
17	-111.006	47.535	-2.335	0.023
18	-116.276	48.708	-2.387	0.02
19	-121.545	49.925	-2.435	0.018
20	-126.815	51.181	-2.478	0.016
21	-132.085	52.474	-2.517	0.014
22	-137.354	53.801	-2.553	0.013
23	-142.624	55.16	-2.586	0.012
24	-147.894	56.549	-2.615	0.011
25	-153.163	57.964	-2.642	0.01
26	-158.433	59.405	-2.667	0.01
27	-163.703	60.87	-2.689	0.009
28	-168.973	62.357	-2.71	0.009
29	-174.242	63.863	-2.728	0.008
30	-179.512	63.389	-2.745	0.08
31	-184.782	66.933	-2.761	0.007
32	-190.051	68.493	-2.775	0.007
32	-195.321	70.068	-2.788	0.007
33	-200.591	71.658	-2.799	0.007
35	-205.86	73.261	-2.81	0.006

---

## DISCUSIÓN INTEGRADORA

### **Introducción**

Más del 50% de los antimicrobianos prescritos son utilizados de forma inapropiada, esto añade un coste injustificado al sistema sanitario y repercute directamente en la atención de los pacientes, aumentando el riesgo de seleccionar patógenos resistentes (44).

Los programas de control del uso de antimicrobianos están diseñados para asegurar la selección óptima de los mismos, la dosificación correcta y la duración apropiada del tratamiento. Hasta hace muy poco la mayor parte de estos programas se centraba únicamente en el control de los antibióticos debido a la elevada frecuencia de infecciones bacterianas y a la preocupación global por la falta de opciones terapéuticas nuevas para combatir a las bacterias multiresistentes (108). Varios grupos de investigadores han demostrado que estos programas ayudan a incrementar la eficacia, reducir el coste, minimizar los efectos adversos y limitar la potencial emergencia de microorganismos resistentes.

Aunque los antifúngicos se han considerado un problema de menor magnitud, es ahora de todos conocido que el uso inapropiado de antifúngicos contribuye al incremento de la resistencia global a los mismos, aumenta la morbilidad y la mortalidad y tiene impacto directo en la emergencia de hongos resistentes. Los antifúngicos además tienen una toxicidad asociada, potencial

interacción con otros fármacos concomitantes y un coste nada despreciable para el sistema sanitario. Por otra parte la variable complejidad de los pacientes que reciben antifúngicos y de las prácticas de terapia empírica dificultan el diseño de estrategias terapéuticas uniformemente eficaces. Los datos de algunas instituciones en cuanto al consumo de antifúngicos varían entre 40 y 296 dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 pacientes-día (47, 76, 79, 105, 109). Nuestro centro es un hospital general universitario de tercer nivel con un programa de trasplantes muy activo, servicios de oncología, hematología, tres unidades de cuidados intensivos y un programa de atención a los pacientes con infección por VIH en el que se calcula un consumo de 65.1 DDDs por 1.000 pacientes-día, y que un 13% de estas prescripciones son innecesarias (98).

Este consumo tan elevado de DDDs requiere claramente ser justificado y obliga a revisar la práctica clínica. Tras comprobar que el gasto de antifúngicos había aumentado considerablemente se decidió implementar un programa de optimización y control de uso de antifúngicos en la institución.

### **La necesidad de un programa de control de antifúngicos**

Los programas de control de antifúngicos son necesarios porque el uso apropiado de estos fármacos es difícil, incluso para los médicos especialistas. Los principales retos en la clínica son: 1) que las infecciones fúngicas cursan con manifestaciones clínicas inespecíficas, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos y pacientes críticos; 2) que los métodos diagnósticos

basados en cultivo tienen una sensibilidad baja y 3) que existe una presión para iniciar un tratamiento antifúngico temprano considerando que el retraso en el mismo conlleva un mal pronóstico.

La mayor parte de los tratamientos antifúngicos empíricos son iniciados en las unidades de cuidados intensivos. En nuestro centro un 62% de los tratamientos son empíricos o anticipados y sólo 20% son tratamientos dirigidos (98). Otros autores han comunicado cifras similares (110). Un estudio reciente en Texas, demostró que el 64% de todos los tratamientos con micafungina y el 62% de los tratamientos con fluconazol eran usados de forma empírica y que la indicación más frecuente era la sospecha de candidiasis invasiva o la sospecha de infección fúngica del tracto urinario (20). El hecho de que los nuevos tratamientos antifúngicos sean mejor tolerados que los antiguos ha facilitado el aumento de su uso en gran número de pacientes. Sin embargo, el elevado coste de estos fármacos es un incentivo más para favorecer su empleo como tratamiento dirigido.

### **Los porcentajes de adecuación de los antifúngicos son bajos**

Tipicamente, las infecciones fúngicas ocurren en pacientes con neoplasias hematológicas, receptores de trasplante y enfermos críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. Desde siempre se ha pensado que los médicos dedicados a atender a este tipo de pacientes tienen un adecuado nivel de conocimientos y que el establecimiento de los programas de control del tratamiento antifúngico dirigidos a estos colectivos especializados no

eran necesarios. Sin embargo, ahora está claro que a pesar de que los médicos que atienden a estos pacientes sean expertos, no siempre conocen ni siguen las recomendaciones en el uso de los tratamientos antifúngicos.

Estudios previos hechos en nuestro centro demostraron por ejemplo que no todos los centros de trasplante españoles siguen la misma política de tratamiento antifúngico y que existe una gran variabilidad entre los métodos diagnósticos usados en cada centro (22). A pesar de que las guías europeas actuales recomiendan hacer profilaxis dirigida en el trasplante cardíaco y el hepático, nos encontramos con que en un 26,7% de los centros de trasplante hepático y en un 15% de los centros de trasplante cardíaco se sigue usando profilaxis universal. Además la terapia combinada se usa como primera línea en el tratamiento de la aspergilosis invasiva en un 31,3% de los centros estudiados. El antifúngico seleccionado, sus dosis y su duración varían también de centro a centro. Las razones para entender esta variabilidad residen en que los médicos encargados de estos pacientes no suelen seguir las recomendaciones actuales de profilaxis y tratamiento de la infección fúngica invasiva (111).

Otros autores han estudiado el comportamiento de los prescriptores de tratamiento antifúngico en unidades como la UCI, oncología y hematología de un hospital terciario en Francia. Estos departamentos consumían el 70% de los tratamientos antifúngicos de dicho hospital. Sorprendentemente, la elección del antifúngico era acorde con las guías internacionales en sólo el 65% de los casos

(77). En 13% de los casos la indicación del tratamiento antifúngico se consideraba debatible y en el 22% completamente inapropiada.

Un estudio acerca del uso de antifúngicos en un hospital terciario en Tailandia identificó que existía un 70% de tratamientos inapropiados (48). El análisis multivariable demostró una asociación entre el aislamiento de *Candida* en la orina y el tener un tratamiento antifúngico inadecuado, mientras que el haber sido valorado por un médico especialista en Enfermedades Infecciosas protegía del uso inapropiado.

El uso inapropiado de antifúngicos puede afectar a todos los departamentos del hospital. En nuestro hospital, en el estudio preintervención en el que evaluamos a 100 pacientes que estaban recibiendo tratamiento antifúngico en nuestra institución, el 43% de las prescripciones procedían de servicios médicos, 25% de los servicios de hematología y oncología, 17% de las unidades de cuidados intensivos y 12% de servicios quirúrgicos. En otros centros la proporción de tratamientos antifúngicos en los servicios médicos era del 30 al 32% (48, 77, 89).

Un estudio italiano reciente publicado por Bassetti et al. demostró que los pacientes fuera de las unidades de cuidados intensivos tenían una mayor mortalidad. Dicho estudio concluyó que el 38% de las candidemias (133/348) ocurrían en unidades de medicina interna, y que la mortalidad a los 30 días era mayor que en otras áreas del hospital (51,1% vs. 38,2%,  $P < 0,02$ ). La razón era que los médicos en dichas unidades tienen un menor índice de sospecha de estas patologías y por tanto se inicia el tratamiento empírico de forma más

tardía (únicamente el 7% de los tratamientos antifúngicos se iniciaba en las primeras 48 horas tras la demostración de la fungemia frente al 25% en pacientes ingresados en otras unidades) (99).

La implementación de un programa de control de antifúngicos en una institución grande no es tarea fácil, por ello es aconsejable dirigir las intervenciones iniciales a los servicios en donde se prescribe la mayor parte de los tratamientos antifúngicos.

Otro problema común es que los médicos prescriptores no siempre adecúan el tratamiento antifúngico tras conocer los resultados microbiológicos, lo que se conoce como ajuste microbiológico. Además, sólo en una pequeña proporción de los tratamientos antifúngicos empíricos se demuestra finalmente una infección fúngica probada (112), pero incluso en estos pacientes el tratamiento no siempre se ajusta tras conocer los resultados de la sensibilidad antifúngica.

Un estudio retrospectivo que incluía pacientes hospitalizados con candidemia demostró que la mayoría de los pacientes no recibían tratamiento antifúngico hasta conocer el crecimiento de *Candida* en los hemocultivos. Una vez que se recibían los resultados del antifungigrama, sorprendentemente la mayoría de los pacientes continuaba tratándose con candidinas, a pesar de tener aislada una *Candida* sensible a fluconazol (113).

En otro estudio prospectivo, el 96% de los médicos opinaba que las pruebas de sensibilidad antifúngica eran útiles, pero sólo en 12% de los casos propiciaban un cambio en el tratamiento antifúngico (114). La explicación para

este comportamiento entre los médicos prescriptores podría ser que algunos estuviesen preocupados por las interacciones entre los medicamentos concomitantes y el tratamiento antifúngico, que en otros casos no fueran conscientes de los resultados del cultivo o simplemente que no se sintiesen cómodos desescalando a un fármaco de menor espectro. En este sentido, la formación incidiendo en la evidencia que demuestra que desescalar a un tratamiento oral con azoles es seguro para el paciente es un aspecto fundamental de los programas de control y optimización del tratamiento antifúngico (115).

### **Pasos necesarios para poner en práctica un programa de control de antifúngicos**

Los pasos necesarios para iniciar un programa de control y optimización del tratamiento antifúngico en un hospital se esquematizan en la figura 1. Cada centro debe estudiar sus necesidades propias y adecuar las estrategias para abordar el problema, seleccionando siempre las intervenciones más coste-efectivas. A continuación describimos los pasos necesarios para iniciar una intervención de esta naturaleza:

- 1) Organización de un grupo multidisciplinar que incluya especialistas de enfermedades infecciosas, microbiólogos clínicos, farmacéuticos y especialistas de los principales servicios prescriptores (hematología, oncología, cuidados intensivos, unidades de trasplantes, etc). Lo ideal es designar a un líder de cada uno de estos servicios prescriptores que se encuentre motivado

y comprometido con el programa. El grupo debe tener carácter oficial dentro del hospital y buscar el respaldo de la dirección y la gerencia del hospital para garantizar el éxito. En nuestro hospital el grupo es parte de el Comité de Infecciones, Higiene y Política de Antibióticos. Los coordinadores del grupo deben intentar establecer objetivos reales y consensuar los compromisos del grupo con el hospital y con los diferentes servicios implicados. Los miembros del grupo deben dedicarse al menos a tiempo parcial en esta actividad.

2) Una vez que los recursos humanos están listos, es necesario evaluar la magnitud del problema en cada centro. Lo más recomendable es realizar una auditoria del uso de antifúngicos mediante la cual se detecten quienes son los principales prescriptores, cuales son los fármacos que prescriben y con que indicaciones y cuales son los puntos débiles con respecto a la adecuación del tratamiento antifúngico. En nuestro caso, realizamos una auditoria prospectiva de 100 pacientes que estaban recibiendo tratamiento antifúngico (98). Es importante también evaluar cual es el estado del conocimiento del diagnóstico y manejo de la infección fúngica entre los profesionales que prescriben antifúngicos. Para ello, lo más recomendable es realizar una encuesta con carácter anónimo que pueda detectar donde existen los principales fallos teóricos. En nuestro caso tras realizar la encuesta de conocimientos detectamos las necesidades de los médicos prescriptores en este campo.

3) Establecer un programa educativo basado en casos clínicos prácticos que permitan aumentar el conocimiento de los médicos prescriptores en cuanto al diagnóstico y el manejo de las infecciones fúngicas. Dichas sesiones idealmente deben enfocarse a los problemas más comunes en la práctica clínica y estar dirigidas tanto a médicos residentes como a médicos adjuntos. Las sesiones idealmente deberían tener un carácter gratuito y ser realizadas en el hospital para incentivar la asistencia de los médicos. Es aconsejable que dicho programa se mantenga a lo largo del tiempo con sesiones al menos anuales que refuerzen el conocimiento en cada nueva generación de médicos que ingresan cada año a las especialidades y mantengan actualizados a los médicos más experimentados del hospital.

4) Creación y establecimiento de unas guías locales basadas en la epidemiología y las características demográficas del centro. Dichas guías deben de ser implementadas como parte del programa de control del uso de antifúngicos para mejorar día a día el diagnóstico y manejo de las infecciones fúngicas invasivas. Deben incluir los criterios diagnósticos, las recomendaciones de profilaxis antifúngica, el tratamiento, los ajustes de dosis de acuerdo a la función hepática y/o renal, y finalmente un teléfono o busca de contacto con el equipo encargado del programa. La elaboración de las guías debe ser consensuada y aprobada por todos los miembros del equipo multidisciplinar e idealmente deben ser actualizadas cada dos años, incorporando las sugerencias de los prescriptores, las innovaciones tecnológicas del laboratorio de microbiología y las modificaciones en las

indicaciones terapéuticas, así como los nuevos fármacos que salgan al mercado. En nuestro centro, se imprimieron guías de bolsillo para repartir entre todos los prescriptores de la institución y dichas guías se ofrecen de forma rutinaria a los médicos a quienes se contacta a propósito de la intervención a pie de cama.

5) El departamento de farmacia es una parte esencial del programa de control de antifúngicos. El uso de una herramienta de prescripción electrónica es útil para ayudar al clínico al prescribir un antifúngico, recordándole que es importante seguir las indicaciones aprobadas por la guías locales de uso de tratamiento antifúngico y proveyéndole con alertas interactivas cuando existan posibles interacciones entre los fármacos que está recibiendo el paciente y sobre las toxicidades de los mismos. El Servicio de Farmacia puede ayudar identificando diariamente los pacientes a quienes se les ha iniciado un tratamiento antifúngico para que el especialista en enfermedades infecciosas pueda hacer la visita a pie de cama. En algunos centros existen farmaceuticos especializados que realizan una intervención sistemática y que solicitan que todos los fármacos que no se prescriben para una indicación autorizada sean debidamente justificados por el clínico prescriptor y aprobados por el grupo que realiza la intervención. Para poder medir el impacto de la intervención el Servicio de Farmacia debe monitorizar mes a mes el consumo de antifúngicos y el gasto derivado de los mismos. Se recomienda para ello el uso de las dosis diarias definidas (DDDs) o las DDDs prescritas por 1.000 pacientes día.

6) El departamento de microbiología clínica tiene un papel esencial en el programa de control de antifúngicos. La implementación de herramientas diagnósticas innovadoras que permitan acelerar los tiempos de respuesta al clínico es esencial para poder ajustar precozmente el tratamiento antifúngico. Estas herramientas diagnósticas pueden ayudar a evitar el uso innecesario de antifúngicos en pacientes sépticos y optimizar la selección de los mismos en caso de ser verdaderamente necesarios. La implementación de niveles séricos de azoles es también importante para guiar a los clínicos en la monitorización del tratamiento con dichos fármacos. Actualmente se reconoce que la monitorización de los mismos es una herramienta útil para asegurar la eficacia de un tratamiento y minimizar la toxicidad asociada a los mismos. El servicio de Microbiología puede también contribuir a agilizar el diagnóstico y la interpretación de los resultados microbiológicos en los casos de sospecha de infección fúngica invasiva.

7) Los especialistas en enfermedades infecciosas, cuando estén disponibles, pueden encargarse de realizar la intervención a pie de cama, ofrecer consejos diagnósticos y terapéuticos a otros especialistas no-expertos en el manejo de las infecciones fúngicas invasivas. En nuestra experiencia la intervención médico a médico es mejor tolerada por los clínicos que prescriben un antifúngico. Aún así, en ciertos casos esta intervención puede ser percibida como una intrusión en la autonomía del médico al momento de prescribir, por lo que la discusión directa y conciliadora es una estrategia crucial para que sea aceptada (95). En los hospitales grandes, donde existe un grupo de varios

especialistas en enfermedades infecciosas que hacen interconsultas en diferentes servicios del hospital, el médico que coordina el programa debe interactuar con sus compañeros de cada área, dado que estos tienen generalmente mayor credibilidad y prestigio entre los médicos de las áreas que interconsultan con regularidad. Lo mejor para el programa es involucrar a la mayor cantidad de personas del equipo posibles, dado que ignorar a un colega puede generar divergencias innecesarias. Aún así, para cuestiones de rendición de cuentas, el coordinador del programa debe llevar siempre un registro de las intervenciones realizadas y será el último responsable de los resultados.

8) Seleccionar el tipo de intervención. Generalmente se acepta que los métodos pasivos de control basados en actividades educativas e implementación de guías clínicas de manejo, suelen ser insuficientes.

9) Seleccionar los indicadores para medir la efectividad de estas intervenciones. Algunos de los indicadores deben registrarse de forma mensual, por ejemplo, el número de candidemias, el consumo y coste de antifúngicos, el número de pacientes en los que se interviene, el porcentaje de aceptación de las recomendaciones, etc. Otros indicadores pueden ser registrados de forma semestral o anual, por ejemplo, el número de personas asistentes a actividades educativas, el grado de satisfacción de los clínicos con el programa, la evolución del grado de conocimientos de los médicos prescriptores, etc. Los indicadores de seguimiento no deben ser excesivos en ningún caso. Es importante enfatizar que el coste de adquisición de los

fármacos no debe ser nunca el único indicador para medir el éxito de un programa de control de antifúngicos, dado que el coste de un solo caso de candidemia que pueda evitarse es más significativo que varios ciclos de antifúngicos innecesarios por muy costosos que estos sean. Es decir, los pacientes son lo primero y las razones económicas lo segundo (116).

10) Finalmente, la información que surja del programa debe llegar a todos los miembros del grupo, cada éxito por pequeño que parezca debe ser compartido con los miembros del equipo multidisciplinar y los departamentos involucrados. Se recomienda establecer reuniones periódicas para retroalimentar a los servicios prescriptores más directamente involucrados en el programa y reconocer el papel de todos los miembros del equipo.

### **Los programas de control del uso de antifúngicos en la práctica clínica**

La experiencia publicada en la literatura acerca de los programas para el control del uso de antifúngicos es mucho menor a la existente en materia de control del uso de antibióticos. Aún así, todos los artículos publicados en la literatura acerca del tema han demostrado de forma consistente que dichos programas permiten ahorrar en el gasto en antifúngicos o al menos contener el mismo, sin tener consecuencias deletéreas en el campo clínico y pudiendo tener incluso una influencia positiva al proteger de la emergencia de especies resistentes a los antifúngicos (78).

### **Personal directamente dedicado**

Dos artículos han demostrado que para que un programa de control y optimización de uso de antifúngicos tenga éxito, se necesita la dedicación de un médico y un farmacéutico al menos a tiempo parcial. El primer estudio que comunicó la experiencia de un programa de control del uso de antimicrobianos implementado durante 7 años en Estados Unidos demostró que era esencial la participación de un equipo que monitorizara el uso de los mismos. El equipo estaba conformado por un especialista en enfermedades infecciosas y un farmacéutico, también especialista en el tema, que monitorizaban en tiempo real las prescripciones de antimicrobianos e intervenían activamente dando consejos cuando era necesario. Tras 7 años de programa se puso final al mismo con el fin de usar los recursos humanos para aumentar el número de interconsultas de enfermedades infecciosas en todo el centro y continuar de esa forma con un modelo alternativo de vigilancia del uso de antimicrobianos (105).

Un análisis descriptivo de costes, antes, durante y después del programa encontró un 37% de disminución durante los primeros 3 años. El consumo basal de antifúngicos antes de la implementación del programa representaba casi el 50% (\$3,7 millones de dólares americanos) del gasto en antimicrobianos. La mayor parte del ahorro del programa se hizo en antifúngicos, reduciendo el gasto en los mismos en un 67% tras los primeros tres años. Las DDDs por 1.000 pacientes-día de antifúngicos se redujeron en 24% ( $P=0,001$ ) de 2004 a 2008. Esto se logró sin un cambio significativo en los

indicadores de calidad en salud, las estancias hospitalarias, los reingresos y la mortalidad. A pesar de ello, después de que el programa fue discontinuado a finales de 2008, el gasto en antimicrobianos aumentó de \$23,933 a \$31,653 por 1.000 pacientes-día; un 32,3% de incremento en 2 años, equivalente a \$2 millones de dólares de incremento en gasto en antibacterianos en dicho centro médico (105). Tras darse cuenta de que el tener un equipo dedicado a monitorizar el consumo de antimicrobianos era extremadamente valioso y coste-efectivo, se tomaron las medidas necesarias para reestablecer el programa y que este volviese a funcionar.

Una experiencia similar fue comunicada por otro centro americano en el que el equipo para el control del uso de antimicrobianos estaba integrado por un especialista en infecciosas, un farmacéutico experto en enfermedades infecciosas y un microbiólogo clínico. El farmacéutico identificaba de forma prospectiva a los pacientes que estaban recibiendo antimicrobianos de uso restringido y basándose en los criterios institucionales y en los resultados del cultivo, iniciaba una intervención en las primeras 72 a 96 horas, consultando al especialista de infecciosos cuando era necesario. Tras la retirada del farmacéutico del grupo, el consumo de candidinas (micafungina) aumentó un 35%, la duración media del tratamiento se prolongó 3,2 días y el porcentaje total de adecuación del tratamiento cayó del 84,6% al 50% (93).

### **Intervención a pie de cama**

Existe ya una experiencia previa en la efectividad de los programas no restrictivos aplicados a pie de cama cuya intervención corre a cargo de un especialista en enfermedades infecciosas. Recientemente un grupo de investigadores en España ha publicado su experiencia con un programa de control de antifúngicos que emitía recomendaciones para los clínicos de carácter no obligatorio. El programa duró un total de 12 meses y redujo el coste de antifúngicos en un 12% (ahorro total de \$371,000) con respecto a los 12 meses previos a la instauración del mismo (76). En 29% de los casos la recomendación fué cambiar el tratamiento antifúngico, en 15% cambiar la vía de administración de intravenosa a oral, en 8% suspender el tratamiento antifúngico y en 6% desescalar a fluconazol. A lo largo del estudio hubo una reducción importante en el número de dosis prescritas de voriconazol iv y de caspofungina (31,4% y 20,2%, respectivamente), y a su vez aumentó el uso de voriconazol via oral. El porcentaje de aceptación fue de un 99%, y se llevaron a cabo una media de 4,5 revisiones por paciente cuando estos tenían una infección fúngica no filiada. No hubo cambios significativos en los indicadores de calidad tras la implementación del programa.

### **Paquetes de intervención**

Los programas de control de uso de antifúngicos pueden contener múltiples actividades simultáneas (paquetes de intervenciones) para una sola enfermedad, incluyendo iniciativas educativas, herramientas de ajuste de la

dosis, formularios de prescripción de antifúngicos y otras estrategias para el control de las prescripciones. En un hospital de Tailandia, que carecía de departamento de hematología, el uso inapropiado de antifúngicos antes de la implementación de un programa de control del uso de antifúngicos llegó a ser del 71%. Los autores implementaron un programa centrado en mejorar el tratamiento de la candidiasis. Para ello, crearon un grupo multidisciplinar que incluía dos especialistas en enfermedades infecciosas, un microbiólogo clínico, cuatro farmacéuticos, dos internistas, un epidemiólogo, un especialista en control de infecciones y un analista de datos. Se implementaron formularios de prescripción de antifúngicos con carácter obligatorio, se instauraron actividades educativas específicas para cada unidad que fueron impartidas por especialistas en enfermedades infecciosas expertos en el tema y se implementó un sistema de intervención a pie de cama. Con todas estas medidas tras 18 meses, se redujeron en un 59% las prescripciones de antifúngicos y se disminuyó a su vez el tratamiento innecesario de la candiduria. El uso inapropiado de antifúngicos disminuyó del 71% al 24%, y el total de ahorro en el coste de antifúngicos alcanzó los \$31.615 durante el periodo de 18 meses post-intervención. Es importante mencionar que el programa se asoció con una disminución en la incidencia de especies de *Candida* resistentes a azoles como *Candida glabrata* y *Candida krusei* y un aumento en la incidencia de *Candida albicans* (47).

### **Mejor calidad de atención**

Los programas de control de antifúngicos no sólo reducen el uso inapropiado de los mismos, el coste asociado a ellos y la resistencia, como previamente hemos mencionado, además ayudan a mejorar la calidad de la atención de los pacientes que tienen una infección fúngica invasiva. Esta mejoría fue demostrada por Mondain et al. (79). quien publicó un programa de control de antifúngicos plurifacético que se desarrollo a lo largo de 6 años en un hospital terciario francés.

El programa incluyó la implementación de varias medidas sucesivas, incluyendo la evaluación sistemática de todas las prescripciones de los antifúngicos más costosos (ecandinas, presentaciones lipídicas de anfotericina B, posaconazol y voriconazol). Un 72% de todas las prescripciones que se sometieron a revisión fueron hechas en el servicio de hematología. En 52% de las prescripciones auditadas se dió un consejo terapéutico al médico encargado del paciente, que se dividieron en la siguiente forma: iniciar un tratamiento en 4% de los casos, suspender un tratamiento en 15% y cambiar el tratamiento en 30%. El porcentaje de aceptación de las recomendaciones fue alto (88%). El programa logró contener el gasto en antifúngicos y el número de prescripciones entre 2003 y 2010 a pesar de que en dichos años aumentaron las indicaciones para prescribir dichos antifúngicos. Además el programa logró mejorar la calidad de la atención de la candidemia y la aspergilosis. El estándar de tratamiento óptimo en los casos de aspergilosis se logró implementando la determinación del antígeno de galactomanano, la realización de una TAC de

tórax a la monitorización de el tratamiento con niveles séricos de voriconazol, evitando además el uso de tratamiento combinado desde el año 2008 (fecha en que se implementó el programa).

En lo que se refiere al manejo óptimo de la candidemia, el estándar de tratamiento incluía acelerar el tiempo de inicio del antifúngico, escoger el fármaco de primera elección, adecuar la duración del tratamiento y retirar precozmente el catéter venoso central implicado (79).

Antworth et al. (93) publicaron su exitosa experiencia con un paquete de medidas para mejorar el tratamiento de la candidemia, que incluía la implementación de un programa de pre-autorización de cada tratamiento antifúngico, que quedaba a cargo de un equipo que se dedicó al tema durante 6 meses en un hospital de traumatología americano (79).

La implementación del paquete de medidas mejoró significativamente la selección del tratamiento antifúngico y el seguimiento de las recomendaciones de la duración del tratamiento, sin que esto conllevara efectos deletéreos en los indicadores de calidad en salud.

En ambos estudios, el de Mondain et al. y el de Antworth et al., los pacientes con candidemia que fallecieron tempranamente fueron excluidos del análisis primario de los resultados, dado que en ellos no hubo oportunidad de poner en práctica el paquete de medidas para el manejo de la candidemia.

### **Programa para Unidades de Cuidados Intensivos**

Otro tipo de programas se han diseñado para determinadas unidades o servicios hospitalarios. A continuación describiremos dos estudios diseñados pensando en las UCIs. El primero, descrito por Swoboda et al. (100) investigó el impacto de la puesta en marcha una práctica estándar de tratamiento antifúngico en una UCI quirúrgica de un hospital alemán durante 18 meses. Los médicos adjuntos del servicio de UCI y un equipo interdisciplinar consensuaron un algoritmo clínico local para el tratamiento antifúngico. Un farmacéutico clínico se encargó de supervisar las prescripciones de antifúngicos sistémicos. Después de su aprobación, las guías prácticas fueron implementadas por un médico consultor responsable de garantizar el cumplimiento de las mismas y un intensivista designado por el equipo. Entre los dos fueron responsables de que las guías se cumplieran con carácter obligatorio por el resto de médicos del equipo.

Las guías clínicas incluían el uso de posaconazol fuera de ficha técnica para el tratamiento de infecciones por *C. glabrata* y *C. krusei* cuando la absorción enteral estaba garantizada y el paciente estaba estable clínicamente. La intervención redujo en un 50% el coste en antifúngicos sin cambios en los indicadores en salud.

El segundo estudió investigó la puesta en marcha de un paquete de medidas por el servicio de farmacia dirigidas a los pacientes ingresados en la UCI de un hospital de Estados Unidos a quienes se prescribía caspofungina. Estos pacientes eran evaluados cada mañana durante el pase de visita en la

UCI, registrando el diagnóstico inicial, la indicación, la duración planeada del tratamiento y las posibilidades de desescalado o suspensión del tratamiento. La intervención redujo significativamente el tiempo de tratamiento (4 vs. 2 días,  $P=0,001$ ) y fue mas efectivo en la UCI médica que en la UCI quirúrgica (101). El ahorro por paciente fué de \$1,013.

### **Programas restrictivos**

También se han comunicado programas de tipo restrictivo en la literatura. Un ejemplo es el publicado por Cook que incluía la instauración de hojas de pre-autorización y restringía el uso de los antimicrobianos en un hospital terciario de Estados Unidos (104). En dicho programa, todos los antifúngicos sistémicos se clasificaron como fármacos restringidos con la excepción del fluconazol intravenoso que se clasificó como fármaco controlado. Los farmaceuticos del hospital, con la ayuda de un especialista en enfermedades infecciosas, emitían recomendaciones a los médicos prescriptores de cambio o suspensión de los antimicrobianos. Dichas recomendaciones eran puestas en la página de tratamiento del paciente dentro de la historia clínica para que fueran visibles para los médicos prescriptores. Estos tenían un plazo de 24 horas para aceptar o rechazar dicha recomendación. Si al final del plazo de 24 horas no se recibía respuesta, el farmaceutico ejecutaba la recomendación suspendiendo o cambiando directamente el fármaco en la prescripción del paciente.

El gasto en antifúngicos cayó un 28% con respecto al existente antes del programa (144 DDDs a 103 DDDs por 1.000 pacientes-día,  $P=0,02$ ). El tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria no variaron significativamente con la instauración del programa. Este tipo de intervención en la cual un farmacéutico, cambia la prescripción de un paciente, incluyendo también pacientes críticos, no es fácil de implementar, ni sería bien aceptada en todas las instituciones, incluso en las que la aceptación general de la filosofía del programa es alta (mayor del 90%) entre el personal médico.

En resumen, existen diversas estrategias descritas en la literatura (Ver tabla 1), cada una tiene fortalezas y debilidades por lo cual decidimos adecuar en nuestro caso con una estrategia hecha a medida para nuestro hospital que respondiera a las necesidades más inmediatas y se adaptara a la filosofía de trabajo de nuestro servicio.

**Tabla 1.** Estrategias más importantes en un programa de control del uso de antifúngicos

<b>Intervención</b>	<b>Comentarios</b>	<b>Refs</b>
<b>Educativa</b>	Evaluar los fallos en el conocimiento de los médicos prescriptores y los errores en el uso de los tratamientos antifúngicos para poder adecuar los programas de intervención.	Standiford et al (105) Valerio M et al (98) Valerio M et al (117)
<b>Prescripciones restrictivas</b>	Implementación de guías prácticas para el diagnóstico y el tratamiento e las infecciones fúngicas a cargo de especialistas consultores en enfermedades infecciosas.	Cooke et al (109) Swoboda et al (100) Aguilar-Guisado et al (102)
<b>Consejos a pie de cama</b>	Recomendaciones para cambiar de tratamiento intravenoso a oral, desescalar a fluconazol, suspender tratamientos antifúngicos innecesarios.	Lopez-Medrano et al (76)
<b>Paquete de medidas</b>	Ordenes de prescripción de tratamiento antifúngico, actividades educativas específicas en cada unidad, intervención a pie de cama a cargo de especialistas en enfermedades infecciosas; órdenes de pre-autorización del tratamiento antifúngico.	Mondain et al (79); Apisarnthanarak et al (47); Antworth et al (93) Guarascio et al (101)
<b>Consejo farmacéutico</b>	Recomendaciones de los farmacéuticos para cambiar o suspender tratamiento antifúngico basados en datos microbiológicos y respaldados por guías o criterios institucionales del uso de antimicrobianos.	Cooke et al (109) Cappelletty et al (118)
<b>Nuevas estrategias diagnósticas</b>	Aplicación de la PCR y los marcadores serológicos de infección fúngica invasiva. Uso de el análisis molecular para la caracterización de aislados clínicos.	Guinea et al (29) Escribano et al [31] Marcos-Zambrano et al (119) Escribano et al (120) Martinez-Jimenez et al (41) (40) Barnes et al (121)

### **Pacientes neutropénicos de alto riesgo**

La neutropenia febril persistente, está descrita como una forma de presentación de enfermedad fúngica invasora en pacientes hematológicos. Esto, junto con el alto riesgo de morbi-mortalidad de las infecciones fúngicas invasoras en esta población, ha llevado a que se recomiende tratamiento antifúngico empírico en los pacientes de alto riesgo (122). A pesar de esto, la baja incidencia de infecciones fúngicas invasoras en los pacientes hematológicos, la mejoría de las técnicas diagnósticas y la emergencia de nuevos y efectivos fármacos antifúngicos, han motivado la investigación de nuevos modelos que se conocen como: terapia antifúngica guiada por el diagnóstico (TAGD). Este modelo, se fundamenta en el uso de algoritmos clínicos y nuevos métodos de diagnóstico microbiológico con alto valor predictivo negativo.

Aguilar-Guisado y cols. (102), realizaron una investigación en un hospital español de tercer nivel, sobre el uso de la TAGD, basada en el criterio clínico y los factores de riesgo presentes en cada caso, con el fin de determinar que pacientes con neutropenia febril persistente requerían tratamiento antifúngico. Su población incluía pacientes neutropénicos de muy alto riesgo (98% con una neutropenia profunda o prolongada; 41,6% eran receptores alogénicos de precursores hematopoyéticos, o pacientes con una recidiva de leucemia).

Aquellos pacientes con fiebre fueron clasificados clínicamente como: sepsis grave/shock séptico, neumonía, rinosinusitis, absceso del sistema nervioso central, foco abdominal, lesiones cutáneas o fiebre de origen

desconocido. La elección del fármaco antifúngico fue orientada en cada caso de acuerdo a la etiología fúngica más probable, teniendo en cuenta criterios clínicos y/o resultados del esquema diagnóstico empleado. Los pacientes sin sepsis grave y/o sin focalidad, con una prueba de imagen (tomografía computarizada-TC) negativa, y galactomanano sérico negativo, recibieron la recomendación de no administrar fármacos antifúngicos a pesar de la presencia de fiebre. No se pautó tratamiento antifúngico en 33 casos (38,8%), y la incidencia total de enfermedad fúngica invasora probada o probable fue de 14,1%. En todos aquellos pacientes que finalmente desarrollaron una enfermedad fúngica invasora, se había iniciado el tratamiento antifúngico empírico más apropiado. La tasa de curación fue de 66,7% (8/12), y la mortalidad atribuible fue de sólo 2,7%. La alta sensibilidad y valor predictivo negativo de este esquema clínico de manejo (ambos del 100%), indican que este enfoque puede ser útil para identificar a aquellos pacientes con neutropenia febril con menor probabilidad de padecer una infección fúngica, y que por lo tanto, no requieran un tratamiento específico. Resulta muy interesante que en este estudio se objetivó que la causa más frecuente de fiebre persistente era de causa no fúngica, y que por lo tanto respondía bien al tratamiento antibacteriano. Sólo se demostró infección fúngica invasora probada o probable en 14,1% de los episodios. En total, incluso utilizando este enfoque de tratamiento individualizado, se calcula que hasta en un 76,9% de los pacientes que reciben tratamiento antifúngico, posteriormente no se confirma la infección fúngica probada o probable.

Un análisis de coste-efectividad que comparaba la Terapia Antifúngica Dirigida (Diagnosis Driven Antifungal Therapy (DDAT) con la Terapia Antifúngica Empírica (Empirical Antifungal Therapy EAT) estándar, demostró que se ahorraban \$5,879 (33%) por episodio de neutropenia febril persistente si se utilizaba la primera de dichas estrategias (123). El coste-efectividad promedio por episodio fue de \$32,671 para la DDAT en comparación con los \$52,479 que costaba un episodio en la EAT.

Otro estudio demostró que el uso combinado de la detección de antígeno (Inmunoensayo Enzimático de Galactomanano [GM EIA, por sus siglas en inglés]) y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) permitían excluir el diagnóstico de Aspergilosis Invasiva, lo que permitiría a su vez, suspender de forma segura el tratamiento antifúngico empírico en pacientes febriles (121). En dicho estudio, se siguió una cohorte de 549 pacientes hematológicos de alto riesgo y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos durante un periodo de 5 años.

Durante este tiempo, los pacientes fueron manejados de acuerdo a un algoritmo diagnóstico y terapéutico integral que guiaba cada decisión clínica, en el que la terapia dirigida por diagnóstico reemplazaba a la terapia antifúngica empírica en los casos de neutropenia febril. Los pacientes recibieron profilaxis con Itraconazol, cuyos niveles séricos eran medidos de manera semanal y considerados terapéuticos si estaban por encima de 0,5mg/L. Los tests de diagnóstico de enfermedad fúngica (GM EIA y PCR) se llevaron a cabo 2 veces por semana en pacientes receptores de trasplante de progenitores

hematopoyéticos (TPH) y durante los episodios de fiebre en los otros pacientes. La EAT no se utilizó en los pacientes que estaban recibiendo profilaxis adecuada. Se solicitó una Tomografía Computarizada de Alta Resolución, en los casos en que estaba indicada según la práctica clínica habitual. Cuando ambos tests se utilizaron conjuntamente, la sensibilidad fue de un 98,1%, el valor predictivo negativo fue de 99,6% y el riesgo relativo negativo fue de 0,04 para enfermedad probada o probable.

El gasto en antifúngicos disminuyó en los primeros 6 meses de la implementación de dicho algoritmo, ahorrando aproximadamente el doble de lo que costaría el uso sistemático de un screening con biomarcadores. El gasto en antifúngicos continuó mostrando una tendencia significativa a la baja a lo largo de los 5 años siguientes, mientras que el coste de las pruebas usadas para el screening se mantuvo igual.

### **Nuestra experiencia**

En nuestro hospital, diseñamos un programa de control de antifúngicos que se puso en marcha de forma escalonada y que actualmente continúa activo, y que consiste en un paquete de medidas para optimizar el uso de los antifúngicos. Los resultados de los primeros dos años fueron recientemente publicados y demostraron su eficacia y han sido ya ampliamente descritos en el objetivo 3 de esta tesis (117). Durante el primer año llevamos a cabo una intervención basal que incluyó los cinco pasos descritos a continuación:

1) Creación de un grupo colaborativo multidisciplinar en micología al que dimos el nombre de COMIC (Colaboración en Micosis) en el cual los médicos prescriptores de las diferentes especialidades, los microbiólogos clínicos, los especialistas en enfermedades infecciosas y los farmacéuticos establecieron las metas del programa y consensuaron la forma de llevarlo a cabo. El grupo se hizo cargo de llevar un registro de las infecciones fúngicas del hospital, la epidemiología de las mismas, el gasto en antifúngicos general y por servicios, y de monitorizar su comportamiento en el tiempo, así como de detectar rápidamente incidencias, reportarlas e intentar corregirlas.

2) El grupo consensuó y desarrolló unas guías locales para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas (candidiasis invasiva y aspergilosis invasiva) que fueron aprobada por la Comisión de Farmacia y Política de Antibióticos. Las guías adaptaron las recomendaciones internacionales tomando en cuenta la epidemiología local y los procedimientos diagnósticos disponibles en el hospital. Una vez impresas, las guías fueron distribuidas por todo el hospital en forma de trípticos para que los clínicos pudieran llevarlas consigo en la bata y consultarlas al momento de prescribir. (Ver figura 3).

**Hospital General Universitario Gregorio Marañón**  
**RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE INFECCIONES FÚNGICAS INVASORAS (IFI)**  
**GRUPO DE COLABORACIÓN EN MICOLOGÍA (COMIC)**  
**COMISIÓN DE INFECCIONES Y POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS**  
**EDICIÓN 2011**

**Servicio de Microbiología Clínica**

Dra. Patricia Muñoz	Consultora 78725
Dra. Mercedes Valero	Consultora 78453
Dra. Belén Padilla	Consultora 78453
Dra. Ana Fernández-Cruz	Fungóloga 78453
Dra. Mar Sánchez-Soriano	Consultora 78453
Dra. Paloma Gónz	Consultora 78453
Dra. Teresa Peláez	Lab. Hongos 18910
Dra. María Rocío Quintero-Chaves	Hemocultivos 78457
D. Jesús Guirao	PCR y niveles antifúngicos 77163
D. Pablo Martín Pazdán	Cátedra 75001
D. Roberto Alonso	Piel 78458
D. Emilio Bouza	MVI 69012136

**Servicio de Farmacia**

Dra. Carmen Rodríguez	75269
Dra. Cristina Pérez	79137
Dra. María Sanjurjo	79537

**Radiología**

Dr. Pedro Guembe	79478
------------------	-------

**1. ¿HAY SUSPECHA DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA (IFI)?**

**CRITERIOS DE CANDIDIASIS Y CANDIDEMIA**

Todo crecimiento de *Candida* en un HC debe ser considerado como significativo. La candidemia puede ser un marcador de candidiasis diseminada.

Si el paciente tiene candidiasis en presencia de un CVC debe estudiarlo el mismo para descartar que sea la puerta de entrada y considerar su retirada.

Si los HC fueron tomados del catéter y los perfiles han sido estériles, puede tratarse de una colonización del CVC.

Un cultivo positivo para *Candida* de un sitio normalmente estéril (sangre, LCR, líquido articular, pleural, peritoneal o pericardial) o el hallazgo de endocarditis en una biopsia por anatomía patológica se considera como una candidiasis invasora probada.

Si se aisla *Candida* en orina de un paciente sondado con nefrostomía, en espudo o en un drenaje debe siempre valorarse una posible colonización. Se considera *Candida* diseminada si presenta afectación de órganos profundos, por ejemplo, abscesos pequeños en forma de diáta en líquido o bazo, o esudados retinianos en el fondo de ojo.

**Candida score: Nutrición parenteral 1 punto, Druga abdominal 1 punto, Colonización multifocal por *Candida* 1 punto y Sepsis grave 2 puntos.**

**Sensibilidades esperadas a antifúngicos según el género y especie**

HONGO	Flu	Mica	Cis	Ani	Vori	Posa	AmB
<i>C. albicans</i>							
<i>C. lusitana</i>							
<i>C. guilliermondii</i>							
<i>C. tropicalis</i>							
<i>C. glabrata</i>							
<i>C. lusitana</i>							
<i>Aspergillus</i>							
Alto	Consultar a experto						
Fusarium	Consultar a experto						
Scedosporium	Consultar a experto						

De elección: Activo (ro de elección) Inactivo (ro de elección) Inactivo (ro de elección)

**5. TRATAMIENTO**

La duración de los tratamientos que se detallan a continuación es orientativa, ya que es un aspecto insuficientemente resuelto. Consultar a experto en caso de duda.

En caso de insuficiencia renal, hepática, peso <40kg o >80kg, ver también apartado 6.

**Contraindicaciones:**

Antes de subir la especie:

**Fuconazol** 800mg (primera dosis), luego 400mg/d. Se prefiere usar candina en los pacientes inestables hemodinámicamente, neutropénicos, con tratamiento previo o intolerancia a fuconazol o colonizados por *Candida* resistente a fuconazol. **Micalungina** 150mg/d o **AmBifungina** 200mg iv el día 1 y luego 100mg/d iv o **Caspofungina** 70mg/d iv el día 1 y luego 50mg/d iv.

Una vez conseguida la especie:

**C. albicans, C. lusitana, C. parapsilosis y C. tropicalis:** usar fuconazol. Valorar siempre la posibilidad de tratamiento oral cuando las hemoculturas de control sean negativas y el estado del paciente lo permita.

**C. glabrata, C. krusei:** usar candina, y como alternativa sistema voriconazol 400mg iv x 1 día, seguido de 400mg iv x 1 día o AmB-L 3mg/kg/d iv (consultar a experto). Duración del tratamiento: 14d después del primer HC negativo.

**Candidemia:**

Fuconazol: frecuencia de colonización pero puede reñar candidiasis sistémica y del TGU.

**Pacientes sondados o con nefrostomía:** intentar cambiar la sonda urinarie o la nefrostomía y cultivar nuevamente antes de iniciar tratamiento. Si el nuevo cultivo es estéril no tratar. Si es positivo, fuconazol 200-400mg/d x14d. En caso de resistencia a fuconazol, consultar a experto.

**Pacientes sin sondajes ni nefrostomía y con clínica de ITU, cistitis, pielonifitis o sepsis:** fuconazol 200-400mg/d x14d. En caso de resistencia a fuconazol, consultar a experto.

En pacientes de UCI usar candidiasis sistémica (tomar HC y fondo de ojo). Valorar siempre la posibilidad de tratamiento oral.

**Candidiasis esquelética:**

Fuconazol 200-400 mg/d iv x 14-21d. Valorar siempre la posibilidad de tratamiento oral.

**Tratamiento alternativo:** micalungina 150 mg/d x 14-21d.

**CRITERIOS DE ASPERGILOSIS, CRIPTOCOCCOSIS, MUOCORMICOSIS, FUSARIOSIS, SCDOSPORIASIS**

**IFI PROBADA:** Requiere comprobación histopatológica y/o cultivo positivo de una muestra normalmente estéril (sangre, LCR, líquido articular, pleural, peritoneal o pericardial).

**IFI PROBABLE:** Se cumple al menos uno de los criterios de cada uno de los apartados A + B + C de la siguiente tabla.

**IFI POSIBLE:** Se cumple al menos uno de los criterios de los apartados A + B, pero falta la comprobación microbiológica (C).

**A. CRITERIOS DEL HUESPED**

- Neutropenia (<300cc/mm3) de al menos 10 días de duración.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
- Esteroides (dosis mínima media de 0,3 mg/kg/d de prednisona) > 3 semanas.
- Uso de inmunosupresores en los últimos 90 días.
- Inmunodeficiencia grave hereditaria (ej. enfermedad granulomatosa crónica o inmunodeficiencia grave combinada).

**B. CRITERIOS CLÍNICOS**

- Infección del tracto respiratorio inferior:** Precisa TAC y >1 de los siguientes signos: 1) nódulo(s), con o sin signo del halo; 2) signo de la media luna; 3) cavitación.
- Traqueobronquitis:** Precisa broncoscopia en la que se observen úlcera(s), nódulo(s), pseudomembranas, placas o escaras.
- Sinusitis:** Precisa TAC y >1 de los siguientes datos: dolor agudo localizado (incluyendo dolor irradiado al ojo), úlcera nasal con costra negra, extensión al hueso o a la órbita.
- Infección SNC:** En TAC/RMN 1) lesiones focales o 2) realzamiento meníngeo en TAC/RMN.

**C. CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS**

- **Test directo positivo** (citología, microscopía directa o cultivo).
- Tratándose del tracto respiratorio se requiere la visión directa de hifas con tinción de calcofluor y un cultivo positivo.
- **Test indirecto positivo:**
  - Para *Aspergillus*: Galactomannano en plasma, lavado broncoalveolar o LCR.
  - Para otros hongos: Serología para *Cryptococcus*, Beta-D-glucano en suero.

**2. CONSIDERAR LAS SIGUIENTES PRUEBAS**

A. MICROBIOLOGÍA	
<b>Sangre</b>	• Hemocultivos x3 • Serología para <i>Cryptococcus</i> • Platelia en suero
<b>Orina</b>	• Calcofluor y cultivo para hongos. PCR de <i>Aspergillus</i> .
<b>Tracto respiratorio</b>	• Calcofluor y cultivo de: esputo, BAS, BAL (este último es preferible siempre que se pueda) o biopsia de tejido si procede. • Arreglo de <i>Aspergillus</i> (Platelia) en BAL • PCR de <i>Aspergillus</i> en BAS, BAL o esputo
<b>Biopsias</b>	• Calcofluor, cultivo y PCR parafúngica
<b>LCR, líquido pericardial, pleural y articular</b>	• Calcofluor y cultivo • PCR de <i>Aspergillus</i> y PCR parafúngica • Arreglo de <i>Aspergillus</i> y de <i>Cryptococcus</i>
<b>Catéter</b>	• Estudio de catéter (2 lavados por cada luz del catéter y 2 lavados para el orificio de entrada del catéter) • HC diferenciales (uno a través de cada luz del catéter y otro por punción venosa periférica). • Cultivo de punta y de reservorio (post- <i>in-cath</i> )
B. ANATOMÍA PATOLÓGICA	
• Confirma el diagnóstico. Solitar hifomas agutis, especificar la especie. Mandar muestra de biopsia también a cultivo (sin formal).	
C. IMAGEN	
• En sospecha de AI: Rx de tórax, TAC since paranasales, TAC tórax • Candidemia: Descartar endocarditis (ETE) y endoftalmía (fondo de ojo) • Si focalidad neurológica: TAC o RMN SNC • Si foco abdominal-pelvíaco: TAC abdomino-pelvíaco • Fibrinóscopia: UII para obtener una muestra representativa pulmonar. Mandar cultivo, PCR para <i>Aspergillus</i> y Platelia del BAL.	

**3. ¿PRECISA MI PACIENTE TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO?**

IFI probada	Siempre
IFI probable	Casi siempre
IFI posible	A juicio de experto

**4. ¿QUÉ TIPO DE TRATAMIENTO NECESITA MI PACIENTE?**

**Tratamiento dirigido:** paciente con un aislamiento clínicamente significativo de *Candida*, *Aspergillus* u otro hongo. Ver apartado 5.

**Tratamiento empírico o empírico:** paciente con sintomatología compatible con IFI pero todavía sin un cultivo confirmatorio y paciente estable clínicamente con *Candida* score >2 puntos. Ver apartado 6.

**Candidia en muestra respiratoria**

No tratar, probable colonización. Consultar a experto en pacientes neutrobas.

**Aspergiosis pulmonar invasora**

**Tratamiento de elección:** Voriconazol 6 mg/kg c/12h iv x 1d, seguido de 4 mg/kg c/12h iv; o 400 mg c/12h vo x 1d seguido de 200 mg c/12h vo. Monitorizar niveles.

**Tratamiento alternativo:** AmB-L 0,3 mg/kg/d iv o Caspofungina 70 mg/d iv x 1d y 50 mg/d iv después o Micalungina 150 mg/d iv o Posaconazol 400 mg c/12h vo-administrar con comida grasa y monitorizar niveles o Itroconazol 800 mg/d vo x 3 d, 400 mg/d vo después y monitorizar niveles.

Duración de tratamiento: en AI pulmonar y subpulmonar no bien definida (aprox. 6-12 sem). Inmunocomprometidos: hasta la resolución clínica y radiológica. *Aspergillus* traqueobronquial: al menos 21d hasta resolución clínica y cultivos estériles.

**Otros hongos invasores, situaciones de insuficiencia renal o hepática o polimorfias infecciosas**

Consultar a experto.

**6. TERAPIA ANTICIPADA**

**CANDIDIASIS**

Se recomienda en pacientes críticos ingresados en UCI más de 7 días que tengan *Candida* score > 2 puntos.

**Candida score:** Nutrición parenteral 1 punto, Druga abdominal 1 punto, Colonización multifocal por *Candida* 1 punto y Sepsis grave 2 puntos.

En este hospital se recomienda iniciar fuconazol, excepto en pacientes inestables hemodinámicamente, colonizados por cepas de *Candida* resistentes a fuconazol o que han recibido previamente azoles, en los que el tratamiento de elección será una candina.

**ASPERGILOSIS**

Está indicada en el tratamiento de los pacientes neutropénicos con febre prolongada (más de 5 días) a pesar de la terapia antibiótica y en los pacientes con febre post-TPH.

El tratamiento de elección es voriconazol a caspofungina; se ajustará según el resultado microbiológico. Si se sospecha que la IFI pueda estar causada por otros hongos filamentosos (*Fusarium*, *Mucor*) se debe iniciar AmB-L, luego azoles.

**7. ¿PRECISA MI PACIENTE PROFILAXIS PARA IFI?**

**De elección:** fuconazol 800 mg/d en el día 1 y luego 400 mg/d (8mg/kg) o posaconazol 200 mg/d s/BI vo (administrar con comida grasa y monitorizar niveles).

**Alternativa:** itroconazol 200 mg/d vo. Mantener solamente durante el periodo de inmunosupresión.

**De elección:** posaconazol 200 mg c/12h vo (administrar con comida grasa y monitorizar niveles).

**Alternativa:** itroconazol 200 mg c/12h vo o micalungina 50 mg/d iv. Mantener solamente durante el periodo de inmunosupresión.

**TOS de alto riesgo:** insuficiencia renal que requiere hemodiálisis, reintervención, retransplante, insuficiencia hepática (sintomas colédoco yeyuno-anastomosis en TxT, enfermedad por DMV)

Si se detectan altos niveles de candida de hongos filamentosos (25UFC/ml) en el am ambiental de las unidades de trasplantes

Los pacientes ingresados en UCI de trasplante deben recibir profilaxia eficaz frente a hongos filamentosos. Consultar a experto.

**8. RECOMENDACIONES ESPECIALES**

**Insuficiencia renal:** Precisan ajuste fuconazol y voriconazol (contraindicado voriconazol iv si CrCl <50ml/min). No precisan ajuste: candina ni AmB-L. Al usar AmB-L, vigilar nefrotoxicidad especialmente en administración concomitante con amphotericina B o ciclosporina/nifedipina. Si fuconazol en hemodiálisis veno-venosa continua: consultar a experto.

**Insuficiencia hepática:** Caspofungina: si Child B carga de 70mg/d y luego 35mg/d. Child C: no hay experiencia.

Voriconazol: Child A y B: misma dosis de carga y disminuir a la mitad la dosis de mantenimiento. Child C: no hay experiencia.

Fuconazol: vigilar pruebas de función hepática.

**Pacientes con peso >80kg:** caspofungina 70mg iv el día 1 y continuar con 70mg/d.

**Pacientes con peso <40kg:** ajustar la dosis de voriconazol a 200mg c/12h el día 1 y 100mg c/12h después y la de micalungina para candidiasis invasiva a 2mg/kg/d, para candidiasis esquelética a 3mg/kg/d y para profilaxis a 1mg/kg/d.

**Mantener niveles de:** voriconazol y posaconazol los 7 d de tratamiento y con periodicidad semanal; y en caso de modificación del tratamiento, terapia secuencial, toxicidad o fracaso terapéutico.

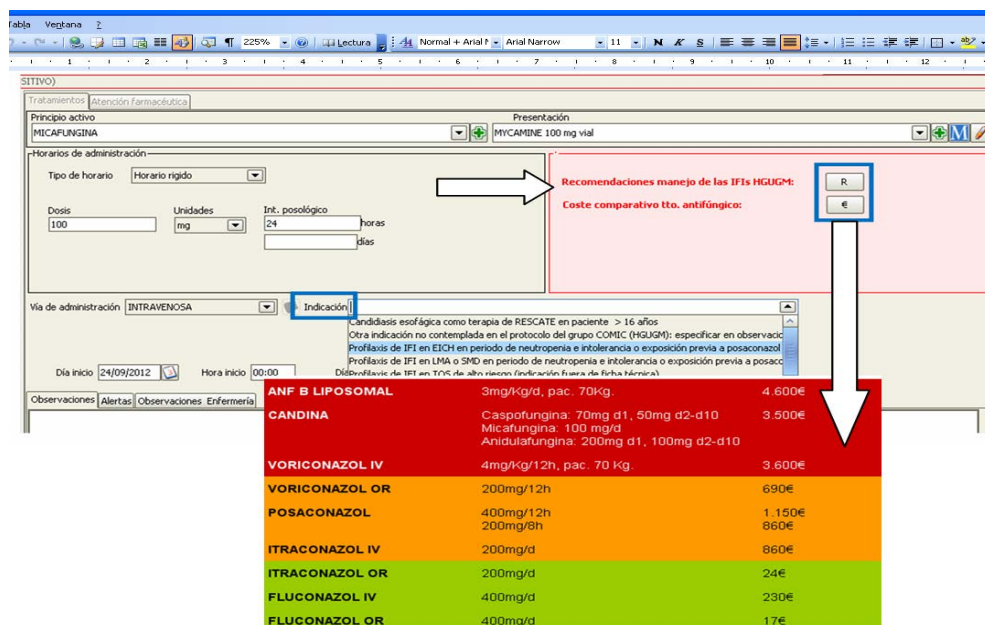
Mantener niveles de posaconazol >0,5 µg/ml, y de voriconazol entre 0,5-2 µg/ml.

**Interacciones:** Vigilar niveles de inmunosupresores en administración concomitante con azoles, caspofungina (ciclosporina y tacrolimus) y micalungina (tacrolimus). Evitar administración concomitante:

Fuconazol	Clopidogrel, ziprasidona.
Voriconazol	Carbamazepina, darunavir, derivados ergotámicos, everolimus, fluticasona, lopinavir, rifampicina, ritonavir, salmeterol, sildenafil, tamoxifeno, ziprasidona.
Posaconazol	Derivados ergotámicos, efavirenz, everolimus, fluticasona, inhibidores de la bomba de protones, salmeterol, sildenafil, tamoxifeno.

**Figura 3. Tríptico de las recomendaciones sobre el manejo de infecciones fúngicas invasivas. Fuente: Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, HGUGM.**

3) El departamento de farmacia incorporò una “prescripción electrónica asistida” (PEA). En primer lugar, con el sistema PEA, el médico que prescribe el fármaco antifúngico tiene que justificar el motivo por lo que se ha pautado el tratamiento. Además, el mismo sistema ofrece información sobre el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones fúngicas invasora, recordatorios para las determinaciones de los niveles de voriconazol y posaconazol, posibles interacciones entre fármacos pautados y el coste comparativo de los tratamientos disponibles. (Ver figura 4).



**Figura 4.** Imagen del programa de prescripción electrónica interactivo que solicita al médico prescriptor la indicación del fármaco, ofrece alertas de interacciones y de dosificación, e informa sobre el coste del tratamiento que está utilizando.

Fuente: Servicio de Farmacia, HGUGM.

4) Con el fin de evaluar la manera en la que se prescribían y se utilizaban los antifúngicos en nuestro hospital, se realizó de forma prospectiva una auditoría de 100 tratamientos antifúngicos pautados de forma consecutiva (98). Con este corte de prevalencia queríamos contestar a las siguientes preguntas: ¿cuántos antifungicos se prescriben en nuestro hospital?, ¿por quién y para qué tipo de pacientes se prescriben?, ¿en qué condiciones se prescriben? y ¿cuales son los errores más comunes al prescribir un tratamiento?

La adecuación del uso de antifungicos se evaluó utilizando un score que iba de 0 a 10 puntos. Se asignó un mayor impacto (de 0 a 2 puntos) a los errores que pudieran implicar un riesgo importante para el paciente (prescripción de un agente antifúngico innecesario) o para aspectos que podían ser potencialmente objetos de intervención (falta de ajuste tras conocer los resultados microbiológicos, duración excesiva del tratamiento). Otros errores menos perjudiciales, tales como dosificación incorrecta o falta de cambio a la vía oral, supusieron un menor impacto (0 a 1 punto). En cuanto a la selección de medicamentos, prescribir un fármaco no eficaz fue considerado un “error mayor” (0 puntos), una selección eficaz, pero no óptima fue un “error menor” (1 punto) mientras que a una selección perfecta se otorgó 2 puntos (98).

El fluconazol fue el fármaco más prescrito en todas las indicaciones excepto, para la profilaxis. Las equinocandinas fueron ampliamente utilizadas como tratamiento anticipado en pacientes críticos, mientras que la anfotericina B liposomal fue pautada con mayor frecuencia para el tratamiento dirigido de

las leishmaniasis (dos de las cuatro prescripciones). En general, el 16% de los antifúngicos fueron juzgados innecesarios y la prevalencia del consumo antifúngico apropiado fue solamente del 57%.

El puntaje medio obtenido en nuestro estudio fue de  $7,7 \pm 2,6$  puntos. Una puntuación menor a 5 puntos se registró en el 14% de las prescripciones. Como era de esperar, las puntuaciones fueron más bajas para los tratamientos empíricos (6,6) que para los tratamientos profilácticos (9,1) o dirigidos (9,5). Aunque la diferencia en la puntuación media entre los departamentos del hospital no fue significativa, en las unidades de cuidados intensivos (UCI) se produjo el mayor consumo de antifúngicos inadecuados debido al uso frecuente de candidinas como tratamiento empírico.

En este sentido, la terapia empírica inadecuada representó el 78,6% de los ahorros potenciales. Los errores más comunes fueron: falta de ajuste tras conocer los resultados microbiológicos (35%), selección de medicamentos no óptimos (31%), duración inadecuada del tratamiento (27%), no transición a la vía oral cuando era clínicamente posible (20%) y dosificación inadecuada (16%). En el 42% de los pacientes se solicitó una interconsulta a enfermedades infecciosas (54,8% en servicios de medicina interna, 28,6% en las UCIs, 14,3% en servicios quirúrgicos y 2,4% en oncología o hematología). La proporción de prescripciones inadecuadas fue mayor en los pacientes en los que no se solicitó una consulta a enfermedades infecciosas (74,1% vs. 33,3%,  $p < 0,001$ ).

La colonización por *Candida* fue la principal razón por lo que se prescribió inadecuadamente un antifúngico. En cuanto a la selección de antifúngicos

subóptimos, el error más común fue pautar una equinocandina a pacientes con infecciones por especies de *Candida* sensibles a azoles. Otros errores comunes fueron no suspender el tratamiento antifúngico cuando los factores de riesgo de infección fúngica invasora desaparecían o cuando se demostró que la causa de la sepsis era secundaria a otro tipo de infección.

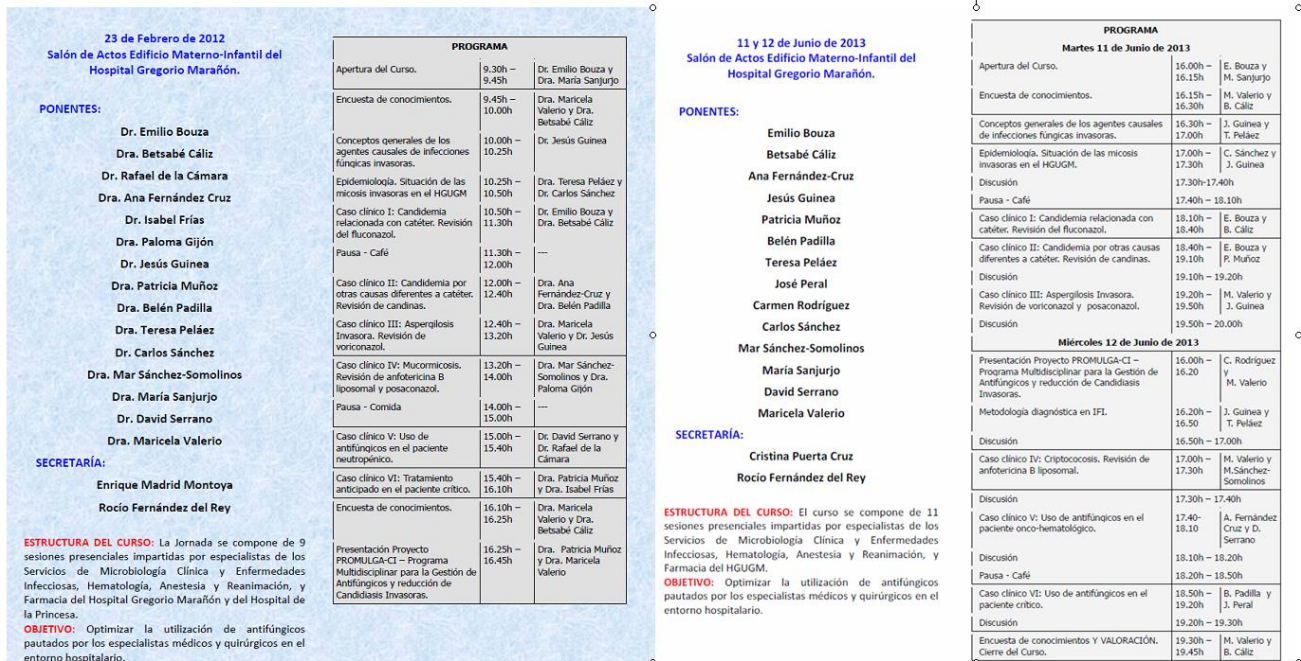
En cuanto a los gastos, se calculó que si el 100% de las DDDs hubieran sido óptimas, el coste de los tratamientos antifúngicos podía ser reducido en un 23% (98). Finalmente, es importante mencionar que estamos convencidos de que un score sencillo como lo que hemos utilizado, se puede usar también en otros centros con el fin de identificar oportunidades de mejora, y proporcionar una evaluación objetiva de el punto de partida preintervención así como el resultado de las intervenciones.

5) Otra parte muy importante del programa, antes de la implementación de la intervención, fue la aplicación de una encuesta para evaluar los conocimientos basales en el diagnóstico y en el tratamiento de la candidiasis y de la aspergilosis invasiva (124). Todos los médicos que trabajaban en los principales servicios prescriptores de antifúngicos fueron invitados a completar un cuestionario de opción múltiple basado en las guías actuales sobre el diagnóstico y el tratamiento de la candidiasis y la aspergilosis invasora. El cuestionario constaba de 20 preguntas con una puntuación máxima de 10 puntos. La encuesta fue de participación voluntaria y anónima. Finalmente, fue completada por el 60,8% (200/329) de los médicos que fueron invitados a participar. Sesenta por ciento de ellos trabajaban en servicios médicos, 19% en

pediatría, 15,5% en unidades de cuidados intensivos y 5,5 en los servicios quirúrgicos. La media ( $\pm$  desviación estándar) de las respuestas correctas fue de  $5,16 \pm 1,73$  puntos. En el caso de la candidiasis, sólo el 55% de los médicos fueron capaces de distinguir claramente entre la colonización e infección, y solamente el 17,5% de ellos, conocía la tasa local de resistencia al fluconazol. Sólo el 33% de los médicos conocía las indicaciones para la profilaxis antifúngica y sólo un 23% estaba al tanto de las indicaciones para pautar un tratamiento antifúngico de forma empírica. Sin embargo, la mayoría de los médicos sabían cuales eran los fármacos de primera elección para iniciar un tratamiento empírico (73,5%). Para la aspergilosis, la mayoría de los médicos (67%) diferenciaban correctamente entre colonización e infección, y el 34,5% conocía el valor diagnóstico del galactomanano. Las características radiológicas de la aspergilosis invasiva fueron bien reconocidas en un 64%, pero sólo el 31,5% eran conscientes de que la primera línea de tratamiento es voriconazol y solo el 36% sabía la duración recomendada de la terapia. La utilidad de los niveles antifúngicos era conocido por 67%. Este sencillo cuestionario, fácil y rápido de rellenar nos permitió identificar qué áreas de nuestra estrategia de “educación” se podían mejorar. Después de esos primeros pasos, hemos empezado intervenciones más activas (pasos 6-8) durante el segundo año del programa.

6) Desarrollamos diversas actividades educativas que incluían, un curso anual interactivo basado en casos clínicos y tutoriales sobre el uso de antifúngicos dirigido a los médicos especialistas de todo el hospital de los

diferentes servicios prescriptores. Al curso acudieron adjuntos y residentes por igual. Al final del curso se ofrecía un cuestionario de evaluación del curso para conocer la opinión de los asistentes y se realizaron encuestas pre y post-curso para evaluar el grado de aprovechamiento de los asistentes. Además, realizamos reuniones educativas en los principales servicios prescriptores para darles a conocer los resultados del programa. A su vez, de forma bimensual se realizaron sesiones conjuntas del grupo COMIC para discutir los aspectos generales y presentar la evolución del mismo. (Ver figura 5).



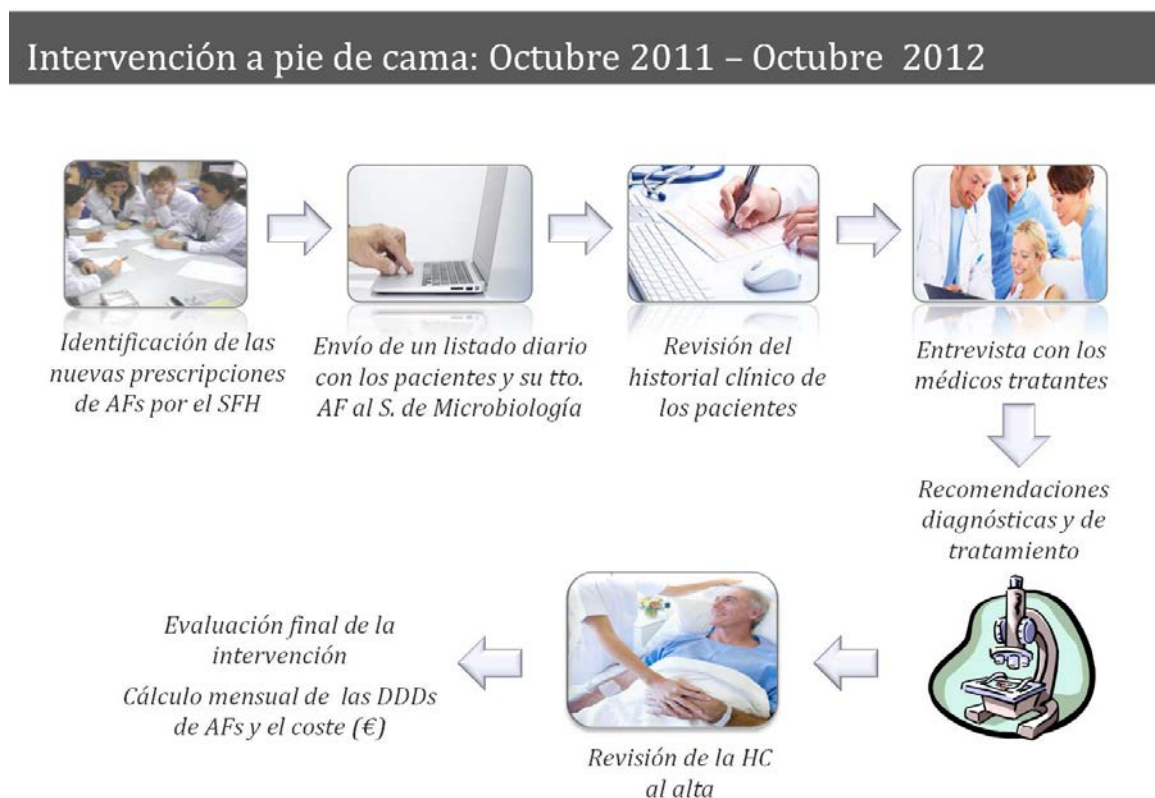
**Figura 5.** Programa de las dos primeras ediciones del curso sobre diagnóstico y manejo de la infección fúngica invasiva impartidos para médicos del HGUGM.

Fuente: Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, HGUGM.

7) En el laboratorio de microbiología, se implementaron nuevos procedimientos diagnósticos que agilizaran el tiempo de respuesta a los clínicos y ayudaran a mejorar el manejo de las infecciones fúngicas. Estos procedimientos fueron: determinación de niveles de azoles en sangre (para monitorización farmacológica de rangos terapéuticos), análisis molecular de las cepas causantes de fungemias (con el fin de determinar transmisión horizontal de las infecciones, estudiar cadenas de transmisión (29, 120) y vigilar estrechamente la aparición de cepas resistentes a los antifúngicos (119, 125) y diversas técnicas de diagnóstico serológico independientes de cultivo (*C. albicans* germ tube antibodies-CAGTA), Platelia Candida y beta-D glucano (40).

8) Intervención a pie de cama: nuestro programa incluía un aviso de alerta por parte del facultativo del servicio de farmacia a un especialista en enfermedades infecciosas. Esta alerta era emitida por cada paciente que iniciaba tratamiento con un fármaco del grupo de las candinas, anfotericina B, voriconazol o posaconazol. El especialista en enfermedades infecciosas, con esta alerta, visitaba al paciente y a sus médicos con los cuáles se comentaba el caso y se proporcionaba consejo sobre el diagnóstico y tratamiento adecuado. En los casos con aislamiento de cepas susceptibles a azoles, o cuando la disfunción orgánica estaba resuelta, y si se descartaba la probabilidad de interacciones con otros fármacos, se procedía a recomendar el cambio de una candina o anfotericina B a fluconazol. Además se recogían los datos sobre la respuesta por parte de los médicos al programa y a los consejos ofrecidos. Se realizaron cálculos sobre el impacto económico de esta intervención,

comparamos costos en euros y DDDs por 1.000 ingresos antes y durante el programa de control de antifúngicos. También fue documentado el consumo de antifúngicos por cada servicio del hospital. (Ver figura 6).



**Figura 6.** Diagrama de flujo de intervención a pie de cama. Fuente: Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, HGUGM.

El primer año de intervención a pie de cama, incluyó a 453 pacientes. Los principales servicios prescriptores fueron; hematología (35%), servicios médicos (23%) y unidades de cuidados intensivos (20%). Las principales indicaciones para iniciar una terapia antifúngica fueron: tratamiento dirigido (36%), profilaxis (32%), tratamiento empírico (20%) y tratamiento anticipado (12%). En la visita inicial en 40,4% de los casos se recomendó algún

procedimiento diagnóstico, y en un 32% fue necesario un cambio en el tratamiento instaurado. Las recomendaciones más frecuentes fueron las de reducir el espectro antifúngico (17,4%) o retirar el fármaco (7,1%). En un 28,9% de los pacientes se confirmó una infección fúngica. En total, en un 45% de los pacientes encontramos una terapia antifúngica inadecuada. Con respecto a este punto, los problemas comunmente encontrados fueron: duración incorrecta del tratamiento (28,5%), selección inadecuada del fármaco antifúngico (24,1%) y falta de ajuste una vez obtenidos los resultados microbiológicos (18,5%). Haciendo una comparación con los 12 meses previos a la instauración del programa, una vez establecido este, hubo una reducción del 17,5% en el número de DDDs consumidas (66,4 a 54,8 DDDs por 1.000 ingresos/día). El gasto en antifúngicos sufrió una reducción en \$915.808 (26,6%), principalmente debida a la disminución en el consumo de candinas y voriconazol.

En resumen nuestro programa incluyó la puesta en marcha de varias estrategias de forma escalonada como parte del programa de control de antifúngicos que se podrían resumir de la siguiente forma (Ver figura 7).



**Figura 7.** Programa de control de antifúngicos (Antifungal Stewardship) paso a paso. Fuente: Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, HGUGM.

**La implementación de metodología diagnóstica innovadora como parte del programa de control de antifúngicos.**

A pesar de que la revisión de dichos métodos no es el propósito de esta tesis, está claro que al menos debemos mencionarles. Estamos convencidos de que en el futuro el uso de nuevos métodos de diagnóstico microbiológico serán una parte esencial de los programas de AFS. Dichos métodos pueden orientarse a: a) la obtención de un diagnóstico más rápido, b) la detección de la

especie causal y su sensibilidad antifúngica, c) la determinación del origen de la fungemia, d) a la exclusión de la presencia de infección fúngica invasora.

Métodos tan simples como la inclusión de tiras de e-test en todos los hemocultivos en los que se aíslan levaduras con el fin de proporcionar información precoz sobre la sensibilidad antifúngica o una identificación más rápida de los aislados mediante MALDI-TOF MS (por sus siglas en inglés) o Hibridación in situ de fluorescencia usando sondas de ácidos péptido nucleicas (PNA-FISH por sus siglas en inglés) podría resultar de gran utilidad en estos programas. No obstante, el impacto real de dichas técnicas en lo que a uso de antifúngicos o mortalidad respecta, necesita ser investigado en mayor profundidad.

Como se ha mencionado anteriormente, el objetivo principal de un programa de AFS no es solamente la reducción de los gastos en antifúngicos en el servicio de farmacia hospitalaria, sino también la mejora del manejo del paciente que padece una enfermedad fúngica. Estos nuevos tests microbiológicos serán de mucha utilidad en esta tarea, ayudando por ejemplo, a que los médicos sean capaces de administrar pautas de terapia empírica más acertadas (20). A pesar del uso extendido de los tratamientos antifúngicos empíricos, lo cierto es que muchos estudios demuestran que a la mayoría de los pacientes con candidemia no se les administra el antifúngico hasta el diagnóstico microbiológico de certeza. Un estudio reciente de pacientes con candidemia demostró que el tiempo promedio de comienzo de la terapia antifúngica era de  $3,5 \pm 2,1$  días. Mediante una simulación de Monte-Carlo, se

ha calculado que la PCR para *Candida* reduciría el tiempo promedio de inicio de terapia antifúngica a  $0,6 \pm 0,2$  días, mientras que con PNA-FISH y MALDI-TOF MS se iniciaría al día  $2,6 \pm 1,3$  y  $2,5 \pm 1,4$  tras la extracción de los hemocultivos respectivamente. Considerando que la anticipación de sólo un día del inicio del tratamiento supone una reducción del coste de \$13.000 por episodio de candidemia, el impacto de dichas intervenciones sería seguramente coste-efectivo.

Por tanto, existe una evidencia cada vez mayor de que los programas de control de antifúngicos pueden optimizar el uso de los mismos, mejorar la utilización de los recursos diagnósticos y disminuir costes.

Estos programas cuando son llevados a cabo por médicos expertos en el tema han demostrado ser eficaces y coste-efectivos.

Los nuevos métodos moleculares de diagnóstico independientes de cultivo tienen el potencial de mejorar el diagnóstico y facilitar un enfoque de uso de antifúngicos basado en evidencias diagnósticas más que en un modelo puramente empírico.

Hasta el momento, la experiencia de los diversos autores que han implementado programas de control del uso de antifúngicos, concuerdan en la importancia de trabajar con equipos multidisciplinares que incluyan especialistas en enfermedades infecciosas, microbiología clínica, farmacéuticos y otros médicos de los principales servicios prescriptores.

---

## CONCLUSIONES FINALES

### Conclusiones

- Un cuestionario fácil y básico puede revelar las deficiencias en el conocimiento de los médicos prescriptores y dar claves para iniciar una intervención dirigida a solucionarlas. Es recomendable que se aplique como primer paso para la implementación de un programa de control de antifúngicos.
- Los médicos prescriptores de antifúngicos, que suelen ser expertos en otras áreas del conocimiento médico, no están familiarizados con las guías de tratamiento antifúngico ni las siguen, confunden la colonización con la infección, desconocen la epidemiología local y las indicaciones de tratamiento empírico, los fármacos de primera elección para cada indicación y algunos de los aspectos diagnósticos actuales para el adecuado manejo de la infección fúngica invasiva. Todo ello, favorece el abuso en el consumo de antifúngicos de amplio espectro.
- Un score de 0 a 10 puntos, permite evaluar los 6 aspectos más importantes (indicación, selección, dosificación, ajuste microbiológico, terapia secuencial y duración de tratamiento) del tratamiento antifúngico y puede ser aplicado para auditar el uso de antifúngicos como parte de un programa de optimización y control de los mismos.

- Una auditoría basal, previa a la implementación de un programa de control de antifúngicos, reveló que más de la mitad de las prescripciones de antifúngicos de un hospital terciario no eran óptimas.
- El tratamiento empírico es el que más se asocia al uso inapropiado de antifúngicos, y es el que representa el mayor gasto innecesario. La mayoría de estos tratamientos se inician en las UCIs, siendo lo más habitual las equinocandinas, y se usan por periodos de tiempo prolongados dado que es difícil suspenderlos. Por tanto, este tipo de unidades es un blanco importante de la intervención en política de antifúngicos.
- En los servicios de hematología se prescriben el 75,6% de todos los antifúngicos, en su mayoría como profilaxis, por tanto, es importante dirigir esfuerzos para acordar con dichos servicios la implementación de una normativa que restrinja el uso de la profilaxis, consensuando las guías internacionales y tomando en cuenta la epidemiología local. En lo posible se intentará evitar la profilaxis prolongada evaluando la necesidad de la misma día a día.
- La intervención a pie de cama demostró que en 40% de los pacientes a quienes se inicia un antifúngico, precisaban de un consejo diagnóstico y que en 30% de ellos el tratamiento debía ser modificado. Los principales problemas detectados fueron las inadecuaciones en la selección del

tratamiento, la falta de ajuste microbiológico y la excesiva duración de los tratamientos.

- Tras la implementación del programa, la prescripción de antifúngicos disminuyó significativamente, se favoreció el uso de fármacos orales y de espectro restringido y se obtuvo un ahorro en el gasto total de antifúngicos, un 32% (-US\$208,048) durante el primer año y un 33% (-US\$384,346) durante el segundo año de la intervención.
- El programa no tuvo un efecto deletéreo en la calidad de la atención de los pacientes. Por el contrario, ayudo a reducir la incidencia de candidemia, la mortalidad relacionada a la misma, y el porcentaje de cepas resistentes a fluconazol.
- Un programa de optimización y control de antifúngicos debe está integrado por especialistas de varias disciplinas (farmacia, microbiología clínica, enfermedades infecciosas, transplantólogos, hematólogos, oncólogos, intensivistas). Es aconsejable que incluya intervenciones a pie de cama y que las recomendaciones a los médicos no sean restrictivas ni de cumplimiento obligatorio para que sean bien aceptadas. Este tipo de programas, son una herramienta eficaz y coste-efectiva para la optimización y control del tratamiento antifúngico en un hospital terciario.

---

## GLOSARIO

---

**AF:** antifungal

**AFS:** antifungal stewardship

**AI:** Aspergilosis invasiva

**BAS:** broncoaspirado

**CDC:** Centers for Disease Control

**CI:** Candididasis invasiva

**CLSI:** Clinical and Laboratory Standards Institute

**CMI:** Concentración mínima inhibitoria

**DDDs:** dosis diarias definidas

**DDPs:** dosis diarias prescritas

**DM:** Diabetes Mellitus

**DS:** desviación estándar

**E:** especificidad

**EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**HR:** “hazard ratio” o razón de riesgos

**IBP:** inhibidores de la bomba de protones

**IC:** intervalo de confianza

**ICAAC:** Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

**IFI:** Infección fúngica invasiva

**OR:** "Odds Ratio" o razón de probabilidades

**RR:** riesgo relativo

**S:** sensibilidad

**UCI:** unidad de cuidados intensivos

**UCP:** unidad cardíaca postquirúrgica

**Ufc/ml:** unidades formadoras de colonias por mililitro

**VM:** ventilación mecánica

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1695-703.
2. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20(4):O245-54.
3. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Nov;32 Suppl 2:S87-91.
4. Rodriguez-Creixems M, Alcalá L, Munoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):234-49.
5. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17.

- 
6. 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 Mar 1;48(5):503-35.
  7. Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Pelaez T, Peman J, Zapico S, Alvarez M, et al. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013 Jul;57(7):3380-7.
  8. Smith PB, Morgan J, Benjamin JD, Fridkin SK, Sanza LT, Harrison LH, et al. Excess costs of hospital care associated with neonatal candidemia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007 Mar;26(3):197-200.
  9. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Apr;23(4):323-30.
  10. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005 Sep;49(9):3640-5.
  11. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 1;43(1):25-31.

- 
12. Peman J, Canton E, Orero A, Viudes A, Frasquet J, Gobernado M. [Epidemiology of candidemia in Spain - Multicenter study]. *Rev Iberoam Micol.* 2002 Mar;19(1):30-5.
  13. Zaragoza R, Peman J. Invasive fungal infections in critically ill patients: different therapeutic options and a uniform strategy. *Rev Iberoam Micol.* 2006 Jun;23(2):59-63.
  14. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Apr;23(4):317-22.
  15. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(9):1284-92.
  16. 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 Apr;26(4):271-6.
  17. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Critical care medicine.* 2006 Mar;34(3):730-7.
  18. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach

- 
- to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol.* 2005 May;43(3):235-43.
19. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2001 Apr 15;32(8):1191-200.
20. Aitken SL, Beyda ND, Shah DN, Palmer HR, Lasco TM, Koo H, et al. Clinical practice patterns in hospitalized patients at risk for invasive candidiasis: role of antifungal stewardship programs in an era of rapid diagnostics. *Ann Pharmacother.* 2014 Jun;48(6):683-90.
21. Martin-Rabadan P, Gijon P, Alonso Fernandez R, Ballesteros M, Anguita J, Bouza E. False-positive *Aspergillus* antigenemia due to blood product conditioning fluids. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug;55(4):e22-7.
22. Munoz P, Rojas L, Cervera C, Garrido G, Farinas MC, Valerio M, et al. Poor compliance with antifungal drug use guidelines by transplant physicians: a framework for educational guidelines and an international consensus on patient safety. *Clin Transplant.* 2012 Jan-Feb;26(1):87-96.
23. Cercenado E, Cercenado S, Marin M, Rico MV, Vicente T, Bouza E. Evaluation of direct E-test on lower respiratory tract samples: a rapid and accurate procedure for antimicrobial susceptibility testing. *Diagnostic microbiology and infectious disease.* 2007 Jun;58(2):211-6.
24. Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, de Diego R, Sanchez-Carrillo C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 1;44(3):382-7.

- 
25. Guinea J, Recio S, Escribano P, Torres-Narbona M, Pelaez T, Sanchez-Carrillo C, et al. Rapid antifungal susceptibility determination for yeast isolates by use of Etest performed directly on blood samples from patients with fungemia. *Journal of clinical microbiology*. 2010 Jun;48(6):2205-12.
26. Tumbarello M, Fiori B, Trecarichi EM, Posteraro P, Losito AR, De Luca A, et al. Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. *PLoS One*. 2012;7(3):e33705.
27. McMullan R, Metwally L, Troughton JA, Coyle PV, Hedderwick S, McAuley DF, et al. The impact of a PCR assay for candidemia on antifungal drug prescribing in critical care: an interrupted time series pilot study. *The Journal of infection*. 2010 Jul;61(1):81-5.
28. Bloos F, Bayer O, Sachse S, Straube E, Reinhart K, Kortgen A. Attributable costs of patients with candidemia and potential implications of polymerase chain reaction-based pathogen detection on antifungal therapy in patients with sepsis. *J Crit Care*. 2013 Feb;28(1):2-8.
29. Guinea J, Zaragoza O, Escribano P, Martin-Mazuelos E, Peman J, Sanchez-Reus F, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(3):1529-37.
30. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1-->3)-beta-D-glucan assay, Candida score, and colonization index. *Crit Care*. 2011;15(5):R249.

- 
31. Ahmad S, Khan Z. Invasive candidiasis: a review of nonculture-based laboratory diagnostic methods. *Indian J Med Microbiol.* 2012 Jul-Sep;30(3):264-9.
  32. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC infectious diseases.* 2007;7:103.
  33. Albert O, Toubas D, Strady C, Cousson J, Delmas C, Vernet V, et al. Reactivity of (1-->3)-beta-d-glucan assay in bacterial bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Nov;30(11):1453-60.
  34. Ishizuka Y, Tsukada H, Gejyo F. Interference of (1 --> 3)-beta-D-glucan administration in the measurement of plasma (1 --> 3)-beta-D-glucan. *Intern Med.* 2004 Feb;43(2):97-101.
  35. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Maruyama Y, Hishida A. Elevation of blood (1-->3)-beta-D-glucan concentrations in hemodialysis patients. *Nephron.* 2001 Sep;89(1):15-9.
  36. Mennink-Kersten MA, Warris A, Verweij PE. 1,3-beta-D-glucan in patients receiving intravenous amoxicillin-clavulanic acid. *The New England journal of medicine.* 2006 Jun 29;354(26):2834-5.
  37. Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for presence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003 Sep;10(5):882-5.
  38. Presterl E, Parschalk B, Bauer E, Lassnigg A, Hajdu S, Graninger W. Invasive fungal infections and (1,3)-beta-D-glucan serum concentrations in long-term intensive care patients. *Int J Infect Dis.* 2009 Nov;13(6):707-12.

- 
39. Del Bono V, Delfino E, Furfaro E, Mikulska M, Nicco E, Bruzzi P, et al. Clinical performance of the (1,3)-beta-D-glucan assay in early diagnosis of nosocomial *Candida* bloodstream infections. *Clin Vaccine Immunol*. 2011 Dec;18(12):2113-7.
40. Martinez-Jimenez MC, Munoz P, Guinea J, Valerio M, Alonso R, Escribano P, et al. Potential role of *Candida albicans* germ tube antibody in the diagnosis of deep-seated candidemia. *Med Mycol*. 2014 Apr;52(3):270-5.
41. Martinez-Jimenez MC, Munoz P, Valerio M, Alonso R, Martos C, Guinea J, et al. *Candida* biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015 Apr 21.
42. Fortun J, Meije Y, Buitrago MJ, Gago S, Bernal-Martinez L, Peman J, et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014 Nov;69(11):3134-41.
43. Johannsson B, Beekmann SE, Srinivasan A, Hersh AL, Laxminarayan R, Polgreen PM. Improving antimicrobial stewardship: the evolution of programmatic strategies and barriers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Apr;32(4):367-74.
44. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):159-77.
45. Rodriguez-Bano J, Oliver A, Pano-Pardo JR, Pascual A. Antimicrobial stewardship programs: a public health priority in Spain. *The SEIMC-REIPI*

- 
- initiative. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013 Sep;31 Suppl 4:1-2.
46. Rodríguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2012 Jan;30(1):22 e1- e3.
47. Apisarnthanarak A, Yatraserit A, Mundy LM. Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Jul;31(7):722-7.
48. Sutepvarnon A, Apisarnthanarak A, Camins B, Mondy K, Fraser VJ. Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Apr;29(4):370-3.
49. Gutierrez F, Wall PG, Cohen J. An audit of the use of antifungal agents. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1996 Jan;37(1):175-85.
50. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl JP, Francais A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection\*. *Critical care medicine*. 2012 Mar;40(3):813-22.
51. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(3):327-60.
52. 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 May 15;44(10):1289-97.

53. Munoz P, Guinea J, Narbona MT, Bouza E. Treatment of invasive fungal infections in immunocompromised and transplant patients: AmBiLoad trial and other new data. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Nov;32 Suppl 2:S125-31.

54. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Critical care medicine*. 1999 Jun;27(6):1066-72.

55. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med*. 2002 Dec;28(12):1708-17.

56. Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, Al Omar NF. Fluconazole improves survival in septic shock: a randomized double-blind prospective study. *Critical care medicine*. 2003 Jul;31(7):1938-46.

57. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2001 Apr;233(4):542-8.

58. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Critical care medicine*. 2005 Sep;33(9):1928-35; quiz 36.

- 
59. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Apr;57(4):628-38.
60. Playford EG, Eggimann P, Calandra T. Antifungals in the ICU. *Current opinion in infectious diseases.* 2008 Dec;21(6):610-9.
61. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, Thursky KA, Nguyen Q, Ellis DH, et al. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2010 May;65(5):1042-51.
62. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Aznar-Martin J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2010 Aug;54(8):3149-54.
63. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 1;49(1):1-45.
64. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 May;27(5):359-66.
65. Guinea J, Pelaez T, Rodriguez-Creixems M, Torres-Narbona M, Munoz P, Alcalá L, et al. Empirical treatment of candidemia in intensive care units:

- 
- fluconazole or broad-spectrum antifungal agents? *Med Mycol.* 2009;47(5):515-20.
66. Munoz P, Fernandez-Turegano CP, Alcalá L, Rodríguez-Creixems M, Peláez T, Bouza E. Frequency and clinical significance of bloodstream infections caused by *C albicans* strains with reduced susceptibility to fluconazole. *Diagnostic microbiology and infectious disease.* 2002 Oct;44(2):163-7.
67. Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, Snyderman DR, Nguyen MH. Fluconazole MIC and the fluconazole dose/MIC ratio correlate with therapeutic response among patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Aug;49(8):3171-7.
68. Pai MP, Turpin RS, Garey KW. Association of fluconazole area under the concentration-time curve/MIC and dose/MIC ratios with mortality in nonneutropenic patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jan;51(1):35-9.
69. Baddley JW, Patel M, Bhavnani SM, Moser SA, Andes DR. Association of fluconazole pharmacodynamics with mortality in patients with candidemia. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2008 Sep;52(9):3022-8.
70. Rodríguez-Tudela JL, Almirante B, Rodríguez-Pardo D, Laguna F, Donnelly JP, Mouton JW, et al. Correlation of the MIC and dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Oct;51(10):3599-604.
71. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clinical microbiology reviews.* 2006 Apr;19(2):435-47.

- 
72. Bouza E, Guinea J, Pelaez T, Perez-Molina J, Alcalá L, Muñoz P. Workload due to *Aspergillus fumigatus* and significance of the organism in the microbiology laboratory of a general hospital. *J Clin Microbiol*. 2005 May;43(5):2075-9.
73. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England journal of medicine*. 2002 Aug 8;347(6):408-15.
74. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Therapeutic drug monitoring*. 2008 Apr;30(2):167-72.
75. Hennen CR. Pharmacoeconomic evaluations of antifungal therapies. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jul;25(7):1751-8.
76. Lopez-Medrano F, San Juan R, Lizasoain M, Catalan M, Ferrari JM, Chaves F, et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012 May 2.
77. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin JC, Phai Pang KA, Fornecker LM, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012 Oct;67(10):2506-13.
78. Ananda-Rajah MR, Slavin MA, Thursky KT. The case for antifungal stewardship. *Current opinion in infectious diseases*. 2012 Feb;25(1):107-15.

- 
79. Mondain V, Lieutier F, Hasseine L, Gari-Toussaint M, Poiree M, Lions C, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection*. 2013 Jun;41(3):621-8.
80. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Third edition ed: Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. ; 2008.
81. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; fourth informational supplement M27-S4.: Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. ; 2012.
82. Methodology WCCfDS. International language for drug utilization research. 2012; Available from: <http://www.whocc.no/>.
83. Almyroudis NG, Segal BH. Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients. *Current opinion in infectious diseases*. 2009 Aug;22(4):385-93.
84. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis or preemptive therapy of invasive candidiasis in the intensive care unit? *Critical care medicine*. 2004 Dec;32(12):2552-3.
85. Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Current opinion in critical care*. 2010 Oct;16(5):470-4.
86. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and

---

hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone marrow transplantation*. 2011 May;46(5):709-18.

87. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. *Clin Infect Dis*. 1999 Oct;29(4):745-58.

88. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis*. 2001 Jun 1;32(11):1602-7.

89. Pavese P, Ouachi Z, Vittoz JP, Lebeau B, Foroni L, Allenet B, et al. [Adequacy of new systemic antifungal agents prescriptions in a teaching hospital]. *Medecine et maladies infectieuses*. 2007 Dec;37 Suppl 3:S223-8.

90. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, Labelle A, Micek ST, Kothari S, et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases*. 2010;10:150.

91. Arnold HM, Micek ST, Shorr AF, Zilberberg MD, Labelle AJ, Kothari S, et al. Hospital resource utilization and costs of inappropriate treatment of candidemia. *Pharmacotherapy*. 2010 Apr;30(4):361-8.

92. Patel M, Kunz DF, Trivedi VM, Jones MG, Moser SA, Baddley JW. Initial management of candidemia at an academic medical center: evaluation of the IDSA guidelines. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2005 May;52(1):29-34.

- 
93. Antworth A, Collins CD, Kunapuli A, Klein K, Carver P, Gandhi T, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia. *Pharmacotherapy*. 2013 Feb;33(2):137-43.
94. Raymond S, Henon T, Grenouillet F, Legrand F, Woronoff-Lemsi MC, Hoen B, et al. [Clinical audit on the use of expensive systemic antifungals in the Besancon University Hospital]. *Medecine et maladies infectieuses*. 2009 Feb;39(2):125-32.
95. Charani E, Castro-Sanchez E, Sevdalis N, Kyratsis Y, Drumright L, Shah N, et al. Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the role of "prescribing etiquette". *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(2):188-96.
96. Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs*. 2011 Apr 16;71(6):745-55.
97. Valerio M, Munoz P, Rodriguez-Gonzalez C, Sanjurjo M, Guinea J, Bouza E. Training should be the first step toward an antifungal stewardship program. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2014 Jul 24.
98. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Munoz P, Caliz B, Sanjurjo M, Bouza E. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014 Jul;69(7):1993-9.

- 
99. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Jun;19(6):E281-4.
100. Swoboda S, Lichtenstern C, Ober MC, Taylor LA, Storzinger D, Michel A, et al. Implementation of practice guidelines for antifungal therapy in a surgical intensive care unit and its impact on use and costs. *Chemotherapy.* 2009;55(6):418-24.
101. Guarascio AJ, Slain D, McKnight R, Petros K, Parker J, Wilson A, et al. A matched-control evaluation of an antifungal bundle in the intensive care unit at a university teaching hospital. *Int J Clin Pharm.* 2013 Feb;35(1):145-8.
102. Aguilar-Guisado M, Martin-Pena A, Espigado I, Ruiz Perez de Pipaon M, Falantes J, de la Cruz F, et al. Universal antifungal therapy is not needed in persistent febrile neutropenia: a tailored diagnostic and therapeutic approach. *Haematologica.* 2012 Mar;97(3):464-71.
103. Barnes RA. Directed therapy for fungal infections: focus on aspergillosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2013 Nov;68(11):2431-4.
104. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2004 May;53(5):853-9.
105. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Apr;33(4):338-45.

- 
106. Hartmann DP, Gottman JM, Jones RR, Gardner W, Kazdin AE, Vaught RS. Interrupted time-series analysis and its application to behavioral data. *J Appl Behav Anal.* 1980 Winter;13(4):543-59.
107. Jones RR, Vaught RS, Weinrott M. Time-series analysis in operant research. *J Appl Behav Anal.* 1977 Spring;10(1):151-66.
108. Boucher HW. Challenges in anti-infective development in the era of bad bugs, no drugs: a regulatory perspective using the example of bloodstream infection as an indication. *Clin Infect Dis.* 2010 Jan 1;50 Suppl 1:S4-9.
109. Cooke J, Alexander K, Charani E, Hand K, Hills T, Howard P, et al. Antimicrobial stewardship: an evidence-based, antimicrobial self-assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2010 Dec;65(12):2669-73.
110. des Champs-Bro B, Leroy-Cotteau A, Mazingue F, Pasquier F, Francois N, Corm S, et al. Invasive fungal infections: epidemiology and analysis of antifungal prescriptions in onco-haematology. *J Clin Pharm Ther.* 2011 Apr;36(2):152-60.
111. Singh N, Wagener MM, Cacciarelli TV, Levitsky J. Antifungal management practices in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008 Feb;8(2):426-31.
112. Gonzalez de Molina FJ, Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P. Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit Care.* 2012;16(3):R105.
113. Shah DN, Yau R, Weston J, Lasco TM, Salazar M, Palmer HR, et al. Evaluation of antifungal therapy in patients with candidaemia based on

- 
- susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011 Sep;66(9):2146-51.
114. Baddley JW, Patel M, Jones M, Cloud G, Smith AC, Moser SA. Utility of real-time antifungal susceptibility testing for fluconazole in the treatment of candidemia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2004 Oct;50(2):119-24.
115. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC infectious diseases*. 2014;14:97.
116. Dodds Ashley E, Drew R, Johnson M, Danna R, Dabrowski D, Walker V, et al. Cost of invasive fungal infections in the era of new diagnostics and expanded treatment options. *Pharmacotherapy*. 2012 Oct;32(10):890-901.
117. Valerio M, Munoz P, Rodriguez CG, Caliz B, Padilla B, Fernandez-Cruz A, et al. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. *Clin Microbiol Infect*. 2015 May;21(5):492 e1-9.
118. Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Jun 15;70(12):1065-9.
119. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Sanchez C, Munoz P, Bouza E, Guinea J. Antifungal resistance to fluconazole and echinocandins is not emerging

---

in yeast isolates causing fungemia in a Spanish tertiary care center. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014 Aug;58(8):4565-72.

120. Escribano P, Rodriguez-Creixems M, Sanchez-Carrillo C, Munoz P, Bouza E, Guinea J. Endemic genotypes of *Candida albicans* causing fungemia are frequent in the hospital. *Journal of clinical microbiology*. 2013 Jul;51(7):2118-23.

121. Barnes RA, Stocking K, Bowden S, Poynton MH, White PL. Prevention and diagnosis of invasive fungal disease in high-risk patients within an integrative care pathway. *The Journal of infection*. 2013 Sep;67(3):206-14.

122. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):427-31.

123. Martin-Pena A, Gil-Navarro MV, Aguilar-Guisado M, Espigado I, de Pipaon MR, Falantes J, et al. Cost-effectiveness analysis comparing two approaches for empirical antifungal therapy in hematological patients with persistent febrile neutropenia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013 Oct;57(10):4664-72.

124. Valerio M, Rodríguez-González C, Muñoz P, Sanjurjo M, Guinea J, Bouza E, et al. Training should be the first step towards an antifungal stewardship program. *Enferm Inf Microb Clin*. 2014.

125. Escribano P, Pelaez T, Munoz P, Bouza E, Guinea J. Is azole resistance in *Aspergillus fumigatus* a problem in Spain? *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013 Jun;57(6):2815-20.

## ANEXOS

### ANEXO 1 ENCUESTA DE CONOCIMIENTOS SOBRE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASORAS (1ª PUBLICACIÓN)

#### COMITÉ DE INFECCIONES Y POLÍTICA DE ANTIMICROBIANOS GRUPO DE COLABORACION EN MICOSIS (COMIC) ENCUESTA SOBRE INFECCIONES FÚNGICAS EN EL HGUGM

Esta es una encuesta anónima que tiene como objetivo identificar el nivel del conocimiento sobre infección fúngica invasiva del hospital y cuál es la práctica clínica de diagnóstico y tratamiento antifúngico.

Va dirigido a los adjuntos y residentes de los servicios que más prescriben antifúngicos.

#### Datos anónimos de la persona que rellena la encuesta

<b>Edad</b>	<b>Sexo 1. Hombre 2. Mujer</b>		
<b>Médico</b>	<b>1. Médico de plantilla (cualquier nivel)</b>	<b>Años de postgraduado</b>	
	<b>2. Residente</b>		
	<b>3. Rotante</b>		
<b>Servicio</b>	<b>1. Unidades de críticos</b>	<b>2. Servicios médicos</b>	<b>3. Servicios</b>
quirúrgicos	<b>4. Pediatría</b>	Otros.....	

1. Ante el aislamiento de *Candida* en un urocultivo elija la respuesta que mejor se ajusta a su conducta:

- Inicio antifúngicos sistemáticamente en todos los caso.
- Inicio antifúngicos si el recuento de colonias es  $>10^4$  ufc/ml.
- Inicio antifúngicos si el recuento de colonias es  $>10^5$  ufc/ml.
- Inicio antifúngicos si el paciente tiene sonda urinaria.
- Inicio antifúngicos sólo en algunas ocasiones.

2. En un paciente intubado con sospecha de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) se ha tomado un aspirado traqueal que demuestra el crecimiento de *Candida* sp. En cuál de las siguientes afirmaciones se refleja mejor su interpretación.

- Se trata de una colonización y no requiere tratamiento antifúngico.
- Precisa tratamiento con fluconazol ya que se trata de una NAVVM *Candida*.
- Precisa tratamiento con una candina ya que se trata de una NAVVM por *Candida*.
- Precisa antifúngicos sólo si el paciente tiene un *Candida* score elevado.
- Precisa antifúngicos si el recuento de *Candida* es  $>10^5$  ufc/ml.

- 
- 3.Cuál de las siguientes situaciones es a su juicio una indicación de profilaxis frente a *Candida*.
- Paciente de UVI colonizado por *Candida*.
  - Paciente de UVI no colonizado por *Candida* pero con sonda vesical, catéter venoso central y cirugía reciente.
  - Trasplantados hepáticos.
  - Pacientes con LMA que han recibido quimioterapia de inducción.
  - Todas las anteriores.
4. En su opinión, el fármaco de elección para la profilaxis anti-*Candida* es:
- Fluconazol en la mayoría de los casos.
  - Candinas.
  - Anfotericina B liposomal.
  - Voriconazol.
  - Ninguno de las anteriores.
5. En un enfermo con sepsis probablemente originada en un catéter femoral, usted administraría:
- Tratamiento frente a bacterias Gram positivas.
  - Tratamiento frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas.
  - Tratamiento frente a bacterias Gram positivas, Gram negativas y levaduras.
  - Tratamiento frente a bacterias Gram negativas.
  - Nada de lo anterior. Retiraría el catéter y esperarías a ver los resultados de los cultivos.
6. Microbiología le informa que se ven levaduras en el gram del hemocultivo.
- Usted inicia tratamiento antifúngico inmediatamente.
  - Espera a ver en cuantas botellas crece.
  - Espera a ver que es lo que crece.
  - Retira los catéteres y saca nuevos hemocultivos.
  - Solicita una serología a *Cryptococo*.
7. En un paciente con candidemia, que antifúngico sería su primera elección antes de conocer la especie de *Candida*.
- Esperaría a la identificación del microorganismo.
  - Voriconazol.
  - Fluconazol o una candina.
  - Anfotericina B.
  - Posaconazol.
8. Elija la respuesta verdadera entre las siguientes afirmaciones.
- Candida glabrata* puede adquirir resistencia a fluconazol.
  - Candida krusei* es siempre resistente a fluconazol.
  - Candida parapsilosis* se asocia a infección del catéter.
  - Candida albicans* suele ser sensible a fluconazol.
  - Todas las anteriores son ciertas.
9. ¿Cuál considera usted que es el porcentaje de resistencia a fluconazol en las cepas de *Candida* aisladas en hemocultivos en nuestro hospital?
- Menos del 5%
  - Entre 5 y 10%
  - Entre 10 y 20%
  - Entre el 20 y 30%
  - Más del 30%

- 
10. En el tratamiento de la candidemia por una *Candida* sensible a fluconazol, usted pauta habitualmente:
- a) Caspofungina 70mg el primer día y posteriormente 50 mg diarios.
  - b) Fluconazol 200 mg diarios son suficientes.
  - c) Fluconazol a dosis de 400 a 800 mg al día dependiendo de la especie.
  - d) Son necesarias dosis de fluconazol superiores a 800 mg diarios.
  - e) Nada de lo anterior es cierto.
11. En el seguimiento de pacientes con candidemia, es conveniente
- a) Obtener hemocultivos de control a los 3-7 días.
  - b) Excluir endocarditis infecciosa haciendo ecocardiografía transesofágica sistemáticamente.
  - c) Considerar tratamiento secuencial pasando al paciente a un azol vía oral.
  - d) Hacer un examen de fondo de ojo.
  - e) Todo lo anterior es cierto.
12. En cuál de las siguientes situaciones considera Anfotericina B el fármaco de elección:
- a) En el tratamiento empírico de la candidemia.
  - b) En la aspergilosis invasora probada.
  - c) En las micosis por hongos filamentosos no especificados.
  - d) En pacientes con intolerancia a fluconazol.
  - e) En infecciones por *Candida* resistente a fluconazol.
13. En lo referente al tratamiento con azoles y candinas cuál de las siguientes situaciones considera verdadera:
- a) Las candinas pueden usarse como tratamiento empírico y antes de conocer la sensibilidad a antifúngicos de una levadura.
  - b) El voriconazol se usa cuando se cultiva una *Candida* resistente a fluconazol y es preferible a una candina.
  - c) El voriconazol es un fármaco que prácticamente no interacciona con otros fármacos por lo que es preferible a una candina.
  - d) Las candinas son superiores a fluconazol en el tratamiento de la candidemia por especies sensibles a fluconazol.
  - e) El posaconazol es el tratamiento de elección cuando se cultiva *Candida* resistente a fluconazol.
14. Ante el aislamiento de *Aspergillus* spp. en una muestra de secreciones respiratorias, usted considera que
- a) Siempre ha de iniciarse tratamiento antifúngico.
  - b) Siempre debe tratarse a pacientes inmunosuprimidos.
  - c) Sólo debe administrarse tratamiento si hay lesiones típicas en el TC de tórax.
  - d) Sólo debe tratarse cuando se confirma la invasión por biopsia.
  - e) Debe tratarse en pacientes con criterios de aspergilosis invasiva probada o probable.
15. Sobre la prueba de galactomanano son ciertas todas las afirmaciones, salvo una
- a) Tiene una alta sensibilidad en pacientes neutropénicos con aspergilosis invasiva (punto de corte >0.5).
  - b) La prueba es poco sensible en pacientes trasplantados de órgano sólido.
  - c) Algunos antibióticos pueden dar falsos valores positivos.
  - d) Sirve para monitorizar la respuesta al tratamiento antifúngico.
  - e) Sólo se puede realizar en suero.

- 
16. Se consideran criterios radiológicos sugerentes de aspergilosis invasiva
- a) Presencia en TC torácico de nódulos con o sin signo del halo.
  - b) Presencia en TC torácico de lesiones cavitadas.
  - c) Presencia en TC torácico del signo de la cresta aérea.
  - d) Sinusitis.
  - e) Todas las anteriores son correctas.
17. En un paciente con aspergilosis pulmonar invasora ¿qué tratamiento antifúngico escogería antes de tener los datos de sensibilidad antifúngica?
- a) Voriconazol.
  - b) Voriconazol + caspofungina.
  - c) Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día.
  - d) Anfotericina B + voriconazol.
  - e) Anfotericina B liposomal 10mg/kg/día.
18. ¿Cuál es su opinión sobre la determinación de niveles de antifúngicos?
- a) No se recomienda su determinación sistemática en las guías más recientes.
  - b) Pueden ser de utilidad para detectar pacientes subdosificados con azoles.
  - c) No hay indicación de determinar niveles séricos de anfotericina B liposomal.
  - d) Pueden ayudar al despistaje de toxicidad de azoles.
  - e) Todo lo anterior es cierto.
19. En su opinión, cuáles son las indicaciones del tratamiento antifúngico combinado en aspergilosis invasiva:
- a) En aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente con EPOC.
  - b) En aspergilosis pulmonar invasiva en el neutropénico o el trasplantado.
  - c) No esta avalada por evidencias suficientes.
  - d) En casos producidos por especies *Aspergillus no fumigatus*.
  - e) Sólo lo utilizo como tratamiento de rescate, cuando el paciente ha fallado a un esquema antifúngico
20. En su opinión, el tratamiento de la aspergilosis invasiva en un paciente no trasplantado debería durar:
- a) 2 semanas.
  - b) 4-6 semanas.
  - c) Un mínimo de 6-12 semanas.
  - d) De tres a seis meses.
  - e) Más de 6 meses.

**ANEXO 2**  
**PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO DE EVALUACIÓN**  
**DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EN UN HOSPITAL TERCIARIO (2ª**  
**PUBLICACIÓN)**

**ESTUDIO DE PREVALENCIA DE USO DE ANTIFÚNGICOS EN EL HGUGM**

1	Nº caso (Lo asigna la Dra. Valerio)	2	Investigador	1 Patricia Muñoz 2 Maricela Valerio 3 Ana Fdz-Cruz 4 Belén Padilla	5 Maddalena Giannella 6 Alia Eworo 7 Paloma Gijón 8 Mar Schez
---	---	---	--------------	--	--

**DATOS DE FILIACIÓN**

3 Fecha de realización del estudio

/ /

4	Nº Hª:	
5	Apellidos:	
6	Nombre:	
7	Servicio	
8	Cama	
9	Categoría del servicio	1 Médico 2 Quirúrgico 3 Cuidados intensivos 4 Pediatria
10	Fecha ingreso hospital	/ /
11	Edad	
12	Sexo	1 Varón 2 Mujer

**DATOS ENFERMEDAD DE BASE**

13	McCABE y JACKSON 1 Rápidamente fatal 2 Últimamente fatal 3 No fatal 4 No sabe	
14	COMORBILIDAD DE CHARLSON 1 Infarto de miocardio. Insuficiencia cardíaca. Enf. vascular periférica. Enf. cerebrovascular Demencia. Enf. pulmonar crónica Enf. del tejido conectivo. Enfermedad ulcerosa Hepatopatía crónica de poca gravedad. Diabetes	

	2 Hemiplejía. Enfermedad renal moderada o grave Diabetes con daños tisulares. Cualquier tumor maligno. Leucemia. Linfoma	
	3 Hepatopatía crónica moderada o grave	
	6 Tumor sólido metastático SIDA	
15	TIPO ENFERMEDAD DE BASE 0.....Sin enfermedad de base 1 Infecciosa 2 Tumoral 3 Orgánica (DM2, HTA, Cardiopatía isquémica, ACVA, EPOC, etc.) 4 Psíquica 5 VIH 6 Hematológica/TMO 7 Trasplante de Órgano Sólido 8 Quirúrgica 9 No sabe	

**FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN FÚNGICA**

16	Catéter urinario o sistema de sondaje vesical 0 No      1 Si      3 No sabe	
17	Catéter venoso central 0 No      1 Si      3 No sabe	
18	Nutrición parenteral 0 No      1 Si      3 No sabe	
19	Esteroides 0 No      1 Si      3 No sabe	
20	Cirugía en los últimos 3 meses 0 No      1 Si      3 No sabe	
21	Otros procedimientos invasivos (Marque todos los que tenga su paciente) 0 Ninguno 1 Hemodiálisis 2 Hemofiltración 3 Plasmaferesis 4 MARS 5 Asistencia ventricular 6 No sabe	
22	Inmunosupresión 0 No      1 Si      3 No sabe	

23	<p>Causas de inmunosupresión (Marque todas la que tenga su paciente)</p> <p>0 Ninguna</p> <p>1 Cáncer de órgano sólido en quimioterapia y/o radioterapia</p> <p>2 Esteroides</p> <p>3 Trasplante hepático</p> <p>4 Trasplante renal</p> <p>5 Trasplante cardíaco</p> <p>6 Trasplante de progenitores hematopoyéticos</p> <p>7 Leucemia/Linfoma/Mieloma</p> <p>8 Terapia biológica (Ac. Monoclonales: infliximab, basiliximab, cetuximab, etanercept, rituximab, alentuzumab, etc.)</p> <p>9 VIH/SIDA</p> <p>10 No sabe/ Desconocida</p>	
24	<p>¿Ha recibido antifúngicos en los últimos 3 meses?</p> <p>0 No</p> <p>1 Si, azoles</p> <p>2 Si, otros anfifúngico diferentes a azoles</p> <p>3 No sabe</p>	

**INFECCION FÚNGICA**

25	<p>Clasifique a que grupo pertenece su paciente</p> <p>0 No tiene IFI ni riesgo de tenerla</p> <p>1 IFI probada</p> <p>2 IFI probable</p> <p>3 IFI posible</p> <p>4 Paciente de riesgo que requiere tto anticipado</p> <p>5 Paciente de riesgo que requiere profilaxis</p> <p>6 Colonización</p> <p>7 No sabe</p>	
----	---	--

26	<p>Microorganismo causal (Cultivo / Serología): Escribir lo que pone en el volante de MICRO</p> <p>1 Cultivo no realizado</p> <p>2 Cultivo negativo</p> <p>3 <i>Candida</i> sensible a fluconazol (Especificar:_____)</p> <p>4 <i>Candida</i> resistente a fluconazol (Especificar:_____)</p> <p>5 <i>Aspergillus</i> resistente a azoles (Especificar:_____)</p> <p>6 <i>Aspergillus</i> resistente a azoles (Especificar:_____)</p> <p>7 <i>Mucorales</i> (Especificar:_____)</p> <p>8 No sabe</p> <p>9 Otro (Especificar:_____)</p>																			
27	<p>Criterios diagnóstico en los que se han basado (Marque todos los que reúna su pte)</p> <p>0 No cumple criterios para inicio de antifúngico</p> <p>1 Cultivo positivo de sitio habitualmente estéril (sangre, LCR)</p> <p>2 Cultivo positivo de sitio no estéril (respiratoria, orina, heces)</p> <p>3 <i>Candida</i> score <math>\geq 2.5</math></p> <p>4 Imágen sugerente de infección fúngica</p> <p>5 PCR+</p> <p>6 Platelia positivo</p> <p>7 Fiebre y neutropenia</p> <p>8 Síndrome febril o deterioro clínico sin origen claro</p> <p>9 Clínica sugerente de micosis</p> <p>10 Paciente con FR e indicación de profilaxis</p> <p>11 No sabe</p>																			
28	<p>Localización de la IFI</p> <table border="0"> <tr> <td>0 No IFI</td> <td>1 SNC</td> <td>2 Senos paranasales</td> </tr> <tr> <td>3 Boca</td> <td>4 Ojo</td> <td>5 Pulmonar</td> </tr> <tr> <td>6 Endocarditis</td> <td>7 Intrabdominal</td> <td>8 Peritoneal</td> </tr> <tr> <td>9 Urinaria</td> <td>10 Catéter</td> <td>11 Piel y tejidos blandos</td> </tr> <tr> <td>12 Hueso</td> <td>13 Líquido articular</td> <td>14 Sistémica/HC</td> </tr> <tr> <td>15 No sabe/Desconocida</td> <td>16 Vaginal</td> <td>17</td> </tr> </table> <p>Otros _____</p>	0 No IFI	1 SNC	2 Senos paranasales	3 Boca	4 Ojo	5 Pulmonar	6 Endocarditis	7 Intrabdominal	8 Peritoneal	9 Urinaria	10 Catéter	11 Piel y tejidos blandos	12 Hueso	13 Líquido articular	14 Sistémica/HC	15 No sabe/Desconocida	16 Vaginal	17	
0 No IFI	1 SNC	2 Senos paranasales																		
3 Boca	4 Ojo	5 Pulmonar																		
6 Endocarditis	7 Intrabdominal	8 Peritoneal																		
9 Urinaria	10 Catéter	11 Piel y tejidos blandos																		
12 Hueso	13 Líquido articular	14 Sistémica/HC																		
15 No sabe/Desconocida	16 Vaginal	17																		
29	<p>Diagnóstico de la IFI o causa por la que inicio el antifúngico (Incluir las probables causas): _____</p>																			

**PARÁMETROS DE AGILIDAD DIAGNÓSTICA**

30	Fecha en que inician los primeros síntomas de la IFI:	/ /
31	Fecha en la que se piden las primeras pruebas diagnósticas:	/ /
32	Fecha en que se confirma la IFI:	/ /
33	Fecha en la que se pauta el primer tratamiento antifúngico efect	/ /
34	¿Se hizo interconsulta a microbiología? 0 No      1 Sí de manera verbal      2 Sí de manera escrita/Alerta x HC	
35	¿Quién sospecho por primera vez el diagnóstico de IFI? 1 Médico responsable 2 Médico residente 3 Médico consultor de enfermedades infecciosas 4 Médico consultor de otra especialidad 5 No sabe	
36	¿Quién pautó el antifúngico? 1 Médico responsable 2 Médico residente 3 Médico consultor de enfermedades infecciosas 4 Médico consultor de otra especialidad 5 No sabe	

**DATOS GENERALES DEL USO DE ANTIFÚNGICO (EN ESTE EPISODIO)**

37	¿El paciente recibe antifúngicos? 0 No      1 Si      3 No sabe		
38	Número de antifúngicos que recibe o ha recibido 1 Uno      2 Dos      3 ≥ Tres      4 No sabe		
39	Antifúngico 1 1 Fluconazol 2 Itraconazol 3 Voriconazol 4 Posaconazol 5 Caspofungina 6 Anidulafungina 7 Micafungina	Antifúngico 2 1 Fluconazol 2 Itraconazol 3 Voriconazol 4 Posaconazol 5 Caspofungina 6 Anidulafungina 7 Micafungina	Antifúngico 3 1 Fluconazol 2 Itraconazol 3 Voriconazol 4 Posaconazol 5 Caspofungina 6 Anidulafungina 7 Micafungina

	8 Anfotericina B liposomal Dosis (mg/día) _____ Vía 1 Oral                    2 IV	8 Anfotericina B liposomal Dosis (mg/día) _____ Vía 1 Oral                    2 IV	8 Anfotericina B liposomal Dosis (mg/día) _____ Vía 1 Oral                    2 IV
40	Fecha de inicio: / /	Fecha de inicio: / /	Fecha de inicio: / /
41	Fecha de fin: / /	Fecha de fin: / /	Fecha de fin: / /

### VALORACIÓN DE LA ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO

42	¿Cuál es la indicación del tratamiento antifúngico? 1 Profilaxis 2 Tratamiento anticipado 3 Tratamiento empírico 4 Tratamiento dirigido 5 No sabe	
43	Indicación ¿El paciente tiene un antifúngico pautado? 1 Si y lo requiere = 2 puntos                    2 Si y no lo requiere = 0 puntos	
44	Agente antifúngico ¿El antifúngico pautado es eficaz frente a la IFI del paciente? 1 Si es eficaz y óptimo = 2 puntos                    2 Si es eficaz pero no es el óptimo = 1 punto 3 No es eficaz = 0 puntos	
45	Dosificación ¿Se ha elegido la dosis correcta de acuerdo a la función hepática y renal del paciente? 1 Si = 1 punto                    2 No = 0 puntos	
46	Desescalado ¿Se desescaló el antifúngico una vez conocidos los resultados de la especie y el antifungigrama para adecuarlos al aislamiento microbiológico? 1 Si = 2 puntos                    2 No = 0 puntos	
47	Vía ¿Se cambió de IV a VO cuando era posible hacerlo? 1 Si = 1 punto                    2 No = 0 puntos	
48	Duración ¿Se ha mantenido el antifúngico el tiempo adecuado? 1 Si = 2 puntos                    2 No = 0 puntos	
49	Puntuación total (0 a 10)=	_____ puntos



**ANEXO 3  
PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO DE  
INTERVENCIÓN A PIE DE CAMA (3ª. PUBLICACIÓN)**

**A.** No. Caso: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_ Apellidos: \_\_\_\_\_

No. Historia: \_\_\_\_\_ Servicio: \_\_\_\_\_ No. Cama: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: (1 varón, 2 mujer) \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**1er. Fármaco que recibe** \_\_\_\_\_ 1 Fluco 2 Itra 3 Vori 4 Posa 5 Caspo 6 Anidula 7 Mica 8 Anfotericina B liposomal

Inicio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dosis (mg/día) \_\_\_\_\_ Vía \_\_\_\_\_ 1 Oral 2 IV

Fin: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**B.** SI \_\_\_ NO \_\_\_

Fecha de SOLICITUD MARCADORES: \_\_\_\_\_ Fecha RESULTADOS: \_\_\_\_\_

ANTIMICELIO \_\_\_ PLATELIA CANDIDA \_\_\_\_\_ BDGLUCANO \_\_\_ PCR CANDIDA \_\_\_

**2o. Fármaco que recibe** \_\_\_\_\_ 1 Fluco 2 Itra 3 Vori 4 Posa 5 Caspo 6 Anidula 7 Mica 8 Anfotericina B liposomal

Inicio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dosis (mg/día) \_\_\_\_\_ Vía \_\_\_\_\_ 1 Oral 2 IV

Fin: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**3er. Fármaco que recibe** \_\_\_\_\_ 1 Fluco 2 Itra 3 Vori 4 Posa 5 Caspo 6 Anidula 7 Mica 8 Anfotericina B liposomal

Inicio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dosis (mg/día) \_\_\_\_\_ Vía \_\_\_\_\_ 1 Oral 2 IV

Fin: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**4o. Fármaco que recibe** \_\_\_\_\_ 1 Fluco 2 Itra 3 Vori 4 Posa 5 Caspo 6 Anidula 7 Mica 8 Anfotericina B liposomal

Inicio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dosis (mg/día) \_\_\_\_\_ Vía \_\_\_\_\_ 1 Oral 2 IV

Fin: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**C. CLASIFIQUE A SU PACIENTE**

1. Hematológico	2. Otros inmunodeprimidos	3. UCI	4. Otros
Fiebre _____ SI 1 NO 0 Neutrof _____	1 VIH 2 TXC 3TXH 4TXR		

**D. CLASIFIQUE LA INDICACIÓN Y VAYA SÓLO AL NÚMERO CORRESPONDIENTE**

1. Profilaxis \_\_\_ 2. Tto. anticipado \_\_\_ 3. Tto empírico \_\_\_ 4. Tto dirigido \_\_\_ 5. No sabe \_\_\_

<p><b>TIPO:</b> <input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">                 1. Profilaxis en TPH                  2. Profilaxis en TOS                  3. Profilaxis en Neutrop. Post-TQ                  4. Tto. Anticipado en UCI x Candida score                  5. Tto. Empírico en Neutrop. Febril                  6. Tto. Dirigido             </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">                 7. Profilaxis en VIH                  8. Profilaxis en rec. hongos filamentosos                  9. Profilaxis en asistencia con o sin HFVC                  10. Tto. Empírico c. sospecha candidiasis invasora                  11. Tto. Empírico c. sospecha IFI filamentososa                  12. Tto. Empírico Post-TPH             </td> </tr> </table>	1. Profilaxis en TPH 2. Profilaxis en TOS 3. Profilaxis en Neutrop. Post-TQ 4. Tto. Anticipado en UCI x Candida score 5. Tto. Empírico en Neutrop. Febril 6. Tto. Dirigido	7. Profilaxis en VIH 8. Profilaxis en rec. hongos filamentosos 9. Profilaxis en asistencia con o sin HFVC 10. Tto. Empírico c. sospecha candidiasis invasora 11. Tto. Empírico c. sospecha IFI filamentososa 12. Tto. Empírico Post-TPH	
1. Profilaxis en TPH 2. Profilaxis en TOS 3. Profilaxis en Neutrop. Post-TQ 4. Tto. Anticipado en UCI x Candida score 5. Tto. Empírico en Neutrop. Febril 6. Tto. Dirigido	7. Profilaxis en VIH 8. Profilaxis en rec. hongos filamentosos 9. Profilaxis en asistencia con o sin HFVC 10. Tto. Empírico c. sospecha candidiasis invasora 11. Tto. Empírico c. sospecha IFI filamentososa 12. Tto. Empírico Post-TPH		
<p><b>1) PROFILAXIS (RELLENE LA INDICACIÓN)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia postquimioterapia</li> <li>• TPH con neutropenia, EICH, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico</li> <li>• TOS de alto riesgo (insuficiencia renal que requiere hemodiálisis, reintervención, trasplante, insuficiencia hepática fulminante, colédoco yeyuno-anastomosis en TxH, enfermedad por CMV)</li> <li>• Si se detectan altos niveles de conidias de hongos filamentosos (&gt;25UFC/m<sup>3</sup>) en el aire ambiental de las unidades de trasplantes</li> </ul>			
<p><b>2 A) TRAMIENTO ANTICIPADO CANDIDIASIS (RELLENE LA INDICACIÓN)</b>                  Se recomienda en pacientes críticos ingresados en UCI por más de 7 días que tengan Candida score &gt; 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutrición parenteral 1 punto</li> <li>• Cirugía abdominal 1 punto</li> <li>• Colonización multifocal x Candida 1 punto</li> <li>• Sepsis grave 2 puntos</li> <li>• PUNTUACIÓN CANDIDA SCORE</li> </ul>			
<p><b>2 B) TTO ANTICIPADO ASPERGILOSIS (RELLENE LA INDICACIÓN)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénicos con fiebre a pesar de TTO antibiótico _____</li> <li>• Fiebre post TPH _____</li> </ul>			
<p><b>3) TTO EMPIRICO/DIRIGIDO ASPERGILOSIS, CRIPTOCOCOSIS, MUCORMICOSIS, FUSARIOSIS, SCEDOSPORIASIS (RELLENE LOS CRITERIOS DE ESTE PACIENTE Y CLASIFIQUELO)</b></p>			

**IFI PROBADA:** Requiere comprobación histopatológica y cultivo positivo de una muestra normalmente estéril (sangre, LCR, líquido articular, pleural, peritoneal y pericárdico). \_\_\_\_\_

**IFI PROBABLE:** Deben cumplirse al menos uno de los criterios de los apartados A + B + C. \_\_\_\_\_

**IFI POSIBLE:** se cumple al menos un criterio A + B, pero falta la comprobación microbiológica (C). \_\_\_\_\_

**A. CRITERIOS del HUÉSPED SI 1 NO 0**

- Neutropenia (<500cel/mm3) de al menos 10 días de evolución. \_\_\_\_\_
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). \_\_\_\_\_
- Esteroides (dosis mínima media de 0.3 mg/kg/d de prednisona) > 3 semanas. \_\_\_\_\_
- Uso de inmunosupresores (ciclosporina A, anti-TNF $\alpha$ , anticuerpos monoclonales específicos -p.e. alemtuzumab- o análogos de nucleósidos) en los últimos 90 días. \_\_\_\_\_
- Inmunodeficiencia grave hereditaria (pe. enfermedad granulomatosa crónica o ID grave combinada) \_\_\_\_\_

**B. CRITERIOS CLÍNICOS SI 1 NO 0**

- **Infección del tracto respiratorio inferior** Precisa TAC y  $\geq 1$  de los siguientes signos: 1) nódulos, con o sin signo del halo, 2) signo de media luna, 3) cavitación. \_\_\_\_\_
- **Traqueobronquitis.** Precisa broncoscopia en la que se observen úlceras, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras. \_\_\_\_\_
- **Sinusitis.** Precisa TAC y  $\geq 1$  de los siguientes datos: dolor agudo localizado (incluyendo dolor irradiado al ojo), úlcera nasal con costra negra, extensión a hueso o a la órbita \_\_\_\_\_
- **Infección SNC.** En TAC/RMN 1) lesiones focales o 2) reforzamiento meníngeo en TAC/RMN \_\_\_\_\_

**C. CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS SI 1 NO 0**

- **Microscopía directa positiva (citología, microscopía directa o cultivo).** \_\_\_\_\_
- **Si T. respiratorio visión directa de hifas con tinción de calcoflúor y cultivo.** \_\_\_\_\_
- **Si Aspergillus: Galactomanano en plasma, lavado bronquioalveolar o LCR positivo.** \_\_\_\_\_
- **Serología positiva Cryptococcus \_\_\_\_\_ Beta-D-glucano en suero positivo \_\_\_\_\_**

**4) TTO DIRIGIDO CANDIDIASIS**

1. Sangre 2. Orina 3. Esófago 4. El 5. Otro \_\_\_\_\_

**E. VISITA DE EVALUACIÓN Y CONSEJO TERAPÉUTICO** Fecha VISITA: \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_

**E.1. EVALUE LOS DATOS MICROBIOLÓGICOS YA DISPONIBLES**

¿En el momento de la visita disponemos de un aislamiento microbiológico o una serología diagnóstica? ¿Cuál? - \_\_\_\_\_

1.Sí  
2.No

**Tipo de muestra:**

0. No muestra	8. Cultivo de V.C.	15. Cultivo de líq. articular	22. Biopsia pulmonar
1. Hemocultivos	9. Biopsia de mediastino	16. Exudado rectal	23. Biopsia hepática
2. Cultivo de catéter	10. Biopsia de piel	17. Exudado de herida qx	24. Biopsia cerebral
3. Cultivo de esputo	11. Cultivo de líquido biliar	18. Biopsia de hueso	25. Biopsia renal/próstata
4. BAS media	12. Cultivo de LCR	19. Cultivo de absceso	26. Urocultivo micción
5. BAL	13. Cultivo de líq peritoneal	20. Biopsia esofágica	27. Urocultivo sonda
6. Exudado nasofaringe	14. Cultivo de líq. Pleura	21. Biopsia intestinal.	28. UC nefrostomia
7. Cultivo de marcapasos			29. Exudado corneal
			30. Antígeno de crypto +
			31. Serol. Leishmaniasis +
			32. Galactomanano +

¿En el momento de la visita hay antifungigrama?  1.Sí  
2.No

Rellene la Sensibilidad antifúngica ( S//R)

Fluconazol	Caspofungina
Itraconazol	Micafungina
Voriconazol	Anidulafungina
Posaconazol	Anfotericina

¿Hay niveles de antifúngicos disponibles ?  1.Sí  
2.No

**E.2. EVALUE LAS CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL PACIENTE QUE AFECTEN AL TTO AF**

Complete si el paciente tiene alguna de las siguientes características: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ **Insuficiencia renal: Precisan ajuste:** fluconazol y voriconazol (contraindicado voriconazol iv si ClCr <50ml/min). **No precisan ajuste:** candidias ni AMB-L. Al usar Amb-L: Vigilar nefrotoxicidad e hipokalemia.

\_\_\_\_\_ **Insuficiencia hepática:** Caspofungina si Child B carga de 70mg/d y luego 35mg/d. Child C: no hay experiencia.

Voriconazol en cirrosis hepática Child A y B: misma dosis de carga y disminuir a la mitad la dosis de mantenimiento. Fluconazol: vigilar pruebas de función hepática.

\_\_\_\_\_ **Posibles Interacciones:** Evitar administración concomitante de azoles con inhibidores de la bomba de protones, rifampicina, acenocumarol, carbamazepina, benzodicepinas, antiretrovirales, ciclosporina, metadona, lovastatina, simvastatina, calcio antagonistas. Si se usan: consultar ajustes de dosis. Vigilar niveles de inmunosupresores.

\_\_\_\_\_ **Pesa >80kg:** caspofungina 70mg iv el día 1 y continuar con 70mg/d.

\_\_\_\_\_ **Pesa <40kg:** ajustar la dosis de voriconazol vo a 200mg c/12h el día 1 y 100mg c/12h después y la de micafungina para candidiasis invasiva a 2mg/kg/d, para candidiasis esofágica a 3mg/kg/d y para profilaxis a 1mg/kg/d.

**E.3. HAGA EL JUICIO DIAGNÓSTICO DE LA POSIBLE MICOSIS (elijá el más probable)**

- |  |                         |                                 |                            |
|--|-------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 0. No IFI                                  | 7. Inf. Marcapasos      | 13.Absceso hepático             | 19.Artritis                |
| 1. candidemia Primaria                     | 8. Mediastinitis        | 14 .Inf. urinaria               | 20.Inf. prótesis articular |
| 2. candidemia Asociada a catéter articular | 9. Gastrointestinal     | 15. Inf. genital                | 21.Espondilodiscitis       |
| 3. IFI Respiratoria                        | 10. Colangitis          | 16. Inf. herida quirúrgica      | 22.Meningitis              |
| 4. Peri/miocarditis                        | 11. Inf. Intraabdominal | 17. Inf. piel y tejidos blandos | 23.Otras SNC               |
| 5. Endocarditis                            | 12. Peritonitis         | 18. Osteomielitis               |                            |
| 6. Inf. Endovascular                       |                         |                                 |                            |
| 24.Otras: _____                            |                         |                                 |                            |

25. Diseminada \_\_\_\_\_

Comentarios

**F. REALICE SU CONSEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO, RELLENE LA HOJA DE ALERTA Y ESCRIBALO EN INTRANET**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>¿Precisa Consejo diagnóstico?</b> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/></li> </ul>	1.Sí 2.No	_____ _____
<p><b>Marque todo aquello que recomiende</b></p> <p>0. No fue visitado por microbiología 1. No precisa más pruebas 2. Realizar fibrobroncoscopia 3. Realizar TAC o RM o PET. 4. Realizar biopsia 5. Realizar niveles. 6. GM 7.HC 8.Ag Crypto 9. BAS 10. UC 11. Esputo 12.Fondo de ojo 13. EcoTE o ETT 14. Estudio de catéter o hemocultivos diferenciales 15. Endoscopia 16. Colonoscopia 17. Ecografía abdominal</p> <p>_____</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>¿Precisa Consejo terapéutico?</b> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/></li> </ul>	1.Sí 2.No	_____ _____
<p><b>Marque todo aquello que recomiende</b></p> <p>0. No fue visitado por microbiología, 1 Seguir mismo tto. 2. Cambiar de antifúngico a uno de menor espectro, 3. Cambiar a uno de mayor espectro. 4. Cambiar a uno de menor toxicidad, 5. Cambiar dosis, 6. Cambiar de vía, 7. Asociar otro antifúngico al actual 8. Suspender el antifúngico 9. Otros</p> <p>_____</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Escriba la duración recomendada de tto(días):</b> _____</li> <li>• <b>Debería suspenderlo el día</b> _____</li> </ul>		

<p><b>G. LOCALICE AL MEDICO RESPONSABLE DEL PACIENTE PARA COMENTAR EL CASO</b></p> <p>NOMBRE _____</p> <p>Es posible realizar la entrevista Sí ____ No ____ Motivos _____</p> <p>Le entrega la hoja de alerta Sí ____ No ____ Motivos _____</p> <p>Le entrega un tríptico Sí ____ No ____ Motivos _____</p> <p>Pregúntele su valoración de la entrevista (1 muy negativa, 10 muy positiva) _____</p> <p>Entregue esta hoja rellena a la Dra. Valerio _____ Fecha _____</p>
--

**H. EVALUACIÓN FINAL DEL SEGUIMIENTO DE RECOMENDACIONES Y CALIDAD USO AF**

- ¿Se hizo caso de la recomendación de microbiología? 0 No 1 Si 2 Parcialmente\* 3 No visitado

\*Explicar: \_\_\_\_\_

PREGUNTA	Respuesta (1 o 2)	Puntos
----------	-------------------	--------

Indicación ¿El paciente tiene un antifúngico pautado? 1 Si y lo requiere = 2 puntos                      2 Si y no lo requiere= 0 puntos	_____	
Agente antifúngico ¿El antifúngico pautado es eficaz frente a la IFI del paciente? 1 Si es eficaz y óptimo = 2 puntos                      2 Si es eficaz pero no es el óptimo= 1 punto 3 No es eficaz = 0 puntos	_____	
Dosificación ¿Se ha elegido la dosis correcta de acuerdo a la función hepática y renal del paciente? 1 Si = 1 punto                      2 No = 0 puntos	_____	
Desescalado ¿Se desescaló el antifúngico una vez conocidos los resultados de la especie y el antifungigrama para adecuarlos al aislamiento microbiológico? 1 Si = 2 puntos                      2 No = 0 puntos	_____	
Vía ¿Se cambió de IV a VO cuando era posible hacerlo? 1 Si = 1 punto                      2 No = 0 puntos	_____	
Duración ¿Se ha mantenido el antifúngico el tiempo adecuado? 1 Si = 2 puntos                      2 No = 0 puntos	_____	
Puntuación total (0 a 10)= (Puntos Totales)		_____

**I. CLASIFICACIÓN RETROSPECTIVA DE LA MICOSIS**

- ¿Se confirma el origen presuntivo de la micosis? 1. Sí, 2. No ,3. No se \_\_\_\_\_
- Especifique el origen \_\_\_\_\_
- ¿Se sospecha toxicidad del antifúngico ? 1. Sí, 2. No ,3. No se \_\_\_\_\_
- Si tiene toxicidad, especificar:
- 0. No 1. Renal 2. Hepática, 3. Dermatológica 4. SNC, 5. Hematológica 6. Hipokalemia
- Fármaco al que se atribuye \_\_\_\_\_ 1 Fluco 2 Itra 3 Vori 4 Posa 5 Caspo 6 Anidula 7 Mica 8 AMB
- Estancia total (días) \_\_\_\_\_
- ¿Mortalidad atribuible ¿ 1.Sí, 2.No

**Datos finales:**

Confirmación de origen de la inf. fúngica  1.Sí  2.No

Microorganismo 1

Microorganismo 2

- TIPO IFI:**
- |  |   |
|--|---|
| 1. Candidiasis oral                          | 2. Candidiasis esofágica                |
| 3. Candidemia                                | 4. ITU x Candida                        |
| 5. Peritonitis y absceso intraabdomin.       | 5. Infección SNC                        |
| 7. Infecc. Pulmonar x hongos filamentosos    | 8. Aspergilosis pulmonar inv. Probable  |
| 9. Vaginitis x candida                       | 10. Mucormisosis cutánea                |
| 11. Pneumocystis                             | 12. Aspergilosis pulmonar inv. Probada  |
| 13. Endocarditis/mediastinitis x Aspergillus | 14. Fungemia x lev. Diferente a Candida |
| 15. Empiema por candida                      |   |

**Máxima gravedad evolutiva:**

0 No sepsis, 1 Sepsis, 2 Sepsis grave, 3 Shock séptico, 4 FMO

**Fecha de alta:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Causa de alta**

- 1. Éxito
- 2. Traslado
- 3. Curado o mejoría

**Resultado final de la intervención** 0 No requiere ajuste antifúngico; 1. Requería ajuste y se hizo. 2. Requería ajuste y no se hizo. 3 No visitado por Microbiología

**TRIPTICO RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE INFECCIONES  
FÚNGICAS INVASORAS (IFIs)**

Grupo de Colaboración en Micología (COMIC)

Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos

Edición 2011

(Ver página adjunta)