

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Estudio de utilización de antifúngicos restringidos
en el Hospital Clínico de San Carlos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Rocío Manzano Lorenzo

Directores

**Juan José Picazo de la Garza
Paloma Merino Amador**

Madrid, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Investigación
en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIFÚNGICOS
RESTRINGIDOS EN EL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS**

Memoria para optar al grado de Doctor
presentada por

Rocío Manzano Lorenzo

Dirigida por

Juan José Picazo de la Garza
Paloma Merino Amador

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Dr. Don Juan José Picazo de la Garza, Catedrático emérito del Departamento de Microbiología Clínica y Parasitología y la Dra. Paloma Merino Amador, médico adjunto del Servicio de Microbiología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Profesor asociado del Departamento de Medicina, sección de Microbiología Clínica y Parasitología en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERIFICAN:

Que la tesis doctoral que lleva por título “Estudio de utilización de antifúngicos restringidos en el Hospital Clínico San Carlos” realizada por la licenciada Dña. Rocío Manzano Lorenzo, bajo nuestra dirección, reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid, a 18 de enero de 2018.

Dr. Juan José Picazo de la Garza

Dra. Paloma Merino Amador

A mi hija Elena

Agradecimientos

Este largo camino no lo he realizado sola y por ello quiero dar las gracias a todas las personas que de una manera u otra me han ayudado y acompañado durante este tiempo.

A Juan José Picazo, por abrirme las puertas de su Servicio a pesar de no pertenecer a él, y aceptar la tutoría de esta tesis desde un primer momento. Muchas gracias por darme la oportunidad de participar en el mundo de la microbiología.

A Paloma Merino, gracias por aceptar la dirección de esta tesis, por acompañarme y apoyarme durante todo este tiempo, por la confianza depositada en mí, por tus consejos y tu positividad.

A los residentes del Servicio de Microbiología, en especial a Flavia y a Laura, por las horas invertidas en ayudarme en la recogida de datos. Sin vosotras esta tesis nunca habría sido posible.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Clínico San Carlos, a sus farmacéuticos adjuntos, residentes y demás personal del Servicio, por vuestro apoyo y amistad.

Al equipo de estadística del Hospital Clínico San Carlos y en especial a Manuel Enrique Fuentes, por el tiempo invertido y por tu gran colaboración en el análisis estadístico de esta tesis.

A mis amigos, los del colegio, los de la facultad y los de Arévalo, por vuestro interés, confianza y ánimos durante todo este tiempo.

A mi familia por apoyarme en todas mis decisiones. En especial a mis padres por educarme en los valores de la constancia y el esfuerzo. A Roci y a Carmina por seguir

echándome una mano y haberme permitido disponer de tiempo para la realización de esta tesis. A mi hermano, por su ayuda con los idiomas y por su gran interés en mis proyectos. A Manu por estar ahí, quererme y apoyarme.

Índice

Índice general

Abstract	11
Resumen.....	18
1. Introducción	25
1.1 Infecciones fúngicas	25
1.1.1 Prevalencia de las infecciones fúngicas: candidemia.....	25
1.1.2 Especies de candida y su distribución	27
1.1.3 Factores de riesgo de infección fúngica	28
1.1.4 Infecciones fúngicas diferentes de candidemia en el paciente hospitalizado	30
1.1.5 Resistencia a antifúngicos	40
1.2 Generalidades antifúngicos.....	44
1.2.1 Formulaciones lipídicas de anfotericina B.....	44
1.2.2 Equinocandinas	48
1.2.3 Azoles de segunda generación.....	52
1.3 Tratamiento antifúngico.....	56
1.3.1 Profilaxis	56
1.3.2 Tratamiento empírico	59
1.3.3 Tratamiento anticipado o pre-emptive.....	60
1.3.4 Tratamiento dirigido	61
1.3.5 Utilidad de las escalas de evaluación de riesgo	65
1.3.6 Terapias antifúngicas combinadas	68
1.4 Uso inadecuado de antifúngicos	70
1.5 Estrategias para la optimización del uso de antibióticos en el ámbito hospitalario.....	72
1.5.1 Necesidad de optimización de los tratamientos antimicrobianos.....	72
1.5.2 “Antimicrobial stewardship” o programas de optimización del uso de antimicrobianos	73
1.5.3 “Antifungal stewardship”	78
1.6 Relevancia costes	83
2. Justificación	86
3. Objetivos	89
3.1 Objetivos principales.....	89
3.2 Objetivos secundarios	89

4. Material y métodos	91
4.1 Diseño del estudio/tipo de investigación.....	91
4.2 Lugar del estudio.....	91
4.3 Población de estudio.....	92
4.4 Selección de pacientes.....	93
4.5 Recogida de las variables.....	93
4.6 Variables a evaluar.....	95
4.7 Metodología para el análisis del consumo de antifúngicos.....	101
4.8 Análisis estadístico.....	102
4.9 Aspectos éticos y legales.....	103
5. Resultados.....	106
5.1 Características clínico-epidemiológicas de los pacientes en tratamiento con antifúngicos restringidos.....	106
5.2 Adecuación de las prescripciones de antifúngicos restringidos.....	113
5.2.1 Adecuación y servicios.....	114
5.2.2 Adecuación y factores de riesgo de infección fúngica.....	117
5.2.3 Adecuación y antifúngico prescrito.....	118
5.2.4 Adecuación y motivo de inicio de antifúngico: tipo de tratamiento.....	119
5.2.5 Análisis multivariante.....	120
5.3 Análisis de la correlación de la indicación de antifúngico restringido con los resultados epidemiológicos.....	121
5.4 Cuantificación de los costes asociados al uso de antifúngicos restringidos durante el periodo de estudio.....	123
6. Discusión.....	130
7. Conclusiones.....	152
8. Bibliografía.....	155
9. Anexos.....	169

Índice de tablas

Tabla 1. Distribución especies de candida según su localización geográfica.....	27
Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasora	29
Tabla 3. Factores de riesgo para el desarrollo de aspergilosis invasora	30
Tabla 4. Porcentaje de cepas resistentes a equinocandinas y azoles según región geográfica. 41	
Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos de las equinocandinas en adultos	49
Tabla 6. Factores que justifican la profilaxis en el paciente onco-hematológico	56
Tabla 7. Resumen de las recomendaciones en el tratamiento de las candidiasis invasoras de las guías IDSA, ESCMID y panel de expertos de ESCMID	61
Tabla 8. Factores de riesgo y su puntuación en el Candida score.....	66
Tabla 9. Papel de la terapia combinada en determinadas infecciones fúngicas	69
Tabla 10. Tipos de intervenciones utilizadas para la optimización de los tratamientos antibióticos.....	74
Tabla 11. Principales inconvenientes de las medidas restrictivas	77
Tabla 12. Antifúngicos de especial control disponibles en el hospital durante el periodo de estudio.....	92
Tabla 13. Dosis diarias definidas establecidas por la OMS	101
Tabla 14. Distribución de los pacientes según los servicios dónde se encontraban ingresados en el momento del episodio	106
Tabla 15. Especies aisladas según localización.....	107
Tabla 16. Frecuencia de los factores predisponentes de infección fúngica.....	108
Tabla 17. Distribución según tipo de tratamiento por Servicios.....	110
Tabla 18. Tipo de tratamiento según factor de riesgo y comorbilidades	111
Tabla 19. Antifúngicos utilizados según factores de riesgo y comorbilidades.....	112
Tabla 20. Adecuación según los distintos niveles	114
Tabla 21. Adecuación de la prescripción antifúngica según los factores de riesgo	117
Tabla 22. Porcentajes de adecuación según antifúngico prescrito.....	118
Tabla 23. Porcentajes de adecuación según motivo de inicio del tratamiento antifúngico	119
Tabla 24. Porcentajes de adecuación en tratamientos dirigidos y empíricos.....	120
Tabla 25. Análisis multivariante	121
Tabla 26. Porcentaje de adecuación en función del aislamiento.....	121
Tabla 27. Porcentaje de adecuación según el hongo aislado	122
Tabla 28. Porcentaje niveles de adecuación según especie de candida	122
Tabla 29. Distribución del número de envases dispensados en el periodo de estudio y los incluidos en el estudio.....	124

Índice de gráficas

Figura 1. Patogénesis de la enfermedad fúngica invasora.....	31
Figura 2. Mortalidad hospitalaria y tasas de tratamiento antimicrobiano inadecuado de los patógenos más comunes en infección del torrente sanguíneo	79
Figura 3. Distribución de los antifúngicos prescritos	108
Figura 4. Diagrama de cajas de la distribución de duración en días de tratamiento según Servicio	109
Figura 5. Diagrama de cajas de la distribución de duración en días de tratamiento según la indicación del tratamiento	110
Figura 6. Porcentaje de pacientes con prescripción adecuada según Servicio.....	115
Figura 7. Consumo de antifúngicos restringidos en nºDDD/100 estancias durante los años previos al estudio y en el periodo de estudio	124
Figura 8. Consumo de antifúngicos restringidos en nºDDD/100 estancias en los distintos tipos de unidades incluidas en el estudio	125
Figura 9. Consumo de antifúngicos restringidos en nºDDD/100 estancias en las unidades médicas	126
Figura 10. Consumo de antifúngicos restringidos en nºDDD/100 estancias en las unidades quirúrgicas.....	126
Figura 11. Consumo de antifúngicos restringidos en nºDDD/100 estancias en las unidades de cuidados intensivos	127
Figura 12. Consumo de antifúngicos restringidos en nºDDD/100 estancias y la evolución del consumo de fluconazol	127
Figura 13. Coste de antifúngicos restringidos con respecto al coste de antibióticos en los años previos y en el periodo de estudio.....	128

Abstract

Abstract

Introduction

The appropriate use of antibiotics has a very significant impact on the reduction of morbidity and mortality in infectious processes. However, several studies have shown an inadequate use of antifungals ranging from 40% to 70%.

Current recommendations promote the implementation of optimization programmes for the use of antimicrobials or, in other words, antimicrobial stewardship which seek to promote the correct use of antibiotics through selection of the most indicated antimicrobial, as well as adequate dose, administration route and length of treatment through the creation of multidisciplinary groups. Generally, these use optimization programmes have primarily focused on antibacterial treatment, neglecting antifungals, despite existing deficiencies in the prescription of these drugs. Expected benefits of these programmes are improvement of fungal infections by implementing the most cost-effective therapy.

Objectives

The main objectives of the thesis were to describe the clinical-epidemiological features of patients under restricted antifungal treatment and to evaluate the appropriateness of restricted antifungal prescriptions used in the hospital regarding indication, pauta criteria, dosage criteria and length of treatment criteria.

Secondary objectives were to conduct a correlation analysis of restricted antifungal indication with epidemiological outcomes and quantifying associated costs with the use of restricted antifungal during the study period.

Material and Methods

Prospective descriptive study over a period of one year conducted at Clinical Hospital San Carlos from May 1st 2013 to April 31st 2014. Inclusion criteria were hospitalized adult patients to whom an antifungal considered as of special control or restricted was prescribed at our hospital (voriconazole, posaconazole, caspofungin, micafungin, anidulafungin, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex) with or without microbiological evidence of fungal infection. Demographic and risk factor of fungal infection variables were collected, as well as prescribed fungal treatment, microbiological culture data, toxicity, cause of episode remission and adequacy of prescribed antifungal treatment, according to the recommendations of 2012 ESCMID Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases, of the international medical bibliography and according to local susceptibility patterns.

Descriptive statistics was conducted and with the objective of identifying variables that associate independently with the adequacy, it was adjusted a binary logistic regression model. Moreover, an analysis of restricted antifungals consumption was carried out.

Outcomes

Antifungal use was evaluated in a total of 120 episodes which corresponded to 117 patients, with an median age of 70.52 years [IQR: 55.56-78.62], of which 62 were women (51.7%). Fungi isolation was obtained in 70 episodes (58.3%), with the highest isolation percentage in urine (41.4%) and sputum (31.4%). In 98.3% of the episodes patients presented a risk factor of fungal infection.

The median number of days according to treatment was 15 days for prophylaxis [IQR: 9-26], 8 days [IQR: 5-18] for empiric treatments and 10.5 days [IQR: 7-14] for targeted therapy. A more extended use of empiric treatment versus targeted was observed in patients whose

risk factors were to be transplant recipient, to present with neutropenia, mucositis, liver disease, parenteral nutrition, or to have recently underwent surgery.

It was observed that antifungal treatments which were considered as adequate were most common in female patients (74.2% of adequate treatment) than in male patients (55.2%) ($p=0.029$).

Median age of patients with inadequate treatment was 77.37 years [IQR: 68.64-83.31] and 63.46 years [IQR: 47.87-75.25] of those whose prescribed antifungal treatment was considered adequate, with statistically significant differences in both age and adequation ($p<0,001$)

In our study it was observed that 35.8% of prescribed antifungal treatment was improvable, in 13% of evaluated episodes it was considered that there was no indication for starting antifungal treatment and amongst those that was indicated to initiate treatment, the chosen antifungal was not the most adequate in 11.2% of the cases. In those episodes that met both indication and adequacy criteria, dosage and length of treatment were considered improvable in 7.4% and 10.5% respectively.

Higher adequacy was observed in episodes in which the patient was in charge of medical services (68.4% adequate) than in those in charge of surgical services (47.5% adequate), mainly due to a more adequate duration of treatment. Episodes in which a greater degree of adequacy was observed, with statistically significant differences, were those in which patients presented the following risk factors: to suffer from solid organ tumor/leukemia/lymphoma, to have neutropenia or to have mucositis during the episode.

The antifungal associated with a greater degree of adequacy was posaconazole and statistically significant differences were found regarding the reason of initiation of treatment, obtaining a greater percentage of adequacy the prophylactic treatments ($p=0.044$). In targeted

therapy the most common error was not to use the most appropriate antifungal and the higher percentage of inadequacy in empiric therapy was because it was considered that initiation of antifungal treatment was not indicated.

Factors independently associated with adequacy were lower age, to be hospitalized in charge of a medical service, prophylaxis being the antifungal treatment indication and existence of tumor, lymphoma or leukemia as risk factor.

It was also noted that the treatments were most adequate in those episodes in which *A. fumigatus* had been isolated, whereas the least adequate were found in *C. krusei* isolates. In the adequacy analysis, depending on whether *C. albicans* or *C. no albicans* species had been isolated in the microbiological sample, no statistically significant differences were noted in regards to adequacy ($p=0.399$). The most frequent adequacy error with regard to *C. albicans* isolates were not to be indicated the use of antifungal, whereas in those episodes in which *C. no albicans* species were isolated the most frequent error was not to use the most adequate antifungal.

During the study period the cost associated to restricted antifungal in our hospital amounted to 1,197,347.12 €, entailing 98.8% of the total antifungal cost and 30.3% of total antibiotic cost consumed in that period.

Conclusions

1. As patient's age increases, it was noted that antifungal treatment adequacy declines. Since the people cared for at our hospital is an elderly and multi-pathological population, it is necessary to implement diagnosis and counselling measures at our center.

2. The greatest degree of adequacy was found in medical services in comparison to surgical services, mainly due to carrying out more correctly the duration of treatment.

3. Prescribed treatment such as prophylaxis, as well as in those not necessarily prophylactic with tumor, leukemia or lymphoma as risk factor, presented the highest levels of adequacy. This is due to the fact that these patients tend to be in charge of services with extensive experience in fungal infection and where protocols are in place for the use of prophylaxis, showing a higher degree of knowledge of fungal infection and antifungals.

4. Most common errors regarding targeted treatments were not to select the most appropriate antifungal, and regarding empirical treatments, it was to initiate antifungal therapy without this being indicated. This implies a substantial increase of inadequate treatments. To have a team able to optimize the initiation of antifungal therapy would be one of the first steps of the implementation.

5. Potential populations for interventions detected due to a higher risk of inadequacy would be: surgical services, advanced age, different indication from prophylaxis and not to have tumor, lymphoma or leukemia as risk factor.

6. Depending on the candida species isolated, we have encountered an excessive use of antifungals in *C. albicans*, when infections were actually colonizations and not proven infection. Nonetheless in no *albicans* species we found an error of selecting the right antifungal. This supports the hypothesis that complexity of antifungal infections requires advice from a group of experts.

7. Given the type of patient with multiple risk factors of fungal infection and the adequacy degrees found at our hospital, the interventions executed at services that do not present the highest levels of consumptions would have a greater impact. However, it would translate into a major improvement regarding healthcare quality.

8. Before initiating an optimization programme for antifungal use, it will be of great usefulness, whenever possible, a pilot study on the use of these drugs instead of relying only

on consumption data, in order to comprehend the particular situation of the hospital and locate the best intervention areas.

9. More than one third of prescribed antifungal treatments were improvable, being the most common error not to be indicated the initiation of antifungal therapy. In this sense, it would be necessary to implement an optimization programme for antifungals at our center, offering plenty of scope for improvement towards these patients, ensuring thus the use of the most cost effective therapies.

Resumen

Resumen

Introducción

El uso adecuado de antibióticos tiene un impacto muy importante sobre la disminución de la morbilidad y mortalidad en los procesos infecciosos. Sin embargo, diversos estudios muestran un uso inadecuado de antifúngicos que oscila desde un 40% hasta un 70%.

Las recomendaciones actuales promueven la implantación de programas de optimización de uso de antimicrobianos o "*Antimicrobial stewardship*" que buscan promover el uso correcto de antibióticos mediante la selección del antimicrobiano más indicado, dosis, vía de administración y duración del tratamiento adecuados a través de la formación de grupos multidisciplinares. Generalmente estos programas de optimización de uso se han centrado en los tratamientos antibacterianos principalmente, dejando de lado los antifúngicos, a pesar de las deficiencias que existen en la prescripción de estos fármacos. Los beneficios esperados de estos programas son la mejora en el tratamiento de las infecciones fúngicas haciendo uso de la terapia más coste-efectiva.

Objetivos

Los objetivos principales de la tesis fueron: describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes en tratamiento con antifúngicos restringidos y evaluar la adecuación de las prescripciones de los antifúngicos restringidos utilizados en el hospital a nivel de: indicación, elección de antifúngico, criterios de posología y criterios de duración de tratamiento.

Los objetivos secundarios consistían en realizar un análisis de la correlación de la indicación del antifúngico restringido con los resultados epidemiológicos y en la cuantificación de los costes asociados al uso de antifúngicos restringidos durante el periodo de estudio.

Material y métodos

Estudio descriptivo prospectivo de un año de duración realizado en el Hospital Clínico San Carlos desde el 1 de mayo de 2013 al 31 de abril de 2014. Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos hospitalizados en los que se pautó un antifúngico de los considerados de especial control o restringidos en nuestro hospital (voriconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina, anfotericina B liposomal, anfotericina B complejo lipídico), con o sin evidencia microbiológica de infección fúngica. Se recogieron variables demográficas, de factores de riesgo de infección fúngica así como el tratamiento antifúngico prescrito, datos de los cultivos microbiológicos, toxicidades y causas de fin de episodio. Así como la adecuación del tratamiento antifúngico prescrito según las directrices de *ESCMID Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases* del año 2012, de la bibliografía médica internacional y de acuerdo con los patrones de susceptibilidad local.

Se realizó estadística descriptiva y, con el objetivo de identificar las variables que se asocian de manera independiente con la adecuación, se ajustó un modelo de regresión logística binaria. También se realizó el análisis de los consumos de antifúngicos restringidos.

Resultados

Se evaluó el uso de antifúngicos en un total de 120 episodios que correspondieron a 117 pacientes, con una mediana de edad de 70,52 años [RIC: 55,56-78,62], de los cuales 62 fueron mujeres (51,7%). Se obtuvo aislamiento de hongo en 70 episodios (58,3%). Encontrándose el mayor porcentaje de aislados en orina (41,4%) y en esputo (31,4%). En el 98,3% de los episodios los pacientes presentaban algún factor de riesgo de infección fúngica.

Las medianas de días según la indicación de tratamiento fueron de 15 días [RIC: 9-26] para las profilaxis, 8 días [RIC: 5-18] para los tratamientos empíricos y 10,5 días [RIC: 7-14] para los dirigidos. Se observó un mayor uso de tratamiento empírico (frente al dirigido) en aquellos pacientes que presentaron como factores de riesgo ser receptor de trasplante, presentar neutropenia, mucositis, enfermedad hepática, nutrición parenteral o haberse sometido a cirugía previa.

Se observó que los tratamientos antifúngicos que se consideraron adecuados fueron más habituales en pacientes mujeres (74,2% de tratamientos adecuados) que en los hombres (55,2%) ($p=0,029$).

La mediana de edad de los pacientes con tratamiento inadecuado fue de 77,37 años [RIC: 68,64-83,31] y de 63,46 años [RIC: 47,87-75,25] en aquellos en los que el tratamiento antifúngico prescrito se consideró adecuado. Observándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad y la adecuación ($p<0,001$).

En nuestro estudio observamos que el 35,8% de los tratamientos antifúngicos prescritos eran mejorables, en el 13% de los episodios evaluados se consideró que no existía indicación de inicio de tratamiento antifúngico y entre los que sí que se consideró necesario iniciar el tratamiento, el antifúngico elegido no era el más adecuado en el 11,2% de los casos. De los episodios que cumplían criterios tanto de indicación como de antifúngico elegido más adecuado, la dosificación se consideró mejorable en el 7,4% de los casos y la duración en un 10,5%.

Se observó una mayor adecuación en los episodios en los que el paciente se encontraba a cargo de los servicios médicos (68,4% adecuados) que en aquellos que se encontraban a cargo de servicios quirúrgicos (47,4% adecuados), debido fundamentalmente a duraciones de los tratamientos más correctas. Y los episodios en los que se observó un mayor

grado de adecuación, con diferencias estadísticamente significativas, fueron aquellos en los que los pacientes presentaron como factores de riesgo el padecer tumor de órgano sólido/leucemia/linfoma, presentar neutropenia o mucositis durante el episodio.

El antifúngico que se asoció con un mayor grado de adecuación fue posaconazol, y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al motivo de inicio del tratamiento, siendo los tratamientos profilácticos los que obtuvieron un mayor porcentaje de adecuación ($p=0,044$). En los tratamientos dirigidos se observó que el error más habitual fue no utilizar el antifúngico más adecuado y en los tratamientos empíricos el mayor porcentaje de no adecuados fue por considerarse que no estaba indicado el inicio de terapia antifúngica.

Los factores que se asociaron de manera independiente con la adecuación fueron el tener una edad menor, estar ingresado a cargo de un servicio médico, que la indicación del tratamiento antifúngico fuese profilaxis y presentar como factor de riesgo un tumor, linfoma o leucemia.

Se observó que los tratamientos más adecuados eran en aquellos episodios en los que se había aislado *A.fumigatus*, mientras que los menos los que presentaban un aislado con *C.krusei*. En el análisis de adecuación dependiendo de si en la muestra microbiológica se había aislado *C.albicans* o alguna especie de *C.no albicans*, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la adecuación ($p=0,399$). El error de adecuación detectado con mayor frecuencia cuando los aislados eran de *C.albicans* fue el no estar indicado el uso de antifúngico, mientras que en los episodios en los que se aislaron especies de *Candida no albicans* el error más habitual fue no utilizar el antifúngico más adecuado.

Durante el periodo de estudio el coste asociado a los antifúngicos restringidos en nuestro hospital fue de 1.197.347,12 € lo que supone un 98,8% del coste total de antifúngicos y un 30,3% del coste total de antibióticos consumidos en ese periodo.

Conclusiones:

1. A medida que aumenta la edad del paciente se ha detectado que disminuye la adecuación del tratamiento antifúngico. Dado que la población atendida en nuestro hospital es una población anciana y pluripatológica es necesario implementar medidas de diagnóstico y asesoramiento terapéutico en nuestro centro.

2. El mayor grado de adecuación encontrado ha sido en los servicios médicos respecto a los servicios quirúrgicos, fundamentalmente por realizar de manera más correcta la duración del tratamiento.

3. Los tratamientos pautados como profilaxis, así como en aquellos con factor de riesgo de tumor, leucemia o linfoma sin ser necesariamente tratamientos profilácticos, han presentado los mayores niveles de adecuación. Esto es debido a que dichos pacientes suelen estar a cargo de servicios con amplia experiencia en la infección fúngica y que cuentan con protocolos de uso en profilaxis, mostrando un mayor conocimiento de la infección fúngica y de los antifúngicos.

4. Los errores más habituales en los tratamientos dirigidos fueron no elegir el antifúngico más adecuado y en los tratamientos empíricos iniciar la terapia antifúngica sin estar indicada. Esto supone un aumento considerable de tratamientos inadecuados. Disponer de un equipo que pueda optimizar el inicio de las terapias antifúngicas sería uno de los primeros puntos de implementación.

5. Las poblaciones potenciales de intervención detectadas por un mayor riesgo de inadecuación serían: servicios quirúrgicos, edad avanzada, indicación diferente de profilaxis y no presentar como factor de riesgo tumor, linfoma o leucemia.

6. Según las especies de candida aisladas hemos encontrado un exceso de uso de antifúngicos en *C.albicans*, en infecciones que se trataban de colonización y no infección probada. En las especies no albicans sin embargo, encontramos un error en la elección del antifúngico adecuado. Esto apoya la hipótesis de la complejidad de las infecciones fúngicas que requieren de un asesoramiento por parte de un grupo de expertos.

7. Por el tipo de paciente con múltiples factores de riesgo de infección fúngica y los grados de adecuación obtenidos en nuestro hospital tendrían mayor impacto las intervenciones realizadas en servicios que no son los de mayor consumo. Sin embargo, supondría una gran mejora en la calidad asistencial al paciente.

8. Antes de iniciar un programa de optimización de uso de antifúngicos será de gran utilidad realizar, siempre que sea posible, un estudio piloto sobre el uso de estos fármacos, en lugar de basarnos únicamente en los datos de consumo, para conocer la situación particular del hospital y localizar las mejores áreas de intervención.

9. Más de un tercio de los tratamientos antifúngicos prescritos eran mejorables, siendo el error más habitual el no estar indicado el inicio de la terapia antifúngica. Por lo que sería necesaria la implementación de un programa de optimización de antifúngicos en nuestro centro, existiendo un amplio margen de mejora que repercutiría en una mejora de la calidad asistencial dada a estos pacientes asegurando la utilización de las terapias más coste-efectivas.

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1 INFECCIONES FÚNGICAS

1.1.1 PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS: CANDIDEMIA

Las infecciones fúngicas han aumentado en los últimos años (Pfaller & Diekema, 2007), principalmente debido al aumento de pacientes con factores de riesgo de infección fúngica invasora, como serían los pacientes inmunosuprimidos (bien por ser pacientes trasplantados en tratamiento con terapias inmunosupresoras, o con enfermedades hematológicas y oncológicas sometidos además a quimioterapias muy agresivas o pacientes con HIV), un mayor número de pacientes sometidos a procedimientos invasivos (cirugías abdominales sobretodo, presencia de catéteres vasculares...), o pacientes que hayan recibido tratamientos con antibióticos de amplio espectro. Y por otra parte a la mejora en las técnicas diagnósticas para la detección de estas infecciones (Groll, Shah, Mentzel, Schneider, Just-Nuebling, & Huebner, 1996; Pfaller & Diekema, 2007; Poikonen et al., 2010).

Estos cambios en los tipos de pacientes han provocado también un cambio en la epidemiología de *Candida* spp. Algunos autores asocian este cambio al hecho de realizar la profilaxis antifúngica en estos pacientes con alto riesgo de padecer infecciones fúngicas invasoras, con azoles, provocando la aparición en los últimos años de especies de *Candida* *no albicans* con resistencia a azoles, como *Candida glabrata* o *Candida krusei* (Salavert Lletí, Jarque Ramos, & Pemán García, 2006). Aunque esta influencia de los azoles en el cambio en la epidemiología de *Candida* spp. continúa siendo algo controvertido (Blot et al., 2006; Hope, Morton, & Eisen, 2002; White, 1997).

La infección fúngica más común en el paciente hospitalizado en todas las latitudes geográficas es la candidiasis invasora, comprendiendo tanto la candidemia como la candidiasis de tejidos profundos con o sin candidemia asociada, afectando a más de 250.000 personas al año y provocando la muerte de 50.000 personas al año. Los estudios sitúan a *Candida* spp. en torno a la séptima o décima posición en el ranking de agentes etiológicos encontrados en los hemocultivos (Marchetti et al., 2004; Pemán & Salavert, 2012; Kullberg & Arendrup, 2015).

Los datos de incidencia de candidemia varían en torno a 3/100.000 habitantes/año en los estudios de países como Finlandia, Noruega y Suecia (Klingspor, Törnqvist, Johansson, Petrini, Forsum, & Hedin, 2004; Poikonen et al., 2010; Sandven, Bevanger, Digranes, Haukland, Mannsaker, & Gaustad, 2006), 5,7 casos/100.000 habitantes/año en el caso de Islandia (Asmundsdottir, Erlendsdottir, & Gottfredsson, 2013), y Dinamarca, con una tasa de fungemia superior aporta unos datos de incidencia alrededor de 11/100.000 habitantes/año (Arendrup et al., 2011a). En España, el estudio CANDIPOP describió una incidencia anual de 8,1 casos/100.000 habitantes (Puig-Asensio et al., 2014a).

Con la excepción de Dinamarca, la incidencia en Europa es menor que la encontrada en los estudios estadounidenses que aportan unos datos entre 6-13,3/100.000 habitantes /año, con gran variación en función de las regiones, registrándose incidencias de 13,3/100.000 habitantes/año en Atlanta o hasta 26,2/100.000 habitantes/año en Baltimore. Siendo la incidencia proporcionada por el “USA National Center for Health Statistics” de en torno a 8 casos/100.000 habitante/año (Yapar, 2014).

La mortalidad atribuible a la candidemia se sitúa en torno al 30%-40% (Gudlaugson et al., 2003; Pemán & Salavert, 2012).

1.1.2 ESPECIES DE CANDIDA Y SU DISTRIBUCIÓN

Respecto a las especies descritas en los estudios epidemiológicos europeos citados anteriormente, en todos ellos la especie más habitual continúa siendo *Candida albicans*, seguida de *Candida glabrata*. En estos estudios se indica que la distribución de las especies se ha mantenido bastante estable, si bien en el caso de Dinamarca señalan que ha habido una clara disminución de *Candida albicans*, y en el estudio finlandés la proporción de *Candida glabrata* ha experimentado también un aumento respecto a estudios previos (Arendrup et al., 2011a; Asmundsdottir et al., 2013; Kibbler et al., 2003; Klingspor et al., 2004; Leroy et al., 2009; Marchetti et al., 2004; Poikonen et al., 2010; Sandven et al., 2006).

Tabla 1. Distribución especies de candida según su localización geográfica

PAÍS	AÑO	ESPECIES (%)					REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA
		<i>C.albicans</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.krusei</i>	
Suiza	1991-2000	66	1	9	15	2	(Marchetti et al., 2004)
Finlandia	2004-2007	67	5	2	19	3	(Poikonen et al., 2010)
Noruega	1991-2003	70	6	7	13	1,6	(Sandven, et al, 2006)
Dinamarca	2004-2009	57,1	3,7	4,8	21,1	4,1	(Arendrup et al., 2011a)
Islandia	2000-2011	56	5	13	16	1,4	(Asmundsdottir, et al, 2013)
Suecia	1998-1999	67	7,3	2,1	15,7	1	(Klingspor, et al, 2004)
Francia	2005-2006	57	7,5	4,9	16,7	5,2	(Leroy et al., 2009)
Inglaterra	1997-1999	64,7	7,4	4,4	16,2	2,9	(Kibbler et al., 2003)

En España, el estudio FUNGEMYCA y el estudio CANDIPOP mostraron que la especie más frecuente también es *Candida albicans* (44,7% y 45,4%, respectivamente), pero en los resultados de estos estudios es *Candida parapsilosis* (26,5% y 24,9%) la que ocupa un segundo lugar seguida de *Candida glabrata* (11,5% y 13,4%), *Candida tropicalis* (8,2% y 7,7%), *Candida orthopsilosis* (2,2%) y *Candida krusei* (2%) (Pemán et al., 2012; Puig-Asensio et al., 2014a). El

estudio CANDIPOP muestra que aunque el 79% de los aislados de *Candida* spp. son sensibles a fluconazol, el número de aislados resistentes a este fármaco es mayor que en estudios anteriores (Puig-Asensio et al., 2014a).

1.1.3 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN FÚNGICA

Cuando se habla de los factores de riesgo asociados a la candidiasis invasiva, se pueden separar en dos grandes grupos, aquellos relacionados con el huésped y los relacionados con la asistencia sanitaria. Así dentro del grupo de los factores relacionados con el paciente tendríamos la inmunosupresión, la neutropenia, la edad y las comorbilidades. Mientras que los factores relacionados con la asistencia sanitaria abarcarían el uso de catéteres, la nutrición parenteral, las intervenciones quirúrgicas o el uso de antimicrobianos entre otros (Yapar, 2014).

En la literatura son múltiples los artículos que hablan de factores de riesgo de la infección fúngica con algunas diferencias según el tipo de paciente. Así, encontramos numerosos estudios donde se describen como principales factores de riesgo de infección fúngica las intervenciones quirúrgicas, la ventilación mecánica, los tratamientos previos con antibióticos, la neutropenia, los tumores sólidos o hematológicos, la duración de la estancia hospitalaria, la estancia prolongada en UCI, , traslados de otro hospital, la presencia de catéteres venosos centrales, las sondas vesicales o cualquier dispositivo médico que sirva de sustrato para la formación de biofilms, las candidemias previas, la nutrición parenteral (Bassetti et al., 2007; Falcone et al., 2014; Leroy et al., 2009).

Del mismo modo, se han descrito como factores de riesgo determinadas enfermedades subyacentes o características basales como son: diabetes mellitus en la que se ha visto, sobre todo en la tipo 2, que los niveles elevados de glucosa en suero se asocian con una alteración en la respuesta inmune del huésped, puntuación APACHE II, signos de sepsis

severa, diarrea, infecciones bacterianas adquiridas en el hospital, peritonitis bacteriana en UCI, enfermedad gastrointestinal, la insuficiencia renal crónica, uso de corticoides (Falcone et al., 2014; Lam, Eschenauer, & Carver, 2009).

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasora

Factores de riesgo para el desarrollo de Candidiasis invasora/Candidemia
Gravedad de la enfermedad aguda
Edad <1año o >65 años
Comorbilidades: Diabetes mellitus, cirrosis, malnutrición, etc.
Cirugía gastrointestinal previa
Estancia prolongada en UCI
Dispositivos invasivos
Transfusiones múltiples
Nutrición parenteral
Catéter vesical
Ventilación mecánica
Uso prolongado de catéter venoso central
Uso previo de antibióticos de amplio espectro
Colonización previa por <i>Candida</i> spp.
Insuficiencia renal y/o hemodiálisis
Neutropenia
Quimioterapia, corticoides e inmunosupresores
Pancreatitis, perforación visceral, etc.
Politraumatismo
Gran quemado

Tabla adaptada de (Pemán & Salavert, 2012)

En cuanto a los factores de riesgo de aspergilosis, al igual que en las candidiasis, van a ser aquellos que alteren la inmunidad del huésped o que produzcan la rotura de las barreras mucocutáneas. Siendo, la aspergilosis invasora la infección por hongos más prevalente en el enfermo hematológico y con trasplante de células hematopoyéticas, provocando una gran

morbilidad y una mortalidad atribuible en torno al 50% (Pemán & Salavert, 2012; Sanz Alonso, Jarque Ramos, Salavert Lletí, & Pemán, 2006). Así se muestran en la siguiente tabla algunos de estos factores relacionados con la infección por *Aspergillus* spp.

Tabla 3. Factores de riesgo para el desarrollo de aspergilosis invasora

Factores de riesgo para el desarrollo de Aspergilosis invasora
Neutropenia
Déficits de función fagocitaria
Alteraciones de la inmunidad celular
Uso de corticoides y otros inmunosupresores
Rotura de barreras mucocutáneas
Exposición ambiental
Neutropenia: LMA/SMD o alo-TPH
Pacientes con EICH en tratamiento inmunosupresor
Receptores de órgano sólido
Infección por VIH-SIDA sin tratamiento antirretroviral (CD4<100cel/ μ l)
Enfermedad granulomatosa crónica
Uso de terapias biológicas
Paciente crítico no hematológico
EPOC en tratamiento corticoideo crónico
Cirrosis hepática, enfermedad hepática avanzada
Post cirugía mayor y/o compleja

Tabla adaptada de (Pemán & Salavert, 2012)

1.1.4 INFECCIONES FÚNGICAS DIFERENTES DE CANDIDEMIA EN EL PACIENTE

HOSPITALIZADO

A pesar de que la candidemia es la manifestación más común, el alcance de las infecciones fúngicas invasoras abarca una amplia gama de enfermedades como la candidiasis peritoneal, la ocular, endocarditis, infecciones urinarias, candidiasis osteoarticulares, del sistema nervioso central, candidiasis crónicas diseminadas en pacientes con cánceres

hematológicos o infecciones por hongos filamentosos. La aparición de estas infecciones puede producirse por diseminación hematógena tras una candidemia, o bien, por la entrada directa de *Candida* sp. desde líquidos estériles, tal y como se muestra en la imagen inferior (Cervera, 2012; Kullberg & Arendrup, 2015).

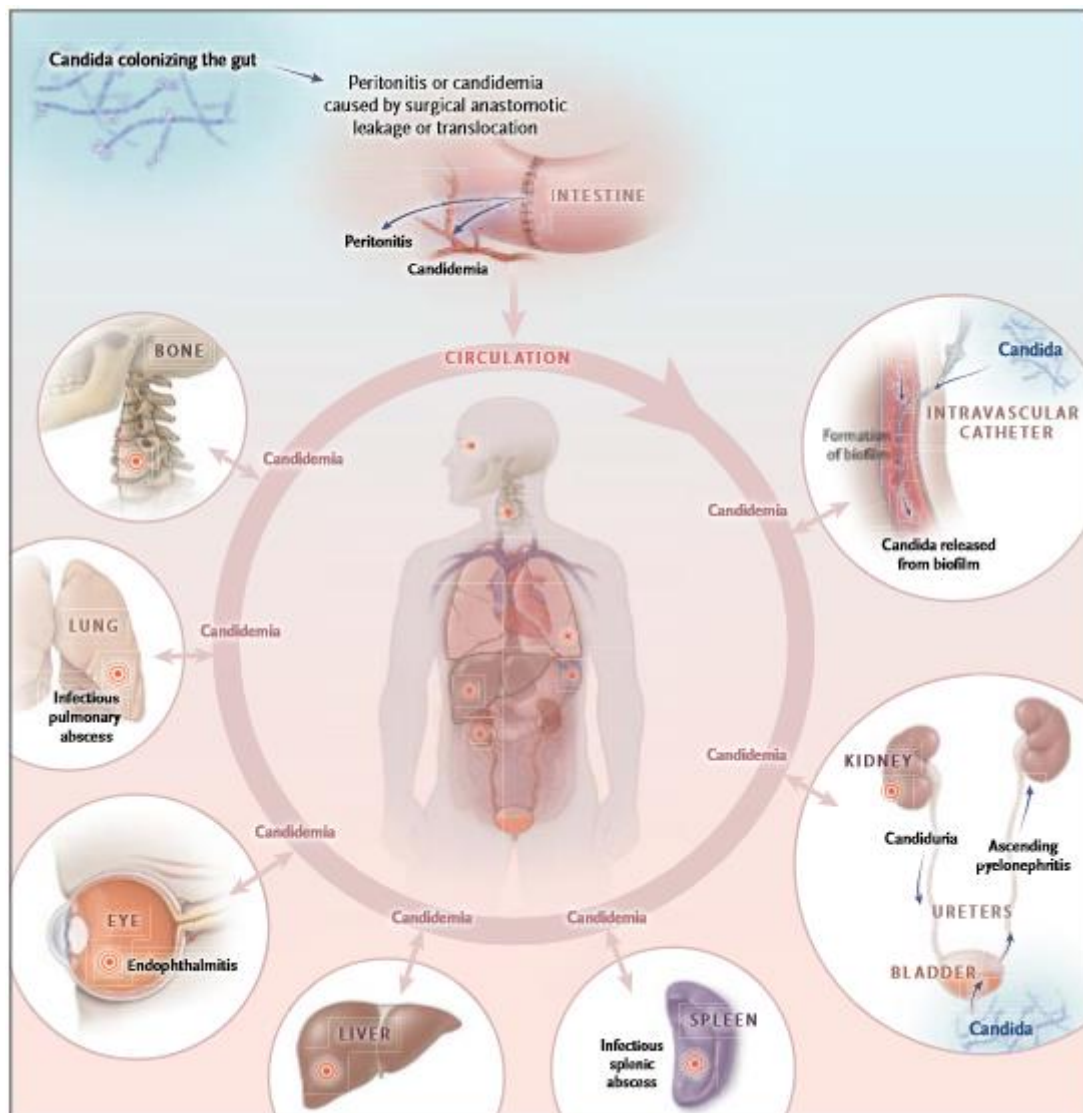


Figura 1. Patogénesis de la enfermedad fúngica invasora. Fuente: (Kullberg & Arendrup, 2015)

Candidiasis peritoneal

Los estudios muestran que el peritoneo es el foco inicial de las candidemias hasta en el 17% de los pacientes. Siendo dos de los diagnósticos más habitualmente encontrados en estos

pacientes las perforaciones gastrointestinales (24%) y las pancreatitis graves (11%) (Hernandez, Balaguer, Armero, Baldo, Gomez, & Solaz, 2013).

Entre los patógenos que causan peritonitis terciaria posquirúrgica, encontramos con bastante frecuencia a *Candida* sp., asociándose además su aislamiento en el líquido peritoneal con un peor pronóstico (Cervera, 2012).

Para el diagnóstico de la peritonitis por *Candida* sp., la presencia de levaduras en el líquido peritoneal será suficiente al tratarse de un fluido estéril. Siendo de gran importancia el procesamiento de las muestras para obtener una información que puede ser decisiva para el diagnóstico. La especie más frecuente aislada en las candidiasis peritoneales es *C. albicans* (58%), seguida de *C. glabrata* (20%), *C. krusei* (8%), *Candida kefyr* (5%), *Candida parapsilosis* (3%), *Candida tropicalis* (3%), *Candida ciferii* (2%) y *Candida lusitaniae* (1%) (Hernandez et al., 2013).

La aparición de la peritonitis candidiásica se ha descrito en la literatura sobretodo en pacientes que presentaban alguna de las siguientes factores de riesgo, como ser mujer, afectación del tracto gastrointestinal superior como origen de la peritonitis, padecer un fallo cardiovascular intraoperatorio o haber recibido tratamiento antibiótico previo (Dupont, Bourichon, Paugam-Burtz, Mantz, & Desmots, 2003).

Los pocos datos disponibles sugieren que la candidiasis abdominal invasiva podría ser mucho más común de lo que parece, con una mortalidad que puede llegar hasta el 41% (Cervera, 2012; Kullberg & Arendrup, 2015).

Candidiasis ocular

Una de las complicaciones sistémicas más graves de la candidemia es la afectación ocular, presentando como síntomas más habituales la visión borrosa y las miodesopsias,

pudiendo llegar a una pérdida de visión. Siendo necesario para su diagnóstico la aparición de un hemocultivo positivo para *Candida* sp. y hallazgos característicos en el examen oftálmico (Pérez-Blázquez, 2009; Vinikoor, Zoghby, Cohen, & Tucker, 2013).

La candidiasis intraocular abarca desde una coriorretinitis, con afectación restringida a las capas coriorretinianas, hasta una infección grave del cuerpo vítreo. Apareciendo la enfermedad invasora producida por *Candida* sp. como la causa más habitual de endoftalmitis endógena (Oude Lashof et al., 2011; Pérez-Blázquez, 2009). El tratamiento va a depender del diagnóstico, limitándose al uso de antifúngicos sistémicos en el caso de las coriorretinitis, mientras que en aquellos pacientes que presenten vitritis o endoftalmitis, puede ser necesaria la administración intravítrea de antifúngicos o una vitrectomía temprana (Shah, McKey, Spirn, & Maguire, 2008).

En la actualidad no existe consenso sobre la realización del examen oftalmológico a todos los pacientes con candidemia. Los autores que postulan que no sería necesaria esta revisión en todos los pacientes, alegan que estas recomendaciones provienen de una época en la que los antifúngicos utilizados eran menos efectivos que los prescritos actualmente, de hecho, el uso de antifúngicos con elevada penetración en el sistema nervioso central podría ser uno de los factores que han provocado la disminución en el número de casos de abscesos vítreos. Estos autores consideran únicamente necesaria la realización de esta prueba en aquellos pacientes sin posibilidad de referir las alteraciones visuales, como serían los pacientes pediátricos con candidemia o los pacientes críticos con candidiasis invasora, en los cuales sería imperativa la realización del examen ocular dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, principalmente cuando el tratamiento se haya realizado con antifúngicos con baja penetración como las equinocandinas (Pérez-Blázquez, 2009; Vinikoor et al., 2013). Recomendándose una nueva revisión a las dos semanas sobre todo si han aparecido nuevos signos o el paciente no es capaz de describir los síntomas (Shah et al., 2008).

Aun así, la recomendación de las Guías IDSA del 2016 continúa siendo la realización de un examen oftalmológico en todos los pacientes no neutropénicos con candidemia, preferiblemente en la primera semana tras el diagnóstico (Pappas et al., 2016).

Entre los factores de riesgo descritos para la afectación ocular por *Candida* sp. se encuentran que la especie aislada sea *Candida albicans* y la presencia de síntomas visuales o la incapacidad de referir estos síntomas (Shah et al., 2008).

La prevalencia de *Candida* sp. intraocular en estudios previos a la era del fluconazol se estimaba en torno al 28-45%, estudios más actuales y en los cuales se excluyen aquellas lesiones no específicas estiman una prevalencia entorno al 1-16%, siendo la mayor parte de ellas coriorretinitis sin afectación vítrea. Esta disminución de la prevalencia se debería al uso de las terapias empíricas iniciadas de manera temprana, así como al avance en el diagnóstico microbiológico mediante el estudio de marcadores (Pérez-Blázquez, 2009; Vinikoor et al., 2013).

Endocarditis e infección de dispositivos intracardiacos por *Candida* sp.

La endocarditis por *Candida* sp. es una complicación de la candidemia poco habitual pero con un desenlace mortal en un gran número de casos. Dentro de los factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de este tipo de infección descritos con mayor frecuencia encontramos, el haber sido sometido a una cirugía previa, tener accesos vasculares, el uso previo de antibióticos, padecer una enfermedad cardíaca subyacente, ser portador de válvulas protésicas y estar en situación de inmunosupresión (Baddley et al., 2008).

Se trata de un tipo de infección asociada en la mayoría de los casos a la asistencia sanitaria. Los casos adquiridos en la comunidad se han asociado habitualmente al uso de drogas por vía parenteral, o en pacientes con válvulas protésicas o dispositivos intracavitarios (Arnold et al., 2015).

El tratamiento de la endocarditis por *Candida sp.*, tanto si se trata de una endocarditis de válvula nativa, o de válvula protésica, o asociada a dispositivo intracardiaco, va a ser la cirugía. La sustitución o recambio valvular o extracción del dispositivo ha de combinarse con tratamiento antifúngico para conseguir la curación de la infección. En los casos en los que la cirugía este contraindicada el tratamiento antifúngico debes ser prolongado por la posibilidad de recidivas (Cervera, 2012).

Infección urinaria por *Candida sp.*

La penetración y colonización de las mucosas por parte de las especies de candida presentes en el tracto gastrointestinal, en el tracto genital y en la piel en personas sin factores de riesgo va a ser poco probable. Esto es diferente en los pacientes hospitalizados, en los cuales las condiciones asociadas a la hospitalización van a hacer que se adquieran una serie de factores de riesgo que provoquen que la candiduria se convierta en un hallazgo habitual, aislándose con mayor frecuencia *C.albicans*, entre un 50% y un 70%, seguida por *C.glabrata*, aumentando los aislados de esta última en determinados pacientes como son aquellos con enfermedades hematológicas o trasplantados. El hecho de que la candiduria aparezca de una manera tan frecuente, le plantea al clínico el problema de tener que decidir si se encuentra ante una contaminación, muy habitual en las muestras obtenidas de mujeres, una colonización o una infección del tracto urinario (Kauffman, 2014).

Aunque existe la posibilidad de que la presencia de candiduria se deba a una candidiasis diseminada, esto es poco probable, con la excepción de neonatos y pacientes inmunodeprimidos, en los que la existencia de candiduria es más probable que se deba a una infección diseminada por *Candida sp.*, también van a presentar un mayor riesgo de candidemia secundaria los pacientes con candiduria que vayan a ser sometidos a manipulación urológica. Por lo que estas poblaciones de pacientes aunque no presenten síntomas deben ser tratados con antifúngicos (Cervera, 2012; Fisher, Sobel, Kauffman, & Newman, 2011; Kauffman, 2014).

Por tanto, uno de los principales problemas que vamos a encontrar en los pacientes con candiduria va a ser el uso innecesario de antifúngicos. Se ha visto que la resolución de los factores de riesgo que provoquen esta presencia de candida en orina, así como la retirada o reemplazo de la sonda vesical o la retirada del tratamiento antibiótico son medidas suficientes para resolver la candiduria, sin la necesidad de tratamiento antifúngico. E incluso en aquellos casos en los que no se encuentra un factor de riesgo, en la gran mayoría de los casos la candiduria se acaba resolviendo por si sola sin la necesidad de tratamiento (Fisher et al., 2011).

Los factores predisponentes de candiduria más frecuentes descritos en la literatura van a ser aquellos que afecten directamente a las vías urinarias como haber sido sometido a trasplante renal, o a instrumentación de las vías urinarias, la existencia de bacteriuria concomitante, , presentar alteraciones estructurales en el tracto genitourinario, ser portador de sonda vesical, presentar disfunciones vesicales, función renal disminuida, o nefrolitiasis, pero también se han descrito como factores de riesgo el padecer diabetes mellitus, encontrarse en los extremos de edad, el sexo femenino, una hospitalización prolongada, la estancia en UCI y el uso de antibióticos de amplio espectro (Fisher et al., 2011).

Candidiasis osteoarticular

La osteomielitis fúngica es una enfermedad poco común pero que causa una gran morbilidad, sobre todo si se retrasa su tratamiento por no tener en cuenta a *Candida* sp. como un posible patógeno óseo (Gamaletsou et al., 2012; Kholi & Hadley, 2005).

Las osteomielitis fúngicas o las artritis fúngicas se pueden producir por diseminación hematológica, inoculación directa o llegada desde un foco adyacente, aunque en más de la mitad de los casos será por diseminación hematológica (Gamaletsou et al., 2012; Kholi & Hadley, 2005).

Las vértebras seguidas por el esternón son los lugares más comúnmente afectados tras un episodio de candidemia, aunque un elevado número de pacientes presentan más de un sitio de osteomielitis, con un esquema muy variado de patologías, así como una alta tasa de recurrencias (Kholi & Hadley, 2005; Miller et al., 2015).

Dentro de las especies de candida encontradas en este tipo de infección parece que *C. parapsilosis* se encuentra con mayor frecuencia, posiblemente debido a su mayor tendencia a la formación de biofilms (Miller et al., 2015).

El tratamiento tanto de las osteomielitis como de las artritis fúngicas va a requerir valoración quirúrgica (desbridamiento, drenaje o retiradas de prótesis) asociado a tratamiento antifúngico prolongado debido a la alta tasa de recaídas que presenta esta patología, teniendo en cuenta que las concentraciones necesarias tanto de equinocandinas como de anfotericina B necesarias para su erradicación suelen ser elevadas, al tener que penetrar en un biofilm (Cervera, 2012; Miller et al., 2015). Respecto a la duración del tratamiento antifúngico, los estudios muestran que a pesar de conseguir una respuesta completa o parcial durante el tratamiento, este se asocia con unas recaídas en torno al 30% en aquellos pacientes en los que el tratamiento antifúngico se había administrado con una duración media de 3 meses. Debido a esto, las últimas recomendaciones de las guías prolongan el tratamiento de la osteomielitis fúngica hasta 6-12 meses y hasta 6 semanas en los casos de artritis, e incluso tratamiento antifúngico supresivo de por vida en aquellos casos en los que la retirada de la prótesis no sea posible (Gamaletsou et al., 2012; Pappas et al., 2016).

Infección fúngica del Sistema Nervioso Central

Las infecciones fúngicas del sistema nervioso central han aumentado en los últimos años, al igual que el resto de las enfermedades fúngicas invasoras, debido al aumento de la

población inmunocomprometida, así como por los avances en las técnicas diagnósticas (Mathur, Johnson, & Sze, 2012).

De la misma manera que en el resto de las candidiasis invasoras la llegada de *Candida* spp. al sistema nervioso central podrá producirse por diseminación hematógica o como consecuencia de procedimientos neuroquirúrgicos (craneotomías o implantación de dispositivos) (Cervera, 2012).

Los hongos que fundamentalmente producen afectación del sistema nervioso central son *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. (Mathur, Johnson, & Sze, 2012). Siendo la especie de candida más habitual *Candida albicans*, aunque también hay descritos casos con aislamiento de *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*. Mientras que *Candida glabrata* por el momento aparece de manera más infrecuente (Henao & Vagner, 2011).

El problema a la hora de identificar las infecciones fúngicas del sistema nervioso central subyace en que la manifestación más frecuente en estos pacientes va a ser la disminución en el nivel de conciencia. Puesto que la mayoría de los pacientes van a ser pacientes sépticos y en muchos casos sedados, esta disminución en el nivel de conciencia es fácil que pase desapercibida. Mostrando los estudios que hasta la mitad de los pacientes que fallecen de candidiasis invasora tenían una presencia en el cerebro de *Candida* sp. (Sánchez-Portocarrero, Pérez-Cecilia, Corral, Romero-Vivas, & Picazo, 2000)

Los factores de riesgo de infección fúngica del sistema nervioso central que se recogen con mayor frecuencia en la literatura son aquellos que aumentan las probabilidades de desarrollar una candidemia, y por tanto, aumentan también las posibilidades de sufrir una infección fúngica del sistema nervioso central. Estos factores abarcan aquellos que produzcan situaciones de inmunosupresión en el huésped así como la ruptura de la barrera

hematoencefálica por cirugía o trauma, o la presencia de catéteres intravenosos (Scully, Baden, & Katz, 2008).

Candidiasis crónica diseminada

La candidiasis crónica diseminada afecta casi en exclusividad al paciente oncohematológico. Se trata de una forma diferente de la candidiasis diseminada y va a afectar fundamentalmente al hígado y al bazo, y en ocasiones también a los riñones y otros órganos (Masood & Sallah, 2005).

La candidiasis crónica diseminada puede considerarse un síndrome de reconstitución inmune al aparecer cuando el paciente se recupera de la neutropenia, por lo que es habitual la prescripción en muchos casos de corticoides (Cervera, 2012; De Castro et al., 2012).

Infecciones por hongos filamentosos

Respecto a las infecciones por hongos filamentosos, su prevalencia en España, como nos muestra el estudio FILPOP, se encuentra en torno a 0,016/1000 habitantes. Siendo el hongo aislado con mayor frecuencia *Aspergillus* sp. (86,3%), seguido de *Scedosporium* sp. (4,7%).

En este estudio, el 95% eran aislados de muestras respiratorias, de las cuales el 60% se consideraron colonizaciones. *A.fumigatus* representa menos del 50% de los aislados, observándose diferencias regionales en cuanto a la distribución de *A.flavus*, *A.terreus* y *A.niger* (Alastruey-Izquierdo et al., 2013).

Las formas clínicas de la aspergilosis abarcan un amplio espectro de enfermedades, abarcando desde las aspergilosis broncopulmonares alérgica, no invasivas, aspergilosis pulmonar crónica, o las aspergilosis invasivas que, aunque habitualmente suelen producirse a nivel pulmonar también pueden afectar al tracto gastrointestinal o la piel, e incluso en

determinados casos puede llegar a diseminarse hasta el sistema nervioso central, ojos, hígado y otros órganos, si bien es verdad que la invasión tisular algo poco común ante la ausencia de inmunosupresión (Fortún, Meije, Fresco, & Moreno, 2012). De ahí que la mayoría de los pacientes que padecen una aspergilosis invasora sean pacientes inmunocomprometidos con un origen nosocomial en la mayoría de los casos, siendo el aire la fuente más importante de *Aspergillus* sp. Aunque en el ambiente ambulatorio también se han detectado casos de aspergilosis invasiva, sobretodo en un perfil concreto de pacientes como son los receptores alogénicos de trasplante de células madre (Sanz Alonso et al., 2006).

Siendo por tanto los factores de riesgo de la aspergilosis invasora aquellos que produzcan la inmunosupresión del paciente así como las situaciones que produzcan un aumento en el número de conidias en el aire favoreciendo así su inhalación, como son por ejemplo las obras de construcción (Fortún et al., 2012). Por lo que, al igual que en el resto de las candidiasis invasoras, el aumento de pacientes inmunodeprimidos ha hecho que aumenten también estas patologías, en concreto en este caso por el aumento de pacientes con enfermedad obstructiva crónica en tratamiento con corticoides.

La base del tratamiento en todas las formas de aspergilosis son voriconazol y anfotericina B liposomal (Patterson et al., 2016).

Una de las dificultades a la hora de instaurar el tratamiento en esta patología radica en saber diferenciar cuando nos encontramos ante una colonización o una infección. Debido a que, como se describe en la literatura, un porcentaje muy elevado de cultivos de muestras no estériles positivas para *Aspergillus* sp. son colonizaciones (Perfect et al., 2001).

1.1.5 RESISTENCIA A ANTIFÚNGICOS

Las resistencias descritas a los diferentes antifúngicos disponibles en la actualidad según el área geográfica se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4. Porcentaje de cepas resistentes a equinocandinas y azoles según región geográfica.

		% RESISTENTES A CADA ANTIFÚNGICO SEGÚN REGIÓN GEOGRÁFICA					
		Anidulafungina	Caspofungina	Micafungina	Fluconazol	Posaconazol	Voriconazol
<i>C.albicans</i>	EUROPA	0,0	0,4	0,4	0,2	8,3	0,2
	NORTE AMERICA	0,0	0,0	0,0	0,6	0,6	0,6
	AMERICA LATINA	0,0	0,0	0,0	0,0	6,5	0,0
	ASIA-PACÍFICO	0,0	0,6	0,0	0,6	0,6	0,6
<i>C.glabrata</i>	EUROPA	1,7	1,7	1,1	6,3	2,9	9,1
	NORTE AMERICA	1,6	1,6	1,3	9,8	3,3	11,1
	AMERICA LATINA	0,0	0,0	0,0	5,3	5,3	7,9
	ASIA-PACÍFICO	3,8	1,9	1,9	13,5	5,8	13,5
<i>C.parapsilosis</i>	EUROPA	0,0	0,0	0,0	3,1	0,5	0,0
	NORTE AMERICA	1,2	0,0	0,0	0,0	1,2	0,0
	AMERICA LATINA	1,0	0,0	0,0	1,0	3,9	0,0
	ASIA-PACÍFICO	0,0	0,0	0,0	5,4	6,5	1,1
<i>C.tropicalis</i>	EUROPA	0,0	0,0	0,0	1,1	7,9	0,0
	NORTE AMERICA	0,0	0,0	0,0	2,7	7,3	0,9
	AMERICA LATINA	0,0	0,0	0,0	0,0	2,6	0,0
	ASIA-PACÍFICO	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>C.krusei</i>	EUROPA	0,0	0,0	0,0		7,1	0,0
	NORTE AMERICA	0,0	0,0	0,0		17,5	2,5
	AMERICA LATINA	0,0	0,0	0,0		25,0	0,0
	ASIA-PACÍFICO	0,0	0,0	0,0		33,3	0,0

Tabla adaptada de (Pfaller, Messer, Woosley, Jones, & Castanheira, 2013)

Los motivos de la aparición de estas resistencias continúan siendo controvertidos. Si bien hay múltiples autores que han identificado el uso previo de azoles como un factor de riesgo en la aparición de especies resistentes a estos, otros alegan que esta asociación no está tan clara, que aunque creen que efectivamente existe una contribución al cambio epidemiológico en el uso de fluconazol, indican que no se ha podido establecer aún una relación directa.

Algún estudio nos muestra incluso, en función del antifúngico utilizado durante el mes previo, que especie de candida va a ser más frecuente. De tal manera que si el tratamiento previo se había producido con equinocandinas, la especie aislada con mayor frecuencia era *C.parapsilosis*, mientras que en aquellos pacientes con exposiciones previas a azoles la especie aislada más habitual era *C.krusei* (Puig-Asensio et al., 2014a). Otro estudio similar realizado en Francia, analizó también la distribución de los aislados de *Candida* sp. en pacientes con candidemia, en función de si existía profilaxis con antifúngicos y si esta había sido con fluconazol o caspofungina, observando que en aquellos sin profilaxis la especie más habitual era *C. albicans*, mientras que en los que habían recibido profilaxis con fluconazol, la proporción de *C.glabrata* aumentaba hasta casi alcanzar el mismo número de aislados. Pero que en aquellos que habían recibido profilaxis con caspofungina, las especies más frecuentemente aisladas fueron *C.parapsilosis* y *C. glabrata*, con mayor número de aislados que *C.albicans* (Lortholary, Desnos-Ollivier, Sitbon, Fontanet, Bretagne, & Dromer, 2011).

Del mismo modo, en un estudio danés estudiaron la distribución de las especies en función de si los pacientes habían recibido o no profilaxis con antifúngicos y durante cuánto tiempo. Observándose que en aquellos que no habían recibido profilaxis o la habían recibido durante un máximo de siete días la especie aislada más frecuente era *C.albicans* (que suponía más de la mitad de los aislados), mientras que en aquellos que habían recibido profilaxis antifúngica durante más de 7 días, la distribución de especies aisladas se modificaba drásticamente, apareciendo prácticamente con la misma frecuencia aislados de *C.krusei*, *C.glabrata* y *C.albicans* (Arendrup et al., 2011b).

Dentro de los autores que alegan que este cambio no sólo es debido al uso previo de antifúngicos, defienden que el perfil de pacientes donde se han realizado estos estudios suele ser bien el de pacientes muy inmunodeprimidos, con neutropenia y mucositis por tratamientos quimioterápicos muy agresivos en los cuales la colonización e invasión por especies de candida

menos virulentas va a ser más sencilla al encontrarse debilitadas sus barreras de defensa, o bien pacientes hospitalizados, en los cuales se facilitaría la propagación de estas especies. Indicando que la profilaxis con azoles en estos pacientes sería más que un factor de riesgo de aparición de especies diferentes a *C.albicans*, un marcador de este tipo de pacientes con mayor probabilidad de sufrir invasión por estas especies (Hope et al., 2002; White, 1997).

La realidad es que los estudios epidemiológicos parece que muestran una tendencia al alza en las especies no albicans.

En los últimos años también se han llevado a cabo estudios para tratar de encontrar otros factores diferentes al uso de antifúngicos previos que contribuyan a la infección por especies de *Candida no albicans*. Así por ejemplo, en un estudio realizado en pacientes con candidemia, observaron que en los pacientes con candidemia por *C.parapsilosis*, aparecían como factores de riesgo más frecuentes las cirugías previas o los catéteres periféricos. Mientras que las candidemias por *C.krusei* aparecieron con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, con uso previo de antifúngicos, enfermedad hematológica, trasplante de células hematopoyéticas, neutropenia o terapia inmunosupresora con corticoides. Sin embargo, las candidemias por *C.glabrata* se relacionaron con pacientes de mayor edad o haber recibido un trasplante de órgano sólido. Los pacientes que presentaron candidemia por *C. albicans*, eran los que padecían menos enfermedad hematológica y menos trasplantes de células hematopoyéticas (Horn et al., 2009).

Respecto a *Aspergillus* spp., los azoles son el tratamiento de primera línea para las infecciones producidas por estos hongos. Sin embargo cada vez se documentan más *A.fumigatus* resistentes a azoles tanto en el medio hospitalario como ambientales (García-Rubio, Cuenca-Estrella, & Mellado, 2017)

1.2 GENERALIDADES ANTIFÚNGICOS

En los últimos años se han comercializado una serie de nuevos antifúngicos sistémicos como las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina), los conocidos como azoles de segunda generación (voriconazol y posaconazol), y nuevas formulaciones de anfotericina B, con menor toxicidad que anfotericina B deoxicolato, como anfotericina B liposomal, anfotericina B complejo lipídico y anfotericina B dispersión coloidal.

La necesidad de controlar bien el uso de estos fármacos, para asegurar el correcto tratamiento de los pacientes, evitando interacciones, toxicidades y la aparición de resistencias, maximizando el coste-efectividad de estos, hizo que en la mayoría de hospitales desde que están disponibles hayan estado controlados, en la mayoría de los casos por acciones restrictivas y siempre tras el visto bueno de un microbiólogo o un farmacéutico hospitalario.

1.2.1 FORMULACIONES LIPÍDICAS DE ANFOTERICINA B

La molécula de anfotericina es una molécula anfipática que se va a fijar a los esteroides de la membrana de la célula fúngica, alterando la permeabilidad de esta y provocando su muerte con una relativa especificidad al presentar una mayor afinidad por el ergosterol de la membrana de la célula fúngica que por el colesterol de las células de los mamíferos (Florez, Armijo, & Mediavilla, 2014).

Los polienos presentan una actividad fungistática o fungicida dependiendo del hongo y de la concentración alcanzada en el lugar de la infección. Son fármacos concentración dependientes con prolongado efecto post-antifúngico y cuyo índice predictivo farmacodinámico de eficacia es C_{max} / MIC (Lepak & Andes, 2014).

La primera anfotericina B disponible fue anfotericina B deoxicolato cuyo mayor problema era su toxicidad, fundamentalmente por producir reacciones asociadas a la infusión y nefrotoxicidad, lo que limitaba su dosis. El mecanismo de nefrotoxicidad descrito para

anfotericina B es por citotoxicidad directa en los túbulos renales, afectando a la reabsorción proximal y distal de electrolitos, con pérdidas de potasio, sodio y magnesio. Provocando indirectamente una disminución del flujo renal y una reducción del filtrado glomerular (Gubbins & Amsden, 2011; Slain, 1999).

Durante las décadas de los 80 y 90 se desarrollaron nuevas formulaciones lipídicas de anfotericina B, con menor nefrotoxicidad. Estas formulaciones fueron anfotericina B complejo lipídico, anfotericina B liposomal y anfotericina B dispersión coloidal.

Estas tres presentaciones lipídicas presentaban diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas tanto con anfotericina B deoxicolato como entre ellas. En cuanto a la penetración en el sistema nervioso central, anfotericina B liposomal ha demostrado una mayor penetración, obteniendo mejores resultados frente a las otras formulaciones en modelos de candidiasis invasora del sistema nervioso central, así como mayores niveles en sangre que las otras dos formulaciones lipídicas. Mientras que anfotericina B complejo lipídico y anfotericina B dispersión coloidal alcanzan concentraciones mucho mayores en el espacio intracelular y en los órganos del sistema reticuloendotelial como el hígado y el bazo (Azanza & Barberan, 2012; Lepak & Andes, 2014; Ringdén et al., 1991; Slain, 1999; Vogelsinger et al., 2006). Observándose también una mayor concentración de anfotericina B complejo lipídico en el pulmón (Lepak & Andes, 2014).

Mientras que no se observan diferencias entre la farmacocinética plasmática de anfotericina B dispersión coloidal y anfotericina B deoxicolato, sí que se ha visto una captación más rápida por el sistema retículo endotelial de la formulación de anfotericina B complejo lipídico y unos niveles en sangre mayores y más prolongados con anfotericina B liposomal que con anfotericina B deoxicolato (Groll, Piscitelli, & Walsh, 2001).

En lo que respecta a la disminución de la nefrotoxicidad, se ha observado que, posiblemente debido a la captación que sufre anfotericina B liposomal por parte del sistema retículo endotelial y su distribución en los tejidos, las concentraciones encontradas de esta en orina son mucho menores que las encontradas tras la administración de anfotericina B deoxicolato. Siendo por tanto los liposomas los responsables de la reducción de la nefrotoxicidad del fármaco mediante la disminución de la concentración de este en los riñones (Bekersky, Fielding, Dressler, Lee, Buell, & Walsh, 2002). De igual manera, los estudios también muestran concentraciones mayores en el riñón de la formulación coloidal respecto de la liposomal. (Vogelsinger et al., 2006).

En un estudio en el cual se compararon las diferentes elevaciones de creatinina tras la administración de anfotericina B complejo lipídico y anfotericina B liposomal, aunque no se observaron aumentos muy elevados de creatinina en ninguno de los grupos (con una mediana de aumento de 0,2–0,7 mg/dL), si se vio que anfotericina B liposomal era menos nefrotóxica, tanto a la dosis de 3 mg/kg/día como de 5mg/kg/día, respecto a anfotericina B complejo lipídico a 5 mg/kg/día (Wingard, White, Anaissie, Raffalli, Goodman, & Arrieta, 2000).

Actualmente las dos presentaciones disponibles en nuestro hospital son anfotericina B complejo lipídico y anfotericina B liposomal. Las indicaciones contempladas actualmente en las fichas técnicas son para anfotericina B complejo lipídico el tratamiento de la candidiasis invasiva grave y el de las micosis sistémicas graves (aspergilosis, criptococosis, fusariosis, etc.) en pacientes que no han respondido al tratamiento con otros agentes antifúngicos sistémicos, incluido anfotericina B deoxicolato o, en pacientes que presenten contraindicaciones para el uso de este último. Así como el tratamiento y la profilaxis de la leishmaniasis visceral (Abelcet-AEMPS). En el caso de anfotericina B liposomal las indicaciones aprobadas en ficha técnica son el tratamiento de micosis sistémicas graves, el tratamiento empírico de las micosis en pacientes con neutropenia grave y leishmaniasis visceral en inmunocompetentes e

inmunocomprometidos que no hayan respondido a antimoniales ni a anfotericina B convencional (Ambisome-AEMPS). A pesar de lo indicado en las fichas técnicas, en la actualidad el uso de anfotericina B deoxicolato en nuestro medio es prácticamente inexistente.

Respecto a las dosificaciones, anfotericina B complejo lipídico, tal y como se indica en ficha técnica, para el tratamiento de las micosis sistémicas es de 5 mg/kg/día, mientras que en la leishmaniasis visceral será de 3mg/kg/día hasta obtener una dosis total de 15 mg/kg (Abelcet-AEMPS). En el caso de anfotericina B liposomal, las dosis indicadas en la ficha técnica son de 1mg/kg/día a 3mg/kg/día para el tratamiento de las micosis sistémicas confirmadas y tratamiento empírico, en el caso del tratamiento de la leishmaniasis visceral, las dosis recomendadas en ficha técnica son de 1 a 1,5mg/kg/día durante 21 días o 3mg/kg/día durante 10 días (Ambisome-AEMPS). En el tratamiento con anfotericina B liposomal de la aspergilosis invasiva en pacientes inmunodeprimidos, el estudio AmBiLoad demostró que la dosis de 10mg/kg/día no presentaba diferencias estadísticamente significativas en cuanto a respuesta ni supervivencia a 12 semanas frente a la dosis de 3mg/kg/día, pero si una mayor nefrotoxicidad e hipopotasemia. Confirmando que en la aspergilosis invasiva en el paciente inmunosuprimido las dosis mayores de 3mg/kg/día lo único que aportaban era una mayor toxicidad (Fortún, 2007). Recordando siempre que las diluciones de ambos deben hacerse con suero glucosado para evitar la destrucción de las formaciones lipídicas.

Respecto a las interacciones de anfotericina B, van a ser fundamentalmente aquellas relacionadas con una potenciación de la nefrotoxicidad. Si bien es verdad que las formulaciones lipídicas presentan menos nefrotoxicidad, también están descritas interacciones con fármacos nefrotóxicos, por lo que en determinados casos, en los que el riesgo de nefrotoxicidad de los pacientes sea muy elevado, deberían valorarse el uso de otros antifúngicos no nefrotóxicos como equinocandinas o azoles (Gubbins & Amsden, 2011).

Las resistencias a anfotericina B son bastante infrecuentes. Dentro de los mecanismos descritos para estas se encuentran fundamentalmente las mutaciones en los genes ERG2 ó ERG3 que codifican enzimas que participan en la síntesis del ergosterol, con el consiguiente descenso de la cantidad de ergosterol, diana de acción de estos fármacos (Cuenca-Estrella M. , 2010).

Respecto a las toxicidades por estos antifúngicos, a parte de la nefrotoxicidad, se ha descrito toxicidad infusional por la administración de anfotericina B liposomal, se ha descrito una toxicidad pulmonar (con dolor de pecho, hipoxia y disnea), así como dolor abdominal, en costado y piernas, enrojecimiento y urticaria. Con anfotericina B dispersión coloidal y con anfotericina B complejo lipídico se han notificado casos de pacientes con hipoxia (Ashley, Lewis, Lewis, Martin, & Andes, 2006).

1.2.2 EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas son el grupo de antifúngicos más novedoso, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima (1→3)-β-D-glucanosintetasa, cuya función es catalizar la polimerización de UDP-glucosa en (1→3)-β-D-glucano, polisacárido de la pared celular de las células fúngicas, que se encarga de mantener la integridad y rigidez de la pared fúngica (Denning, 2003; Groll, Piscitelli, & Walsh, 1998).

Al actuar sobre la pared celular y carecer las células humanas de esta, van a presentar muchos menos efectos adversos que otras clases de antifúngicos.

Las equinocandinas son fármacos concentración dependiente, con prolongado efecto post-antifúngico, cuyo índice predictor de eficacia es C_{max}/MIC o AUC/MIC (Lepak & Andes, 2014).

Actualmente existen tres equinocandinas disponibles, caspofungina, micafungina y anidulafungina. Los tres con características farmacológicas similares y con actividad frente a

Candida sp. y *Aspergillus* sp. En la siguiente tabla se muestran las diferencias farmacocinéticas existentes entre las tres equinocandinas.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos de las equinocandinas en adultos

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Cmax (mg/L)	7,64	4,95	2,07-3,5
Biodisponibilidad			
t _{1/2} (horas)	09-11	11-17	24-26
Vd (L/kg)	0,14 (9,67 L)	0,215-0,242	0,5 (30-50L)
AUC (mg*h/L)	87,9-114,8	111,3	44,4-53
Unión a proteínas (%)	96-97	99,8	84
Metabolismo	Hidrólisis y N-acetilación. También degradación espontánea hasta producto inactivo	Vía catecol-O-metiltransferasa	No metabolismo: sufre degradación química lenta hasta metabolitos inactivos
ClT (ml/min/kg)	0,15	0,185	0,26
Fracción excretada en orina sin alterar	1,40%	0,70%	<1%
Eliminación	35% heces, 41% orina	40% heces, <15% orina	Primariamente en heces (<10% como fármaco inalterado), 1% orina
Penetración en líquido cerebroespinal	bajo	bajo	<0,1%
Ajuste en insuficiencia renal	No cambios farmacocinéticos significativos. No necesario ajuste	No cambios farmacocinéticos significativos. No necesario ajuste	No cambios farmacocinéticos significativos. No necesario ajuste
Ajuste en insuficiencia hepática	Child-Pugh 5-6: No	Child-Pugh 7-9: Cmax, Cl no se alteran significativamente, AUC desciende significativamente en comparación con sujetos sanos	No necesario ajuste
	Child-Pugh 7-9: Aumento significativo de AUC. Reducir dosis de mantenimiento a 35 mg/día		
	Child-Pugh >9: no hay datos		

Tabla adaptada de (Eschenauer, DePestel, & Carver, 2007)

Respecto a las indicaciones incluidas en las fichas técnicas, caspofungina está indicada en pacientes adultos y pediátricos, en el tratamiento de la candidiasis invasora, en el tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes refractarios o intolerantes a anfotericina B, formulaciones lipídicas de anfotericina B y/o itraconazol, así como en el tratamiento empírico ante la sospecha de infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos y con fiebre (Caspofungina-AEMPS). Anidulafungina estaría indicada en el tratamiento de la candidiasis invasiva en el paciente adulto no neutropénico (Anidulafungina-AEMPS). Mientras que micafungina estaría indicada en adultos en el tratamiento de la candidiasis esofágica, y en neonatos, niños y adultos en el tratamiento de la candidiasis invasiva y en la profilaxis de la infección por *Candida* sp. en pacientes sometidos a trasplante alogénico con neutropenias prolongadas (Micafungina-AEMPS).

La dosificación varía entre las tres equinocandinas disponibles. Para la dosificación de caspofungina en el paciente adulto, sería necesaria una dosis de carga de 70 mg, seguida por una dosis de mantenimiento de 50 mg/día, excepto en aquellos pacientes cuyo peso sea superior a 80kg, en los cuales el mantenimiento se realizará con 70 mg/día. En el paciente pediátrico será necesario ajustar en función de la superficie corporal, administrando una dosis de carga de 70 mg/m² (sin superar la dosis real de 70 mg) y un mantenimiento de 50 mg/m²/día, pudiéndose aumentar hasta 70 mg/m²/día (sin superar la dosis real de 70 mg) (Caspofungina-AEMPS). La dosificación de anidulafungina se debe hacer con una dosis de carga de 200 mg, seguida por un mantenimiento de 100mg/día (Anidulafungina-AEMPS). La dosificación de micafungina, a diferencia de las anteriores no requiere dosis de carga y se va a ajustar según el peso del paciente, para pacientes adultos con peso superior a 40kg las dosis se mantendrán fijas: el tratamiento de las candidiasis invasivas se hará con 100mg/día incrementable hasta 200mg/día si la respuesta no es adecuada, en el tratamiento de la candidiasis esofágica las dosis serán de 150mg/día y en profilaxis de 50 mg/día. Mientras que

en aquellos pacientes adultos con peso inferior a 40 kg las dosis van a ser según peso, en candidiasis invasivas 2mg/kg/día incrementable a 4 mg/kg/día, en candidiasis esofágica serán de 3mg/kg/día y en profilaxis de 1mg/kg/día. En el paciente neonato y pediátrico las dosificaciones serán igual que en el adulto (Micafungina-AEMPS).

Una de las ventajas de este grupo de antifúngicos es su bajo potencial para producir interacciones con otros fármacos (Cornely et al., 2012). No se metabolizan por el sistema enzimático del citocromo, sino que presentan un metabolismo hepático, y a las concentraciones alcanzadas en la práctica clínica tampoco inhiben la glicoproteína P, lo que hace que apenas se hayan descrito interacciones con esta familia de antifúngicos (Gubbins & Amsden, 2011)

Se ha descrito interacción de caspofungina con rifampicina, describiéndose dos eventos, por una parte el aumento transitorio de los niveles plasmáticos de caspofungina y por otra, una disminución de la concentración mínima de la caspofungina tras la administración continuada de ambos fármacos. Los mecanismos propuestos para esta interacción son por una parte el desplazamiento en el sistema transportador OATP1B1, del que ambos fármacos son sustratos y la rifampicina además es inhibidor, lo que provoca una disminución en la distribución de caspofungina aumentando por tanto sus concentraciones plasmáticas, y por otra parte un posible aumento de la captación de caspofungina por los tejidos inducida por la rifampicina que justificaría la disminución de las concentraciones de caspofungina. Mientras que el ascenso transitorio de las concentraciones de caspofungina no se cree que tenga una repercusión clínica relevante, el continuo descenso de las concentraciones de caspofungina a medida que continúa la coadministración sí que podría llegar a producir un fracaso terapéutico (Gubbins & Amsden, 2011). De ahí, que las guías recomienden un aumento en la dosis de caspofungina en los casos en los que sea necesaria la administración conjunta de ambos fármacos (Cornely et al., 2012).

Aquellas especies que carezcan en su pared de la diana de esta familia de fármacos, como son *Cryptococcus* spp. o *Fusarium* spp., van a ser intrínsecamente resistentes. Se han descrito también otros mecanismos de resistencia a esta familia, como las mutaciones del gen *Fks1*, involucrado en la codificación de la glucano-sintasa. De hecho, parece que esta mutación que se encuentra presente en todas las cepas de *C.parapsilosis* podría ser el motivo de su menor susceptibilidad a las equinocandinas (Cuenca-Estrella M. , 2010).

Respecto a las reacciones adversas, apenas se han notificado en esta familia de antifúngicos, siendo las más destacables aquellas asociadas a la infusión, que tal y como indican Ashley et al., al estar mediadas por la histamina parece que se solucionarían de la misma manera que las reacciones infusionales provocadas por la administración a más velocidad de la recomendada de la vancomicina, es decir, disminuyendo el ritmo de infusión y con la premedicación con antihistamínicos (Ashley et al., 2006).

1.2.3 AZOLES DE SEGUNDA GENERACIÓN

Estos triazoles fluorados son fármacos no concentración dependientes y con prolongado efecto post-antifúngico, su índice predictivo de eficacia es AUC/MIC (Lepak & Andes, 2014). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de varios pasos de la biosíntesis del ergosterol, el más importante es la inhibición de la 14- α -desmetilasa, provocando la inhibición de la desmetilación del 14- α -lanosterol. La acumulación de 14- α -metil-esteroles, precursores tóxicos del ergosterol, se relaciona con la pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica impidiendo el desarrollo celular.

En la actualidad contamos con dos fármacos de esta familia disponibles en nuestro hospital, voriconazol y posaconazol.

Voriconazol es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro que fue aprobado por la FDA en el año 2002, incluyendo actualmente las siguientes indicaciones: tratamiento de

aspergilosis invasiva, de la candidemia en pacientes no neutropénicos, así como de infecciones invasivas graves producidas por *Candida* spp. (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol, y tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp en adultos y niños de 2 años de edad o mayores (Voriconazol-AEMPS).

Existe tanto presentación para la administración por vía intravenosa, como por vía oral. La biodisponibilidad oral es >90% siempre y cuando el estómago este vacío, disminuyéndose su biodisponibilidad hasta en un 22% si se administra con comidas (Purkins, Wood, Klenermans, Greenhalgh, & Nichols, 2003).

Posaconazol se encuentra disponible también para su administración tanto por vía parenteral como por vía oral. Con dos presentaciones orales, en suspensión y comprimidos.

Las indicaciones actuales recogidas en ficha técnica para posaconazol son: tratamiento de la aspergilosis invasiva y de la fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos, tratamiento de la cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol o intolerantes a este fármaco, tratamiento de la coccidioidomicosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos, tratamiento de la candidiasis orofaríngea como terapia de primera línea en pacientes que presentan enfermedad grave o que están inmunodeprimidos, en los que se espera que la respuesta a la terapia tópica sea insuficiente.

Posaconazol está también indicado en la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en aquellos pacientes en los que se prevea que vayan a sufrir una neutropenia prolongada, y por tanto con un mayor riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras, como serían los pacientes hematológicos que estén recibiendo quimioterapia para leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos. Así como para receptores de trasplante de progenitores

hematopoyéticos que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas (Posaconazol-AEMPS). Siendo la indicación de profilaxis la más utilizada para este fármaco en nuestro hospital.

Para la dosificación de voriconazol por vía intravenosa se debe administrar una dosis de carga de 6mg/kg/12h (durante las primeras 24 horas), seguida de una dosis de mantenimiento de 4mg/kg/12h. Por vía oral la dosificación se debe de hacer en función del peso, si el paciente pesa 40 kg o más, la dosis de carga será de 400mg/12h (durante las primeras 24 horas), seguido de 200mg/12h (pudiendo aumentarse hasta 300mg/12h si la respuesta obtenida resulta insuficiente), mientras que si el peso del paciente es inferior a 40kg la dosis de carga debe ser de 200mg/12h (durante las primeras 24 horas), seguido de 100mg/12h (pudiendo aumentarse hasta 150mg/12h si respuesta insuficiente) (Voriconazol-AEMPS). En el caso de posaconazol por vía intravenosa se administrará una carga de 300mg/12h el primer día, seguido de un mantenimiento de 300mg/día. En las presentaciones orales, la posología va a variar dependiendo de si se trata de la suspensión oral o de los comprimidos, con la suspensión oral la dosificación en infecciones fúngicas invasoras será de 200 mg cuatro veces al día, o 400 mg dos veces al día; para el tratamiento de las candidiasis orofaríngeas será necesaria una dosis de carga de 200mg una vez al día, el primer día, luego 100 mg una vez al día, y en las profilaxis 200 mg tres veces al día. Cada dosis debe administrarse durante o inmediatamente después de una comida para aumentar la absorción oral y garantizar una exposición adecuada. En el caso de los comprimidos, cuya absorción, a diferencia de la suspensión oral no va a depender de la ingesta de alimentos, se administrarán tanto en el tratamiento como en la profilaxis con una pauta fija de dosis de carga de 300mg/12h el primer día, seguida de un mantenimiento con 300mg/día (Posaconazol-AEMPS).

Siendo de gran importancia, por tanto, el no utilizar indistintamente las dos presentaciones de posaconazol orales, por el riesgo de errores en su dosificación.

Esta familia de antifúngicos es la que presenta un mayor potencial de interacciones al comportarse los azoles como sustratos e inhibidores muy potentes del citocromo P. Todos los azoles sistémicos se comportan como inhibidores de CYP3A4, que se encuentra fundamentalmente expresado en intestino e hígado.

Voriconazol es un inhibidor competitivo muy potente de CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19 y se comporta también como inhibidor tanto competitivo como no competitivo de CYP3A4. Mientras que posaconazol únicamente inhibe CYP3A4 (Gubbins & Amsden, 2011).

Respecto a las resistencias documentadas para estos antifúngicos, el mecanismo que se ha descrito con mayor frecuencia es un mecanismo de resistencia secundaria consistente en la disminución de la concentración intracelular de los azoles, debida fundamentalmente a una sobreexpresión de bombas de flujo y a un aumento en la actividad de estas.

También se han descrito mutaciones en el gen ERG11, encargado de la codificación de la enzima 14- α -desmetilasa, codificándose una enzima alterada por la cual los azoles van a tener una menor afinidad.

Y tanto en el caso de voriconazol como en el de posaconazol aunque se ha visto que in vitro muestran actividad frente a *C.glabrata*, las cepas que aparecen como sensibles desarrollan resistencia con facilidad. En el caso de *C. krusei* se han descrito tanto cepas sensibles, con sensibilidad intermedia y resistentes a posaconazol y voriconazol (Cuenca-Estrella M. , 2010).

Los azoles son una familia de fármacos con muy buena tolerancia, destacando sobretudo la toxicidad hepática, por lo que se debe monitorizar la función hepática mientras el

paciente se encuentre en tratamiento con esta familia de fármacos. En el caso concreto de voriconazol se han descrito reacciones adversas visuales prolongadas, incluida visión borrosa, neuritis óptica y papiledema, así como fototoxicidad cutánea y pseudoporfiria (Ashley et al., 2006).

1.3 TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO

1.3.1 PROFILAXIS

La profilaxis debería aplicarse en aquellos pacientes con un elevado riesgo de infección fúngica.

A día de hoy esta profilaxis está bastante descrita y consensuada en el paciente neutropénico, pero fuera de ahí sigue sin estar claro cuáles serían los pacientes no neutropénicos que más se beneficiarían de esta.

1.3.1.1 PROFILAXIS EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

La profilaxis en el paciente oncohematológico sea posiblemente la más descrita en la literatura, de ahí que los factores que justifiquen esta profilaxis sean los que mejor se conozcan. Estos factores se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 6. Factores que justifican la profilaxis en el paciente onco-hematológico

Factores que justifican profilaxis antifúngica primaria en el paciente oncohematológico	
Edad > 40 años	EICH grados II-IV y tratamiento con inmunosupresores
Mal estado general (ECOG/OMS)	Trasplante autólogo si $CD34 < 2 \times 10^6/kg$
Neutropenia profunda ($RAN < 500$) y prolongada (>10 días)	Tratamiento con análogo de las purinas
LMA con altas dosis de citarabina	Tratamiento con alemtuzumab
Linfocitopenia ($CD4 < 200$)	Dosis altas de esteroides (>1 mg/kg/día, >2 semanas)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH)	Uso de terapias biológicas anti-TNF α (infiximab)
Donante no emparentado en el alo-TPH	Fallo del injerto
Mismatch HLA, no idéntico, parcialmente compatible	

Tabla adaptada de (Pemán & Salavert, 2012)

2.3.1.2 PROFILAXIS EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO

El impacto de la profilaxis en pacientes de las unidades de cuidados intensivos ha demostrado que en determinados grupos de pacientes críticos con elevado riesgo de sufrir enfermedad fúngica invasora la profilaxis con fluconazol es efectiva (Kullberg & Arendrup, 2015).

En base a esto las guías ESCMID recomiendan la profilaxis con fluconazol en aquellos pacientes que hayan sido sometidos a cirugía abdominal recientemente y que presenten perforaciones abdominales recurrentes o fugas anastomóticas (Cornely et al., 2012).

1.3.1.3 PROFILAXIS EN EL PACIENTE TRASPLANTADO

En el paciente con trasplante de órgano sólido, la incidencia de la infección fúngica invasora, y el tipo de hongo van a variar en función del órgano trasplantado. Entre los trasplantes con mayor incidencia de enfermedad fúngica invasora se encuentran el de intestino delgado y el de pulmón (Pemán & Salavert, 2012).

La incidencia de la infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido varía entre un 7% y un 42%. Asociándose a un peor pronóstico con unas tasas de mortalidad que llegan hasta el 90% en los casos de aspergilosis invasiva y hasta el 50% en las candidiasis invasoras (Sganga, Bianco, Frongillo, Lirosi, Nure, & Agnes, 2014).

Siendo la candidiasis invasiva la infección fúngica más común en todos los trasplantes de órgano sólido a excepción del trasplante de pulmón, en el cual la infección fúngica más frecuente será la producida por *Aspergillus* sp. (Pappas et al., 2010).

El primer año posttrasplante es el de mayor riesgo de infección fúngica, por la necesidad de repetir la cirugía, complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, disrupciones anastomóticas, necesidad de retrasplante, mayor grado de inmunosupresión, presión selectiva tras múltiples ciclos antibióticos, hiperglucemias, uso de catéteres venosos

centrales, nutrición parenteral, etc. (Florescu & Sandkovsky, 2015). Aproximadamente, el 80% de los pacientes con trasplante de órgano sólido sufren al menos un episodio de infección durante el primer año desde el trasplante, y sobre todo durante los primeros tres meses (Sganga et al., 2014).

La mayoría de las infecciones fúngicas intraabdominales se diagnostican en el primer mes, y suelen ser debidas principalmente a la propia enfermedad de base, contaminaciones del procedimiento quirúrgico y a la pérdida de la integridad de la mucosa intestinal. La candidemia sin embargo, tiende a tener un inicio más tardío, cercano a los seis meses posttrasplante, relacionándose más con el uso prolongado de catéteres venosos centrales, múltiples ciclos antibióticos o la necesidad de nutrición parenteral (Florescu & Sandkovsky, 2015).

Un estudio realizado por Abbot et al. sobre infecciones fúngicas en el pacientes con trasplante renal mostró como factores de riesgo de infección fúngica el padecer diabetes, diálisis prolongada pretrasplante, rechazo e inmunosupresión con tacrolimus (Abbott et al., 2001). Mientras que las mejoras en las cirugías requiriendo un menor tiempo de operación, menores requerimientos transfusionales, mejorías en las técnicas quirúrgicas y un descenso de retrasplantes han provocado un descenso en la incidencia de candidiasis invasoras (Singh, 2003).

En nuestro hospital el único trasplante de órgano sólido que se realiza es el renal. En torno al 90% de las infecciones fúngicas que se producen en el trasplantado renal son debidas a *Candida* sp., estando la candidiasis limitada en gran medida al tracto genitourinario con infección diseminada en menos del 5% de los pacientes. La aspergilosis invasiva es muy rara en este tipo de trasplante, siendo más frecuente si se produce un fracaso del injerto que requiera su recambio o hemodiálisis o terapia inmunosupresora intensa (Singh, 2003).

Según la exposición epidemiológica y el estado de inmunosupresión de cada paciente, debe valorarse individualmente el riesgo de infección fúngica, teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios así como la aparición de resistencias por el uso de las estrategias de profilaxis antifúngica (Khan, El-Charabaty, & El-Sayegh, 2015).

Y tal y como indican Kullberg et al., en este momento, con la evidencia disponible, posiblemente los pacientes trasplantados que se beneficiarían de esta profilaxis sean aquellos con trasplante de páncreas o de intestino delgado y pacientes concretos que se someten a trasplante de hígado con alto riesgo de candidiasis (Kullberg & Arendrup, 2015).

1.3.2 TRATAMIENTO EMPÍRICO

El tratamiento empírico se define como aquel tratamiento utilizado en un paciente febril con riesgo de candidiasis invasora que persiste febril sin evidencia microbiológica de infección. El uso de un antifúngico u otro va a depender de la epidemiología del centro, de las posibles interacciones y efectos adversos de los distintos antifúngicos (Cornely et al., 2012).

Teniendo siempre en cuenta la importancia del inicio temprano en el tratamiento de las infecciones fúngicas y la mortalidad excepcionalmente alta en aquellos pacientes con shock séptico atribuible a *Candida* spp., todas las acciones que se hagan con el fin de controlar el foco de la infección e instaurar el tratamiento antifúngico en el menor tiempo posible, van a repercutir en mejores resultados clínicos. Son múltiples los estudios que han identificado el inicio temprano de la terapia antifúngica indicada y el control del foco de la infección como los determinantes más importantes en la supervivencia de estos pacientes en shock séptico por *Candida* sp. (Andes et al., 2012; Kollef, Micek, Hampton, Doherty, & Kumar, 2012; Puig-Asensio et al., 2014b). Aunque sigue sin estar bien definido el momento de iniciar esta terapia antifúngica (Cornely et al., 2012), así como la duración correcta de esta, aunque la orientación que dan las guías, es de que en aquellos pacientes que están obteniendo una respuesta

adecuada al tratamiento la duración sea similar a la del tratamiento de una candidemia confirmada (Pappas et al., 2016).

Sin embargo, aunque el tratamiento antifúngico empírico en el paciente oncohematológico con neutropenia prolongada y fiebre de nueva aparición o refractaria es considerado por muchos expertos como un tratamiento estándar, el tratamiento empírico en el paciente crítico no neutropénico no está tan claro. Como indican las guías IDSA sobre el manejo de la candidiasis son pocos los estudios que han evaluado la eficacia de las estrategias empíricas. Debiendo reservarse la terapia empírica para aquellos pacientes críticos con factores de riesgo de candidiasis invasiva y sin otra causa conocida que justifique la fiebre, así como en pacientes con evidencia de infección intraabdominal y con factores de riesgo significativos para candidiasis, como la cirugía abdominal, fugas anastomóticas o pancreatitis necrotizantes, puesto que el uso generalizado de estos fármacos tendrá una serie de repercusiones negativas tanto a nivel de costes, toxicidades y posibilidad de emergencia de resistencias (Pappas et al., 2016).

1.3.3 TRATAMIENTO ANTICIPADO O PRE-EMPTIVE

La definición de tratamiento anticipado no está estandarizada en la literatura, lo que genera cierta confusión. A diferencia del tratamiento empírico, que sería un tratamiento iniciado en pacientes de alto riesgo de infección fúngica invasora y síntomas clínicos establecidos, pero sin evidencia microbiológica, el tratamiento anticipado, sería un tratamiento guiado por una prueba diagnóstica temprana (Zaragoza et al., 2008).

Dentro de estas pruebas no basadas en cultivo encontramos la detección de marcadores como el galactomano, el (1→3)-β-D-glucano o la detección del ADN fúngico (Timsit, Chemam, & Bailly, 2015).

Las recomendaciones de las guías IDSA en cuanto al tratamiento pre-emptivo es que la detección en suero de (1→3)-β-D-glucano en suero o plasma no cuenta con un respaldo suficiente como para recomendar su uso (Pappas et al., 2016).

De la misma manera, las guías ESCMID, indican que el papel de (1→3)-β-D-glucano y la prueba de la PCR, tanto para las aspergilosis como para las candidiasis, sigue siendo controvertido (Cornely et al., 2012). En la actualidad, se realiza la combinación de varias de estas pruebas para poder determinar el tratamiento pre-emptivo.

1.3.4 TRATAMIENTO DIRIGIDO

El tratamiento dirigido va a ser aquel que se inicia una vez se identifica el hongo causante de la infección.

Las recomendaciones de las guías europeas y americanas sobre el tratamiento dirigido en las candidiasis invasoras se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 7. Resumen de las recomendaciones en el tratamiento de las candidiasis invasoras de las guías IDSA, ESCMID y panel de expertos de ESCMID

Forma clínica o etiología	IDSA 2016	ESCMID 2012	Panel de expertos de la ESCMID
Candidemia en paciente no neutropénico:			
Paciente inestable (APACHEII≥15) o criterios de sepsis grave o consumo previo de azoles o sospecha de candidemia por candida resistente a azoles	Equinocandina	Equinocandina	Candina
Paciente estable sin consumo previo de azoles	Fluconazol	Fluconazol (poco recomendado, únicamente si <i>C.parapsilosis</i>)	Fluconazol
Candidemia en paciente neutropénico	Equinocandina o Formulaciones lipídicas de anfotericina B como alternativa (pero	Caspofungina o anfotericina B liposomal	Candina en pacientes sin criterios de sepsis graves y función renal y hepática normal

Forma clínica o etiología	IDSA 2016	ESCMID 2012	Panel de expertos de la ESCMID
Candidemia por <i>C. albicans</i>	más toxicidad anfotericina B)		
	Fluconazol en pacientes estables		
	Cambio de tratamiento a fluconazol en pacientes en tratamiento con equinocandinas		Fluconazol en paciente estable y candidemia no complicada. Cambio a fluconazol en pacientes en tratamiento con candidinas
Candidemia por <i>C. glabrata</i>	Equinocandina. No se recomienda cambio a fluconazol o voriconazol, únicamente en pacientes con aislados susceptibles		Candina. Mantener azol en pacientes que evolucionen bien con este tratamiento
Candidemia por <i>C. parapsilosis</i>	Fluconazol	Fluconazol	Azol
	Si el paciente recibe candina y evoluciona favorablemente, se contempla mantener el mismo tratamiento		Cambio a azol en pacientes en tratamiento con candina, independientemente de la evolución clínica del paciente.
Candidemia por <i>C. krusei</i>	Sin recomendación específica		Candina
Esofagitis por <i>Candida</i> spp.	Fluconazol (200 o 400mg/día). Equinocandina o anfotericina B en casos refractarios	Fluconazol	Sin recomendación específica
Candidiasis intraabdominal	Mismo tratamiento que el empírico de candidemia en paciente crítico no neutropénico	Sin recomendación específica	Sin recomendación específica
Candidiasis ocular	Lesiones graves o con afectación de la mácula: anfotericina B+ flucitosina	Anfotericina B liposomal +/- flucitosina. Alternativas, si se conoce sensibilidad, fluconazol y voriconazol	Sin recomendación específica
	Fluconazol o voriconazol en formas menos		

Forma clínica o etiología	IDSA 2016	ESCMID 2012	Panel de expertos de la ESCMID
	graves. Valorar cirugía y anfotericina B intravítrea		
Endocarditis e infección de dispositivos intracardiacos	Formulaciones lipídicas de anfotericina B ± flucitosina o equinocandina a dosis elevadas. Se recomienda siempre cirugía de sustitución valvular. Recambio del dispositivo intracardiaco en el caso de infección del mismo	Anfotericina B liposomal ± flucitosina. Y cirugía temprana	Formulaciones lipídicas de anfotericina B ± flucitosina o candina+ flucitosina
Infección urinaria	No tratar pacientes asintomáticos salvo en caso de neonatos, neutropenia o pacientes que se van a someter a manipulación urinaria, en los que se aconseja fluconazol o anfotericina B. Cistitis o pielonefritis por candida sensible a azoles: fluconazol (dosis de 200mg/día en cistitis y de 200-400mg/día en pielonefritis). Cistitis o pielonefritis por candida resistente a azoles: anfotericina B± flucitosina oral o flucitosina oral en cistitis.	No tratar pacientes asintomáticos Cistitis sintomática: Fluconazol Pielonefritis: fluconazol o anfotericina B ± flucitosina	Sin recomendación específica
Candidiasis osteoarticular	Bola fúngica urinaria: cirugía y fluconazol Osteomielitis: fluconazol 400mg/día durante 6-12 meses o	Bola fúngica urinaria: cirugía Fluconazol si sensible con inducción con anfotericina B liposomal. Si no	Sin recomendación específica

Forma clínica o etiología	IDSA 2016	ESCMID 2012	Panel de expertos de la ESCMID
	equinocandina 2 semanas seguida por fluconazol Anfotericina B liposomal 3-5mg/kg durante 2 semanas seguido de fluconazol 6-12 meses.	posibilidad de reemplazo de prótesis terapia supresiva con fluconazol de por vida	
	Artritis séptica: fluconazol 400mg/día durante 6 semanas o equinocandina 2 semanas seguida por fluconazol 4 semanas		
	Infección protésica: retirada de prótesis y tratamiento antifúngico durante 6 semanas. Si no se puede retirar la prótesis, supresión crónica con fluconazol		
Candidiasis del sistema nervioso central	Anfotericina B liposomal±flucitosina	Anfotericina B liposomal+flucitosina o anfotericina B liposomal + fluconazol si aislado es sensible	
Candidiasis crónica diseminada	Formulaciones lipídicas de anfotericina B o equinocandina durante semanas seguida de fluconazol en aquellos pacientes que no se sospeche aislados resistentes	Anfotericina B liposomal durante 8 semanas	Candina

Tabla adaptada de (Cervera, 2012; Pappas et al., 2016; Cornely et al., 2012; Ullmann et al., 2012)

De gran importancia a la hora de que el tratamiento sea eficaz es que el fármaco llegue al sitio dónde se está produciendo la infección, recordando que en el caso de que exista afectación del humor vítreo, las equinocandinas no van a resultar útiles puesto que tienen una

penetración limitada al globo ocular, o en el caso de las infecciones de orina, las equinocandidas o las formulaciones lipídicas de anfotericina B pueden no alcanzar concentraciones adecuadas en la orina (Cervera, 2012; Pappas et al., 2016).

Por otra parte, puesto que la duración del tratamiento en las candidemias no complicadas viene determinada por el primer hemocultivo negativo, ya que tal y como nos indican las guías el tratamiento debe mantenerse hasta 14 días tras este primer cultivo negativo, será necesario recordar la toma de cultivos frecuentes para poder determinar el fin del tratamiento.

Siendo por tanto de gran importancia en la elección del tratamiento dirigido, no sólo el microorganismo aislado, sino también las concentraciones de antifúngico que se alcancen en el lugar de la infección, así como las toxicidades y las interacciones de cada uno de los antifúngicos y el seguimiento de la infección mediante la toma de cultivos frecuentes.

1.3.5 UTILIDAD DE LAS ESCALAS DE EVALUACIÓN DE RIESGO

La elevada mortalidad en el paciente crítico atribuible a la candidiasis invasora, de hasta un 44% (Almirante et al., 2005), ha promovido el desarrollo de una serie de escalas para intentar predecir el desarrollo de la candidiasis invasora.

Estas escalas de evaluación de riesgo de candidiasis invasora se han evaluado para pacientes críticos. Algunas de estas escalas son el índice de colonización corregido, la regla de Ostrosky-Zeichner y el Candida score.

El índice de colonización corregido se calcula dividiendo el número de muestras con colonización alta entre el número total de muestras analizadas. Piarroux et al. utilizando este índice de colonización confirmaron la utilidad del tratamiento anticipado en pacientes quirúrgicos críticos. Esta escala muestra una sensibilidad del 72,4%, una especificidad del

47,7%, un valor predictivo positivo de 8,7%, y un valor predictivo negativo de 96,1% (Piarroux et al., 2004).

En su estudio, Ostrosky-Zeichner et al., intentaron crear una regla que permitiera identificar a aquellos pacientes de UCI con alto riesgo de desarrollar candidiasis invasiva. La regla que obtuvo mejores resultados fue: tratamiento con cualquier antibiótico (días 1–3) o la presencia de un catéter venoso central (días 1–3) y al menos dos de los factores de riesgo indicados a continuación: nutrición parenteral total (días 1–3), diálisis (días 1–3), cirugía mayor (días –7–0), pancreatitis (días –7–0), corticoides (días –7–3), u otros tratamientos inmunosupresores (días –7–0). La regla obtuvo el siguiente rendimiento: riesgo relativo 4,36, sensibilidad 0,34, especificidad 0,90, valor predictivo positivo 0,01, y valor predictivo negativo 0,97. En la validación de la regla capturaron el 34,1% de los pacientes con candidiasis invasora en UCI, y solo resultó de utilidad en el 10% de los pacientes de UCI (Ostrosky-Zeichner et al., 2007). Una mejora posterior, para intentar incluir a más pacientes de UCI, mantuvo los mismos valores predictivos positivos y negativos (Ostrosky-Zeichner et al., 2009).

Respecto al Candida score, Leon et al., realizaron un estudio con el fin de obtener un sistema de puntuación que permitiera decidir el tratamiento antifúngico temprano en pacientes críticos no neutropénicos. En su análisis obtuvieron una serie de factores independientes predictores de candidiasis sistémica con una puntuación asignada, tal y como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 8. Factores de riesgo y su puntuación en el Candida score

Factor de riesgo	Puntuación/Coeficiente(β)
Cirugía previa	0,997
Colonización multifocal	1,112
Nutrición parenteral total	0,908
Sepsis severa	2,038

Al evaluar la escala en una cohorte de pacientes críticos, una puntuación mayor de 2,5 seleccionó con precisión a los pacientes que se beneficiarían del tratamiento antifúngico temprano (León et al., 2006).

Posteriormente, Leon et al., utilizando un Candida score redondeado (con unas puntuaciones de 1 para la nutrición parenteral total, cirugía y colonización multifocal y 2 para sepsis severa) demostraron una relación lineal y significativa entre los aumentos de los valores de Candida score y la tasa de candidiasis invasiva. La tasa de incidencia fue 2,3 cuando la puntuación total era menor de 3, de 8,5 cuando la puntuación era de 3, de 16,8 cuando la puntuación era de 4, y 23,6 cuando la puntuación era de 5. Obteniendo una sensibilidad del 77,6%, una especificidad del 66,2%, un valor predictivo positivo del 13,8%, y un valor predictivo negativo del 97,7% (León et al., 2009).

Uno de los grandes problemas de las escalas de evaluación del riesgo de candidiasis invasora disponibles es su bajo valor predictivo positivo, inferior al 15%. Lo que lleva, tras su uso, al tratamiento innecesario con antifúngicos de un elevado número de pacientes (Muñoz, Guinea, Rojas, & Bouza, 2010).

Además, estas escalas, en general, no son aplicables a regiones o poblaciones diferentes de aquellas en las que se han estudiado (Kullberg & Arendrup, 2015). Además, en su mayoría abarcan una serie de factores de riesgo como catéteres centrales, nutrición parenteral o tratamientos con corticoides o antibióticos entre otros, que son muy frecuentes en el paciente hospitalizado haciendo difícil la discriminación de los pacientes de bajo riesgo, limitando por tanto su valor como indican Berdal et al. cuando la incidencia de candidiasis invasora es baja (Berdal, Haagensen, Ranheim, & Bjørnholt, 2014).

Por tanto, a pesar de toda la literatura publicada sobre esto, no existe una regla predictiva que pueda prever adecuadamente la candidiasis invasora en el paciente crítico, aún

menos en el paciente no crítico en el que apenas se han realizado estudios. Por lo que los clínicos deben evaluar cada caso y llevar a cabo las estrategias de tratamiento empírico temprano mediante la reevaluación continua de los factores de riesgo del paciente y de su estado clínico (Lam et al., 2009).

1.3.6 TERAPIAS ANTIFÚNGICAS COMBINADAS

Los beneficios propuestos en la literatura que se podrían conseguir con el uso de la terapia antifúngica combinada serían aumentar la tasa de respuesta, acelerar la respuesta al tratamiento permitiendo una menor duración del tratamiento y un menor tiempo de hospitalización, aumentar el espectro en las terapias empíricas y anticipadas, reducir las resistencias adquiridas e incluso poder utilizar dosis individuales más bajas con el fin de reducir toxicidades. Todo esto mediante las acciones sinérgicas conseguidas al asociar varios antifúngicos, bien por su actuación a diferentes niveles de una misma vía bioquímica o en diferentes dianas, o por conseguir aumentar su penetración intracelular (Fohrer, Fornecker, Nivoix, Cornila, Marinescu, & Herbrecht, 2006).

Pero el uso de terapias combinadas también puede llevar a interacciones entre los antifúngicos, aumentos del coste y de la toxicidad, y lo más importante, interacciones antagónicas, pudiendo verse modificadas las dianas moleculares por el uso secuencial de determinados antifúngicos, como por ejemplo entre anfotericina B y los azoles (Hatipoglu & Hatipoglu, 2013).

Según se ha descrito en la literatura en modelos animales estas sinergias y antagonismos van a variar mucho dependiendo del modelo de infección, del grado de neutropenia, de la dosis, la vía de administración, la posología o de la técnica utilizada para su análisis. Un ejemplo de esto es el posible antagonismo al administrar conjuntamente anfotericina B y azoles, donde se han descrito casos, en los que dicha combinación no ha

producido efectos antagónicos clínicamente relevantes e incluso interacciones que van desde la sinergia hasta el antagonismo. Mientras que con el uso de anfotericina B a bajas concentraciones se observa una acción sinérgica al mejorar la penetración de los azoles en el espacio intracelular, con altas concentraciones de anfotericina B, dónde se crean poros hidrofílicos, y la presencia del ergosterol es importante si se verán afectadas de manera antagónica por la presencia del azol. Por lo que en las combinaciones con alta concentración de anfotericina B, y baja concentración del azol, el efecto será similar a la monoterapia con anfotericina B (Siopi, Siafakas, Vourli, Zerva, & Meletiadis, 2015).

Algunos ejemplos de las posibilidades de la terapia combinada se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 9. Papel de la terapia combinada en determinadas infecciones fúngicas

Tipo de infección	Papel de la terapia antifúngica combinada
Criptococosis	
Meningitis criptocócica en paciente VIH	Terapia de inducción de elección: Anfotericina B+Flucitosina Alternativa como terapia de inducción: (anfotericina B liposomal ó lipídica)+Flucitosina Alternativas mencionadas para inducción y consolidación junto con otros regímenes: Anfotericina B+Fluconazol
Meningitis criptocócica en paciente trasplantado	Terapia de inducción: Anfotericina B liposomal o lipídica+Flucitosina
Meningitis criptocócica en pacientes sin VIH ni trasplantados	Terapia de inducción: Anfotericina B+Flucitosina
Candidiasis	
Candidemia, infecciones osteoarticulares, esofagitis	No recomendada la terapia combinada de manera rutinaria
Candidiasis SNC	Formulaciones lipídicas de anfotericina B+/-Flucitosina
Endoftalmitis por <i>Candida sp.</i>	Anfotericina B+Flucitosina
Endocarditis por candida o implantes cardiovasculares infectados	Anfotericina B o presentaciones lipídicas de Anfotericina B +/- Flucitosina
Aspergilosis	
	Terapia inicial: No se recomienda de manera rutinaria el tratamiento combinado
	Terapia de rescate: se debe considerar el tratamiento combinado

Tabla adaptada de (Johnson & Perfect, 2010)

La utilidad de la terapia combinada sigue siendo cuestionable en la mayoría de los casos por la falta de estudios clínicos bien diseñados. Debiendo considerarse como una alternativa en aquellos pacientes con infecciones fúngicas invasoras difíciles de tratar y en aquellos que ya hayan fracasado al tratamiento de primera elección, como sería el caso de las aspergilosis invasivas, en las que el tratamiento combinado será de utilidad en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento de primera línea (Cuenca-Estrella M. , 2004; Garbati, Alasmari, Al-Tannir, & Tleyjeh, 2012)

1.4 USO INADECUADO DE ANTIFÚNGICOS

El uso adecuado de antibióticos tiene un impacto muy importante sobre la disminución de la morbilidad y mortalidad en los procesos infecciosos. No obstante, desde hace muchos años se conoce el elevado porcentaje de antibióticos que no se utilizan apropiadamente, se estima un uso inapropiado de estos en más del 50% de los casos (Marr, Moffet, & Kunin, 1988; Tverdek, Rolston, & Chemaly, 2012). Lo que supone principalmente exposiciones innecesarias a estos fármacos, con un incremento de efectos adversos, un aumento en la selección de patógenos resistentes, y de los costes asociados (Pavese et al., 2007; Tverdek et al., 2012).

Diversos estudios muestran un uso inadecuado de antifúngicos que oscila desde un 40% hasta un 70% (Apisarnthanarak, Yattrasert, & Mundy, 2010; Nivoix et al., 2012; Patel, Kunz, Trivedi, Jones, Moser, & Baddley, 2005; Sutepvarnon, Apisarnthanarak, Camins, Mondy, & Fraser, 2008; Valerio, Rodriguez-Gonzalez, Muñoz, Caliz, Sanjurjo, & Bouza, 2014; Valerio et al., 2015).

Los errores de adecuación descritos con mayor frecuencia en estos estudios, son la falta de indicación del inicio de la terapia antifúngica como sucede en los estudios de Nivoix et al, Apisarnthanarak et al. y Sutepvarnon et al., o el error en la elección del antifúngico más adecuado como sucede en el estudio de Valerio et al., seguidos de errores en la dosificación,

de duración del tratamiento, y la no realización de desescalado o terapia secuencial (Apisarnthanarak et al., 2010; Nivoix et al., 2012; Sutepvarnon et al., 2008; Valerio et al., 2014).

La problemática en el uso apropiado de antifúngicos abarca varios factores como son las limitaciones en las técnicas diagnósticas, la multitud de médicos “no especialistas en infección fúngica” que pueden ver y tratar la infección en el paciente, la gran incidencia de mortalidad si se retrasa el tratamiento, así como la no utilización del antifúngico más adecuado bien por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas como por la no realización de un desescalado apropiado cuando este es posible.

A día de hoy, un paciente con factores de riesgo de sufrir una infección fúngica puede ingresar a cargo de, prácticamente, cualquier servicio del hospital, por supuesto en servicios como Oncología y Hematología, pero también en Nefrología con pacientes trasplantados, o pacientes de edades muy avanzadas como los que están a cargo de servicios como Geriatria , Medicina Interna, etc., en donde serán atendidos por médicos especialistas en sus campos pero que no van a tener necesariamente la experiencia requerida para realizar elecciones correctas en cuanto al tratamiento de la infección fúngica, de ahí la necesidad de herramientas para mejorar estas prescripciones (López-Medrano et al., 2013; Rodríguez-Baño et al., 2012).

En lo que respecta al inicio del tratamiento, el retraso a la hora de iniciar el tratamiento antifúngico se ha asociado con mayores tasas de mortalidad. El estudio de Morrel et al., observó que únicamente el 5,7% de los pacientes recibían el tratamiento antifúngico dentro de las 12 horas tras la primera extracción de sangre. Asociándose este retardo del inicio del tratamiento empírico con una mayor mortalidad hospitalaria (Morrell, Fraser, & Kollef, 2005).

En cuanto a la elección del antifúngico, será necesario conocer a fondo estos fármacos, no sólo su espectro de acción, sino también sus dosis, interacciones, efectos adversos y

difusión a los tejidos, para poder asegurar el mejor tratamiento a cada paciente en función de sus características.

Por último, desafortunadamente el desescalado antifúngico correcto se realiza en un número muy pequeño de pacientes. Como indican Shah et al. en su estudio, este desescalado antifúngico correcto se realizó en menos del 40% de los pacientes incluidos en tratamiento con equinocandinas, una vez obtenida la sensibilidad de las especies de candida aisladas, siendo estas sensibles a fluconazol (Shah et al., 2011).

1.5 ESTRATEGIAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO

1.5.1 NECESIDAD DE OPTIMIZACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIMICROBIANOS

La definición de prescripción antibiótica prudente, tal y como indican Davey et al., según la propuesta de un grupo multidisciplinar convocado por el Departamento de Salud de Reino Unido, sería aquella en la que se usaran los antibióticos de la manera más apropiada, tanto para tratamiento como para prevención de las enfermedades infecciosas, teniendo en cuenta el diagnóstico (o el diagnóstico probable en caso de empirismo), la evidencia de la efectividad clínica, los beneficios probables, su seguridad y coste (en comparación con las alternativas), así como la tendencia en la aparición de resistencias. El uso más apropiado implicaría que tanto la indicación, como la elección del fármaco, la vía de administración, la dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento han sido rigurosamente determinadas (Davey et al., 2005).

Por lo que se deberán buscar todas aquellas estrategias que nos lleven a conseguir el uso más apropiado de estos fármacos a todos los niveles, optimizando así el uso de estos.

1.5.2 “ANTIMICROBIAL STEWARSHIP” O PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

- **QUÉ SON:**

Los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) o “Antimicrobial stewardship” lo que buscan es promover el uso correcto de antibióticos mediante la selección del antimicrobiano más indicado, con dosis, vía de administración y duración del tratamiento adecuados (Fishman, 2006; Drew, 2009)

Siendo, por tanto, los objetivos de los PROA, tal y como se indica en el documento de consenso sobre la instauración de estos programas en los hospitales españoles:

- a) Mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones.
- b) Minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias).
- c) Garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces (Rodríguez-Baño et al., 2012).

- **QUIÉN LOS FORMA:**

Las recomendaciones actuales (guías de la *Infectious Diseases Society of America* y de *Society for Healthcare Epidemiology of America* junto con otras sociedades científicas) promueven su implantación, a través de la formación de grupos multidisciplinares (Dellit et al., 2007).

A nivel nacional, en el año 2011 se publicó un documento de consenso de las sociedades GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH sobre los PROA en Hospitales Españoles, el cual recomienda también el establecimiento de un grupo multidisciplinar que como mínimo

debería estar formado por un infectólogo o clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos, y un microbiólogo experto en resistencias a los antimicrobianos. A este núcleo básico se podrán incorporar otros especialistas en función de las necesidades y características de los hospitales (Rodríguez-Baño et al., 2012).

- **FUNCIONES:**

Las intervenciones llevadas a cabo por los grupos de “stewardship” se han descrito separándolas fundamentalmente en tres bloques:

- Intervenciones persuasivas/educativas: aconsejar a los médicos sobre cómo prescribir idealmente acompañado de retroalimentación.
- Intervenciones restrictivas: poner un límite en cómo se prescriben.
- Intervenciones estructurales: como el paso de prescripciones manuales a electrónicas o los test rápidos de diagnóstico microbiológico (Davey et al., 2005).

Tabla 10. Tipos de intervenciones utilizadas para la optimización de los tratamientos antibióticos

Intervenciones persuasivas/Educativas	Intervenciones restrictivas	Intervenciones estructurales
Distribución de material educativo	Restricciones en el formulario	Test rápidos de identificación microbiológica y susceptibilidad
Sesiones formativas	Autorización previa por un médico de enfermedades infecciosas, microbiólogo o farmacéutico	Monitorización de antibióticos
Guías de consenso locales	Sustituciones terapéuticas	Sistemas tecnológicos de apoyo para la prescripción de antibióticos
Alertas/recordatorios	Órdenes de parada automática	
Auditorias y "feedback"	Rotación de antibióticos	
Revisión/recomendación de cambios en el tratamiento antibiótico		

Tabla adaptada de (Davey et al., 2005; Chung, En Wu, Leng Yeo, Chan, & Yang Hsu, 2013)

Dentro de todas estas estrategias se ha visto que la educación a los profesionales sanitarios es un pilar fundamental, no sólo para conseguir mejorar las prescripciones antibióticas, si no para conseguir una mayor aceptación de las intervenciones y estrategias de optimización de uso de antibióticos que se propongan al aumentar los conocimientos de los médicos prescriptores.

Pero estas intervenciones educativas deben de ir acompañados de otra serie de intervenciones activas para resultar efectivas. De todas las posibles intervenciones, como nos indican las guías IDSA sobre el desarrollo de estos programas de optimización, las que han demostrado favorecen más la optimización en el uso de antibióticos son:

- Creación de guías clínicas: con una participación multidisciplinar e incorporando patrones de la epidemiología local y resistencias.
- Formularios de solicitud de antimicrobianos: que aun tratándose de una medida restrictiva se ha visto que podrían ser de utilidad en la implementación de las guías de práctica clínica.
- Desescalado del tratamiento antimicrobiano: el desescalado de la terapia empírica una vez aislado el patógeno responsable, para evitar la exposición innecesaria a determinados antimicrobianos, reduciendo además los costes.
- Optimización de las dosis: individualización de las dosis en base a las características propias de cada paciente, pero también en función del microorganismo aislado, del sitio de la infección, y de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco a utilizar.
- Terapia secuencial: desarrollando guías para realizar el paso sistemático de la vía intravenosa a la vía oral en aquellos antimicrobianos con similar biodisponibilidad por

ambas vías de administración, cuando las características del paciente lo permitan, consiguiendo disminuir los días de ingreso y por tanto también los costes.

Mientras que estrategias para evitar la aparición de resistencias como la rotación de antibióticos o las terapias combinadas no han demostrado ser útiles (Dellit et al., 2007).

Estas estrategias proactivas se pueden clasificar en dos grandes grupos, aquellas intervenciones restrictivas que se realizan antes de la prescripción del fármaco, y auditorías prospectivas con intervención y retroalimentación (Dellit et al., 2007).

Las intervenciones restrictivas aunque han demostrado conseguir disminuir el consumo de antibióticos, tienen una serie de inconvenientes que se muestran en la Tabla 11, siendo posiblemente el mayor inconveniente que el médico responsable del paciente puede sentirlo como una pérdida de autonomía a la hora de la toma de decisiones, mientras que las auditorías prospectiva, en las que se realizan recomendaciones y siempre con un "feedback", consiguen que los médicos no lo perciban como una pérdida de libertad , sobre todo si las recomendaciones que se realizan son voluntarias, dejando siempre la última decisión en manos del médico responsable del paciente. Pudiendo tener mayor impacto en la disminución de los días de terapia las revisiones que se hagan tras la prescripción y con retroalimentación que las intervenciones restrictivas aplicadas antes de la prescripción (Tamma et al., 2017) .

Estas estrategias de auditorías prospectivas requieren de una revisión diaria de las prescripciones, realizada generalmente por un farmacéutico clínico y de un contacto continuo con los médicos. El ideal para la revisión de los tratamientos sería que un comité de expertos en antimicrobianos realizara unas guías locales. Estas estrategias tienen además la ventaja que a la vez que se revisan estos tratamientos se realiza una labor formativa de los médicos prescriptores (Drew, 2009).

Utilizándose tanto las estrategias restrictivas como las no impositivas, en general, de manera complementaria en los programas de optimización del uso de antibióticos.

Tabla 11. Principales inconvenientes de las medidas restrictivas

Medida restrictiva	Potenciales inconvenientes
Restricciones en el formulario	Heterogeneidad en la toma de decisiones
Formularios específicos de solicitud de antimicrobianos	Aumento de la burocracia Estrategias para evitarlas: falsas indicaciones, solicitud completada inadecuadamente
Aprobación personalizada por equipo de antibióticos previa a dispensación	Necesidad de disponibilidad del equipo las 24 horas Posibilidad de retrasos en primera dispensación Baja aceptabilidad por médicos prescriptores Posibilidad de que se evite el uso de antibióticos restringidos cuando son necesarios
Órdenes de retirada automática del antibiótico	Riesgo de suspensión inadecuada Escasa aceptabilidad por médicos prescriptores
Rotación clínica	Sólo aplicable a determinadas unidades Determinadas situaciones existentes pueden hacer inviable su práctica (elevada resistencia a algunos antibióticos) Dificultad para mantener la disciplina y aceptabilidad en periodos prolongados Necesidad de romper la disciplina ante cambios epidemiológicos

Tabla adaptada de (Rodríguez-Baño et al., 2012)

- **RESULTADOS:**

Los resultados de estos programas van a ser por tanto una mejora en el tratamiento antibiótico del paciente con infección, lo cual llevará asociado en la mayoría de los casos una reducción de los costes.

Esta reducción en los costes se va a producir de manera directa por una disminución en el consumo de los fármacos antimicrobianos, así como en la promoción de la terapia secuencial, que además de suponer una ventaja para el paciente al intentar retirarle los accesos venosos cuando esto sea posible, lleva consigo una reducción de costes al ser las

presentaciones orales en muchos casos más baratas que las intravenosas y permitiendo disminuir los días de ingreso.

Por otra parte, y de manera más indirecta, esta mejoría en el uso de antimicrobianos, va a repercutir en un menor número de efectos adversos, los cuales podían ser motivo de prolongación en la estancia, así como evitar la aparición de resistencias, minimizando las infecciones por patógenos resistentes. Estas infecciones por patógenos resistentes además de asociarse con peores resultados clínicos, se asocian con estancias más prolongadas, resultando, por tanto, procesos más costosos que aquellos producidos por microorganismos más sensibles (Drew, 2009).

1.5.3 “ANTIFUNGAL STEWARDSHIP”

Generalmente estos programas de optimización de uso se han centrado en los tratamientos antibacterianos principalmente, dejando de lado a los antifúngicos, a pesar de las deficiencias que existen en la prescripción de estos fármacos (Ananda-Rajah, Slavin, & Thursky, 2012).

Si bien es verdad que a nivel de resistencias no tendrían la misma repercusión que los antibacterianos, se trata de fármacos empleados en una patología muy compleja, de difícil diagnóstico y elevada mortalidad, en la que se ha visto que el uso temprano de estos fármacos tiene un gran impacto en la supervivencia (Morrell et al., 2005), con un elevado coste y con potencial de producir reacciones adversas.

Las enfermedades fúngicas sistémicas aunque con una incidencia menor que las infecciones bacterianas, tienen gran importancia tanto en la salud como en el gasto. El elevado coste de los antifúngicos y su toxicidad son las razones principales de la necesidad de establecer estos programas de control (Ananda-Rajah et al., 2012; des Champs-Bro et al., 2011; Loeffler & Stevens, 2003).

Por lo que aunque se han tomado medidas para influir en el uso de antibacterianos en el entorno hospitalario, existen pocos datos sobre los programas de optimización de antifúngicos (Mondain et al., 2013).

Además, las tasas de uso inadecuado en el tratamiento antibiótico inicial son más elevadas en las fungemias que en la mayoría de las infecciones bacterianas, tal y como se muestra en la siguiente imagen procedente del estudio de Ibrahim et al. (Ibrahim, Sherman, Ward, Fraser, & Kollef, 2000).

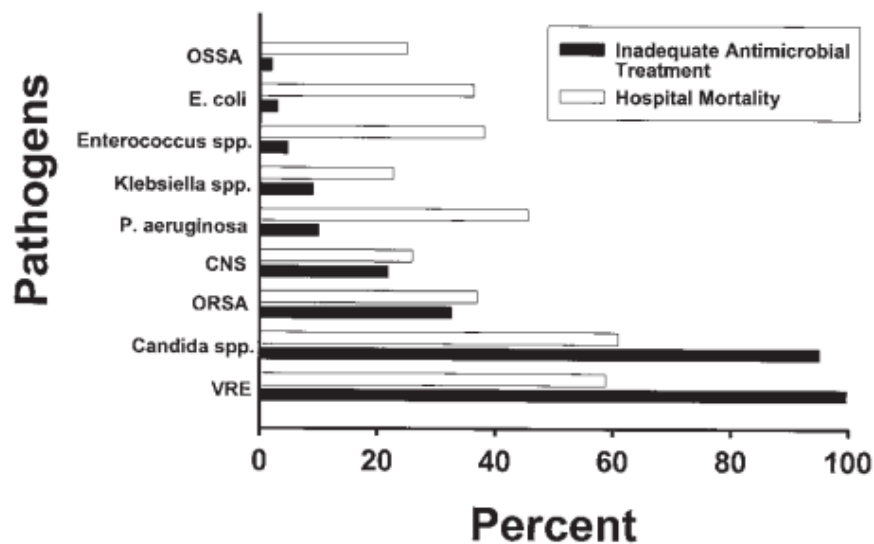


Figura 2. Mortalidad hospitalaria y tasas de tratamiento antimicrobiano inadecuado de los patógenos más comunes en infección del torrente sanguíneo. Ossa=*Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina; CNS=*Staphylococcus coagulasa* negativo; VRE=*Enterococo* resistente a vancomicina (Ibrahim et al., 2000)

Esta mayor inadecuación en el tratamiento de las infecciones fúngicas, tiene parte de su justificación en que se trata de una infección muy compleja en la mayoría de los casos. Precisamente por lo complejo de esta patología, los procedimientos sistemáticos y el resto de herramientas de ayuda, en especial la formación, van a ser fundamentales a la hora de obtener una mejora en el uso de estos fármacos (Apisarnthanarak et al., 2010; Guarascio et al., 2013).

Los programas de optimización de uso de antifúngicos descritos en la literatura, muestran que a través de diversas estrategias, consiguieron reducir considerablemente su uso inapropiado, con una marcada disminución de los costes (Apisarntharak et al., 2010; López-Medrano et al., 2013; Micallef, Aliyu, Santos, Brown, Rosembert, & Enoch, 2015; Mondain et al., 2013; Ramos et al., 2015; Sutepvarnon et al., 2008; Valerio et al., 2014).

La estrategia utilizada por López Medrano et al. fue la puesta en marcha de un programa de mejora en el uso de antifúngicos, basado fundamentalmente en la realización de recomendaciones no impositivas, al igual que hicieron previamente con el programa de optimización de antimicrobianos (López-Medrano et al., 2005). Con el establecimiento de este programa en su hospital lograron disminuir las dosis diarias definidas de voriconazol intravenoso y de caspofungina en un 31,4% y un 20,2%, respectivamente, con un ligero aumento en las dosis diarias definidas de anfotericina B liposomal (13,9%) y voriconazol oral (13,9%). Sin producirse aumentos en los casos de candidemia, ni en la aparición de especies de candida resistentes a fluconazol, ni aumento en la incidencia de infecciones por hongos filamentosos o aumento de la mortalidad a los 12 meses debida a estos. En definitiva, consiguiendo reducir el gasto antifúngico sin reducir la calidad de la atención (López-Medrano et al., 2013).

Tal y como nos indican Mondain et al., un programa de optimización en el uso de antifúngicos es factible, sostenible y en general bien aceptado en los hospitales (Mondain et al., 2013). Pero seguramente, consigamos una mayor aceptación si los aplicamos de igual manera que López-Medrano et al., basándonos en recomendaciones no impositivas que no hagan sentir al médico prescriptor que está perdiendo libertad en la toma de decisiones (López-Medrano et al., 2013).

Guarascio et al. muestran en su estudio que el establecimiento de un protocolo estandarizado en forma de "check list" dirigidos por farmacéuticos clínicos, promovió el

desescalado o suspensión de caspofungina en una unidad de cuidados intensivos. Los datos que se pedían rellenar en este formulario, diariamente desde el inicio del tratamiento antifúngico eran: el diagnóstico o indicación, los días de tratamiento planificados, curso clínico y una serie de preguntas a realizarse durante el seguimiento: ¿Existe oportunidad de optimizar la dosis? ¿Se puede desescalar? ¿El tratamiento continúa siendo necesario? ¿Se puede realizar la retirada de algún dispositivo? (Guarascio et al., 2013).

Estos “bundles” o paquetes de medidas consisten en intervenciones y evaluaciones que tienen mayor impacto clínico cuando se realizan juntas que cuando se realizan por separado y en su mayor parte se presentan en forma de “check-lists” que facilitan la implementación de estándares de cuidado. Y tal y como indican sus autores, aunque estas medidas deberían formar parte de la práctica clínica diaria tanto de los médicos como de los farmacéuticos clínicos, la realidad es que la protocolización y el uso de estas medidas estandarizadas ayuda al cumplimiento de objetivos, en este estudio en concreto a la disminución de la exposición innecesaria a caspofungina (Guarascio et al., 2013).

Algunas otras medidas utilizadas por estos programas de optimización de uso de antifúngicos, además de las recomendaciones realizadas en cada caso junto con los médicos responsables, son el uso de herramientas educativas y de apoyo a la prescripción sobre ajustes de dosis en insuficiencia hepática e insuficiencia renal, sesiones formativas periódicas para estudiantes, residentes y adjuntos, formularios de petición restrictivos para determinados antifúngicos, en los cuales habría que indicar el grado de certeza del diagnóstico así como datos de laboratorio relevantes para obtener la medicación (Apisarntharak et al., 2010).

Al igual que en el establecimiento de los programas de optimización en el uso de antimicrobianos, en el caso de los de antifúngicos, el primer paso a dar, debe ser la formación de un equipo multidisciplinar. Tal y como nos muestran Agrawal et al., este equipo debe abarcar el conocimiento necesario en cuanto a manejo clínico de la infección fúngica

diseminada, epidemiología fúngica, sensibilidad y especificidad de los test diagnósticos, farmacocinética, farmacodinamia y posibles interacciones de los fármacos antifúngicos. El equipo propuesto por Agrawal et al. estaría formado, idealmente, por:

- Un farmacéutico clínico con conocimientos sobre la farmacocinética de estos fármacos y sobre las posibles interacciones;
- Un microbiólogo, puesto que una de las causas del uso inadecuado de antifúngicos es debida a la imposibilidad de diagnosticar la infección fúngica diseminada de una manera fiable, y es el microbiólogo el que conoce la accesibilidad a las pruebas diagnósticas, su rendimiento, así como la interpretación de las mismas.
- Un especialista en enfermedades infecciosas pediátricas, la necesidad de este especialista en el equipo se basa en que los pacientes pediátricos son únicos en cuanto a la epidemiología de la infección fúngica invasora.
- Un especialista en enfermedades infecciosas del adulto, puesto que son médicos entrenados en el manejo de pacientes complejos, con experiencia en la evaluación de signos y síntomas en diferentes tipos de pacientes, así como en infección fúngica invasora, tanto en sus factores de riesgo como en las evaluaciones a realizar.
- Un hematólogo, debido a su amplia experiencia en el campo de la infección fúngica, debido al tratamiento de pacientes de elevado riesgo de infección fúngica diseminada como son los pacientes con leucemia aguda o con trasplantes hematopoyéticos que tienen a su cargo (Agrawal, Barnes, Brüggemann, Rautemaa-Richardson, & Warris, 2016).

1.6 RELEVANCIA COSTES

La estimación del coste que supone una enfermedad fúngica invasora es difícil de calcular. Esta dificultad se debe a los diferentes patrones que puede presentar la infección fúngica, a las diferencias de tratamiento entre los distintos hospitales y países, y a la dificultad de separar aquellos costes que son atribuibles específicamente a la enfermedad fúngica, de aquellos causados por las comorbilidades del paciente (Ashley et al., 2012; Dixon, McKeen, Tabberer, & Paisley, 2004).

Cuando se quieren calcular los costes de infecciones fúngicas tales como la candidemia o la aspergilosis hay que tener en cuenta la prolongación de la estancia hospitalaria que se va a producir con esta patología. Se calcula un aumento en los días de estancia de 21 días en candidemia y 13,8 días en aspergilosis (Dasbach, Davies, & Teutsch, 2000; Rentz, Halpern, & Bowden, 2000).

El coste medio estimado atribuible a las infecciones fúngicas sistémicas se encuentra entorno a los 30.000\$ (1997 U.S. \$) (Ashley et al., 2012; Rentz, Halpern, & Bowden, 2000; Wilson, Reyes, Stolpman, Speckman, Allen, & Beney, 2002).

Para la realización de un estudio de costes atribuibles a la infección fúngica de manera precisa sería necesario recoger prospectivamente los datos de adquisición de medicamentos, costes de administración de estos, hospitalización, pruebas analíticas y de monitorización así como el tratamiento de los efectos adversos producidos por estos fármacos (Dixon et al., 2004).

Por este motivo los estudios de costes que abarquen todo lo que implican estas infecciones son difíciles de encontrar y menos en estudios nacionales, por lo que en su mayoría van a ser estudios estadounidenses con sus peculiaridades de sanidad pública y privada difícilmente comparables a nuestros costes.

Ashley et al. en su estudio para estimar el coste incremental que suponía una enfermedad fúngica invasora, compararon los pacientes que durante un periodo de un año habían sido diagnosticados y tratados en su hospital por una enfermedad fúngica invasora con pacientes que durante ese mismo periodo habían estado ingresados sin diagnóstico de enfermedad fúngica invasora, en el mismo servicio que el paciente-caso, con una duración de ingreso de al menos los mismos días que el paciente-caso antes del diagnóstico de enfermedad fúngica invasora y con una edad que no superase una diferencia de 10 años respecto a la del paciente-caso y con la misma comorbilidad principal, para intentar controlar el impacto que pudieran tener las enfermedades subyacentes. Obteniendo unos resultados de aumento en los costes por antifúngicos sistémicos del 14%, pero observaron también que en los pacientes que padecieron una enfermedad fúngica invasora hubo un incremento todavía mayor en el coste de otros fármacos diferentes a los antifúngicos, un incremento del 23% de los costes respecto a los pacientes controles. En este estudio se pudieron observar también un aumento de los costes no farmacéuticos, como fue un aumento del 21% de los costes por prolongación de estancia, del 18% en gastos de laboratorio, 7% por técnicas radiológicas, etc. En este estudio, los costes directos de medicación antifúngica serían aproximadamente un 6,29% del coste total de la infección fúngica (Ashley et al., 2012).

En el estudio de Wilson et al. sobre los costes incrementales de la infección fúngica, calcularon que el 54% se debía al aumento en los días de ingreso, el 26% a los cuidados de enfermería, el 11% a los cuidados domiciliarios y el 9% a la medicación (Wilson et al., 2002).

Justificación

2. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades fúngicas sistémicas aunque con una incidencia menor que las infecciones bacterianas, tienen gran importancia tanto en la salud como en el gasto. El momento adecuado de la prescripción, la toxicidad y el elevado coste de los antifúngicos son las razones principales de la necesidad de establecer programas de control de uso de antifúngicos (Ananda-Rajah et al., 2012).

Los datos sobre programas de optimización de este tipo aplicados a antifúngicos son escasos aun cuando se trata de un grupo de fármacos de elevada toxicidad utilizados en pacientes de gran complejidad, y con gran impacto en el coste total de antibióticos (Antworth et al., 2013; Apisarntharak et al., 2010; López-Medrano et al., 2013; Mondain et al., 2013).

En el momento del estudio no estaba implantado un sistema de optimización de este tipo en los pacientes ingresados en nuestro hospital.

Los beneficios esperados de estos programas son la mejora en el tratamiento de las infecciones fúngicas haciendo uso de la terapia más coste–efectiva.

Dada la importancia de todo lo expuesto se consideró necesario realizar una evaluación de las prescripciones antifúngicas en el hospital con el fin de conocer la situación basal respecto a las pautas de antifúngicos y reconocer aquellos pacientes y servicios que se beneficiarían más del establecimiento de estos programas de optimización de la terapia antifúngica por parte de un equipo multidisciplinar.

La hipótesis de la presente Tesis Doctoral es que dada la dificultad intrínseca en la prescripción de antifúngicos queremos describir la adecuación de su uso en un hospital de nivel 3 teniendo en cuenta las guías europeas de ESCMID de diagnóstico y tratamiento de

enfermedad fúngica (Cornely et al., 2012; Cuenca-Estrella et al., 2012; Ullmann et al., 2012) y conocer los errores más frecuentes.

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

- Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes en tratamiento con antifúngicos restringidos.
- Evaluar la adecuación de las prescripciones de los antifúngicos restringidos utilizados en el hospital a nivel de:
 - Indicación
 - Elección de antifúngico
 - Criterios de posología
 - Criterios de duración de tratamiento

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar la correlación de la indicación del antifúngico restringido con los resultados epidemiológicos.
- Cuantificar los costes asociados al uso de antifúngicos restringidos durante el periodo de estudio.

Material y métodos

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO/TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo observacional prospectivo realizado en el Hospital Clínico San Carlos entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de mayo de 2014.

4.2 LUGAR DEL ESTUDIO

El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Clínico San Carlos. Este centro sanitario es un hospital terciario universitario, constituido en 1787 y reconstruido en los años 60. Contando entre sus objetivos la mejora de la asistencia, docencia e investigación. Siendo el principal centro de referencia en la formación de profesionales sanitarios de la Universidad Complutense de Madrid.

Es el hospital de referencia del antiguo Área Sanitaria 7 del Servicio Madrileño de Salud. Actualmente, con la entrada en vigor de la Ley 6/2009 de 16 de noviembre de Libertad de Elección en la Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid, todo el territorio de la Comunidad Autónoma de Madrid se estableció como un territorio único.

El Hospital Clínico San Carlos da cobertura a una población aproximada de 515.000 personas. Este centro está dotado con 964 camas. Ofertando las siguientes modalidades de atención sanitaria: atención urgente en el Servicio de Urgencias, atención ambulatoria en consultas, hospitalización a domicilio, procedimientos diagnóstico-terapéuticos por imagen, procedimientos diagnósticos de laboratorio y hospitalización en los diferentes servicios.

El centro se organiza en unidades de gestión clínica, servicios médicos, quirúrgicos y centrales. Dentro de las unidades de gestión clínica se encuentran: Alergia, Aparato Digestivo, Análisis Clínicos, Endocrinología, Dermatología, Física Médica, Geriatria, Inmunología,

Medicina Nuclear, Medicina Preventiva, Microbiología Clínica, Prevención y Salud Laboral y Reumatología. La relación de servicios médicos en este centro es: Cardiología, Medicina Interna, Nefrología, Neonatología, Neumología, Oncología Médica, Pediatría, Psiquiatría y Urgencias. Los servicios quirúrgicos cuentan con las siguientes especialidades: Angiología y Cirugía Vasculard, Cirugía Cardíaca, Cirugía General y del Aparato Digestivo, Cirugía Oral y Maxilofacial, Cirugía Pediátrica, Cirugía Plástica, Cirugía Torácica, Dermatología, Neurocirugía, Obstetricia y Ginecología, Oftalmología, Otorrinolaringología, Traumatología y Cirugía Ortopédica y Urología. Y por último los servicios centrales, que abarcarían: Anatomía Patológica, Anestesiología y Reanimación, Farmacia Hospitalaria, Farmacología Clínica, Hematología y Hemoterapia, Medicina Intensiva, Medicina Legal, Neurofisiología Clínica, Radiodiagnóstico, Oncología Radioterápica y Rehabilitación.

4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos hospitalizados en los que se pautó un antifúngico de los considerados de especial control en nuestro hospital (indicados en la tabla 12), con o sin evidencia microbiológica de infección fúngica.

Tabla 12. Antifúngicos de especial control disponibles en el hospital durante el periodo de estudio

Antifúngicos de especial control
Anfotericina B liposomal
Anfotericina B complejo lipídico
Anidulafungina
Caspofungina
Micafungina
Posaconazol
Voriconazol

La recogida de datos se realizó tras dar la información al paciente (anexo I) y la firma del consentimiento informado (anexo II). Se excluyeron los pacientes que no aceptaron la recogida de sus datos y no dieron su consentimiento para participar en el estudio.

4.4 SELECCIÓN DE PACIENTES

La selección de pacientes fue por muestreo de oportunidad. Inicialmente se planteó el muestreo consecutivo, pero debido a la problemática del hospital en cuanto a la falta de registros electrónicos, y la dificultad para contactar con determinados médicos no fue posible y se clasificó como muestreo de oportunidad.

4.5 RECOGIDA DE LAS VARIABLES

Para la recogida de variables se realizó un cuestionario basado en el utilizado para el estudio CANDIPOP (Puig-Asensio et al., 2014a). Registrándose en un formulario Access® 2007 (Microsoft Office® 2007) creado para el estudio.

Se recogieron en el formulario denominado “Datos visita basal” (anexo III), las variables demográficas, y de factores de riesgo de infección fúngica al inicio del episodio, así como el tratamiento antifúngico prescrito, y los datos de los cultivos microbiológicos recogidos. Las variables de adecuación se recogieron en el formulario denominado “Adecuación del tratamiento antifúngico” (anexo IV), y las toxicidades y causas de fin del episodio en un formulario denominado “Datos visita final” (anexo V).

Para la recogida de las variables demográficas y de factores de riesgo se consultó la historia clínica electrónica en aquellos pacientes que estaba disponible, o bien la historia clínica manual. Se consultó al paciente en los casos en los que fue posible y en los que se estimó necesario, por encontrarse la historia clínica incompleta o existir dudas sobre lo informado en esta, se consultó a los médicos responsables.

Las variables tanto de tratamiento antimicrobiano como de tratamiento inmunosupresor previo se recogieron del programa de prescripción electrónica Gestión de Unidosis-Farmatools® si el paciente había tenido ingresos previos. Los tratamientos

antifúngicos durante el episodio se consultaron en la misma aplicación informática en los episodios en los que existía este registro electrónico o bien en las prescripciones manuales solicitadas al Servicio de Microbiología.

Para las variables microbiológicas se exportaron los datos de la aplicación informática Glims® v8.0 tras la validación microbiológica.

Respecto a las variables de adecuación, se evaluó si el uso de antifúngico estaba indicado y de ser así si el antifúngico elegido era la opción más adecuada, y la dosis, pauta posológica y vía de administración eran las correctas y si la duración del tratamiento antifúngico era apropiada. Para la valoración de la adecuación del tratamiento antifúngico se tuvieron en cuenta criterios de indicación, siguiendo las directrices de *ESCMID Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases* del año 2012 (Cornely et al., 2012; Ullmann et al., 2012) así como el estudio publicado que demostró la superioridad de voriconazol sobre anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasora (Herbrecht et al., 2002), las recomendaciones del documento de consenso realizado por la SEIMC sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos del año 2011 (Fortún, y otros, 2011) y los patrones de sensibilidad local. En los casos que se encontraran durante el estudio cuyo manejo no estuviera especificado en las guías, se recurriría a la bibliografía médica internacional publicada. Siendo además valorado por un especialista en microbiología con experiencia en infección fúngica y por la doctoranda, investigadora con formación en farmacia hospitalaria.

Si las prescripciones cumplían los criterios de indicación de inicio de terapia antifúngica, se procedía a evaluar si el antifúngico elegido era el más adecuado y de ser así se revisaban los criterios de pauta, posología y duración de tratamiento.

4.6 VARIABLES A EVALUAR

Las variables independientes recogidas fueron variables demográficas, microbiológicas, factores de riesgo de infección fúngica, tratamiento antifúngico y de fin de episodio. La variable resultado fue la adecuación del tratamiento. A continuación se describen dichas variables.

Datos demográficos

- **Código de episodio:** código numérico cifrado para la anonimización de los pacientes. Consideramos un episodio desde que se recluta el paciente por tener prescrito un antifúngico restringido, hasta que el paciente era dado de alta, o permanecía hospitalizado pero asintomático y sin tratamiento, o fallecía. Se consideraron episodios diferentes aquellos que aun tratándose del mismo paciente se produjeron una vez resuelto el episodio anterior. En estos casos se volvió a reevaluar también los factores de riesgo por si estos habían variado desde el episodio previo.
- **Fecha de reclutamiento:** fecha en la que se recogieron los datos del individuo una vez pautado el tratamiento antifúngico.
- **Quién recluta al paciente:** si el paciente era captado desde los registros informáticos de Farmacia o de Microbiología.
- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica: hombre (1), mujer (2).
- **Edad:** variable cuantitativa que representa la edad del individuo en el momento del episodio. Se calculó a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de reclutamiento.
- **Fecha de hospitalización:** fecha desde la que el paciente se encontraba ingresado.

- **Servicio a cargo del paciente:** variable cualitativa politómica. Clasificándose por servicios médicos (Medicina Interna, Digestivo, Cardiología, Neumología, Nefrología, Reumatología, Neurología, Oncología, Hematología y otro servicio médico), quirúrgicos (Cirugía General, Torácica, Vascular, Neurocirugía, Cardíaca, Traumatología y otra) y Unidad de Cuidados Intensivos.

Datos microbiológicos

- **Aislamiento hongo:** si se obtuvo aislamiento de hongo, en caso afirmativo que especie se aisló y en que localización o localizaciones (hemocultivo, líquido corporal, aspirado bronquial, orina, líquido cefalorraquídeo, biopsia, exudado y esputo) y en qué fecha.

Datos de Factores de riesgo de infección fúngica

- **Procedencia:** variable cualitativa que indica si el paciente procedía de otro hospital o institución. Se codificó como: si (1), no (2), desconocido (3).
- **Ingresos previos:** variable cualitativa que muestra si el paciente había tenido algún ingreso de más de 24 horas durante los 3 meses previos. Se codificó como: si (1), no (2), desconocido (3). Consultando en la base de datos “Programa Paciente” de nuestro centro y en la historia clínica del paciente.
- **Factores predisponentes de infección fúngica y enfermedades de base:** variables cualitativas que indican si el paciente presentaba algún factor que le predispusiera para infección fúngica. Se incluyeron aquellos factores más descritos en la literatura como factores de riesgo de infección fúngica, como son:
 - Tumor sólido o leucemia o linfoma.
 - Otra condición hematológica.

- Paciente trasplantado y de qué órgano.
- Paciente neutropénico en el momento del episodio y con qué rango de neutrófilos.
- Diarrea.
- Mucositis.
- VIH positivo.
- Enfermedad cardiovascular: en caso afirmativo especificar diagnóstico (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca u otros).
- Enfermedad pulmonar: en caso afirmativo especificar diagnóstico, (asma, EPOC u otros).
- Enfermedad hepática.: en caso afirmativo especificar diagnóstico, (cirrosis, hepatitis crónica, hepatitis aguda u otros).
- Insuficiencia renal: si era aguda, crónica o requería diálisis.
- Diabetes mellitus, tipo y tratamiento.
- Enfermedad neurológica: en caso afirmativo especificar diagnóstico, (accidente cerebro vascular, epilepsia, demencia u otros).
- Enfermedad autoinmune: en caso afirmativo especificar diagnóstico, (artritis reumatoide, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico u otros).
- Enfermedad inflamatoria.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Cirugía durante los 3 meses previos y qué tipo de cirugía.
- Tratamiento antibacteriano durante el mes previo al episodio y con qué antimicrobianos.

Datos de tratamiento antifúngico

- **Indicación del tratamiento antifúngico:** variable cualitativa politómica que se codificó como: profilaxis hematológica (1), profilaxis (2), empírico (3), dirigido (4).
 - **Tratamiento empírico:** aquel tratamiento utilizado en un paciente febril con riesgo de candidiasis invasora que persiste febril sin evidencia microbiológica de infección.
 - **Tratamiento dirigido:** va a ser aquel que se inicia una vez se identifica el hongo causante de la infección.
 - **Profilaxis y profilaxis hematológica:** aquel tratamiento que se aplica en aquellos pacientes con un elevado riesgo de infección fúngica. Diferenciamos las profilaxis hematológicas, por ser dentro de las profilaxis antifúngicas aquellas que están mejor descritas y protocolizadas.

El tratamiento anticipado o pre-emptive sería aquel guiado por una prueba diagnóstica temprana, como serían la detección de marcadores como el galactomano, el (1→3)-β-D-glucano o la detección del ADN fúngico. Puesto que en el hospital no se emplean estas técnicas, no se ha contemplado ningún tratamiento de este tipo en el estudio.

- **Antifúngico pautado:** variable de texto que indica el antifúngico seleccionado por el clínico y prescrito para el episodio.
- **Dosis de antifúngico:** variable cuantitativa que indica los miligramos de antifúngico pautados al día.

- **Pauta posológica:** variable que describe el intervalo de administración seleccionado para el antifúngico prescrito.
- **Vía de administración:** variable cualitativa que indica la vía de administración elegida (intravenosa u oral).
- **Duración de tratamiento:** variable cuantitativa que indica los días de tratamiento antifúngico. Se calculó a partir de la fecha de inicio del tratamiento y la fecha de fin del tratamiento.
- **Toxicidad tratamiento antifúngico:** si el tratamiento antifúngico había producido alguna toxicidad, cuál, y si la toxicidad supuso la retirada del fármaco y cómo se resolvió.

Datos de adecuación del tratamiento antifúngico

- **Adecuación del tratamiento antifúngico:** variable de resultado para la cual se evaluó si el tratamiento era el adecuado en base a las siguientes preguntas:
 - ¿Estaba indicado el uso de antifúngico?:
 - Si, por sospecha
 - Si, por profilaxis
 - Si, por confirmación
 - No
 - ¿Es el antifúngico adecuado?:
 - Si
 - No
 - ¿Es la dosis correcta?:
 - Si

- No, dosificación excesiva
- No, dosificación escasa
- ¿Es la duración correcta?:
 - Si
 - No, retardo en poner el antifúngico
 - No, duración excesiva
 - No, duración menor de la necesaria
- ¿Es la vía de administración correcta?:
 - Si
 - No
- ¿Es el intervalo posológico correcto?:
 - Si
 - No

Únicamente si la respuesta a la pregunta “¿Estaba indicado el uso de antifúngico?” era afirmativa, se pasaba a la siguiente pregunta, “¿Es el antifúngico adecuado?”, y en el caso de resultar también afirmativa se procedía a la contestación del resto de las preguntas.

Se evaluó por tanto la adecuación del tratamiento antifúngico tanto a nivel de indicación, como de elección del antifúngico, dosis, frecuencia de administración y duración de tratamiento. Considerándose tratamientos adecuados aquellos que cumplían todos los criterios.

Datos de fin de episodio

- **Fecha final:** fecha de fin del episodio.

- **Causa de fin del episodio:** variable cualitativa politómica que indica la causa del fin de episodio. Se codificó como: muerte (1), alta médica (2), sigue hospitalizado, aunque asintomático (3), otros (4). Si se producía el exitus se debía indicar si la muerte estaba relacionada con la fungemia.

4.7 METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DEL CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS

Los datos de consumo de antifúngicos se obtuvieron de la aplicación Gestión económica-Farmatools®. Exportándose los datos correspondientes a 3 años previos y al periodo de estudio.

Los datos de consumo se ajustaron según el sistema de Dosis Diarias Definidas (DDD), unidad establecida por consenso por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La definición formal de DDD es “la supuesta dosis promedio de mantenimiento diario para cualquier medicamento que se usa para su indicación principal en adultos”. En base a esto las DDD que indica la OMS para los distintos antifúngicos incluidos en el estudio se muestran a continuación:

Tabla 13. Dosis diarias definidas establecidas por la OMS

	DDDs establecidas por la OMS
Anfotericina B	35 mg
Anidulafungina	0,1 g
Caspofungina	50 mg
Micafungina	0,1 g
Posaconazol	0,3 g (vía oral y vía parenteral)
Voriconazol	0,4 g (vía oral y vía parenteral)

Puesto que las DDDs de anfotericina B liposomal y anfotericina B lipídica no se encuentran definidas por la OMS, se han tomado las DDDs de 210 mg y 350 mg respectivamente, utilizadas por otros autores en la literatura (Sendid et al., 2006).

Una vez calculadas las DDDs para cada uno de los antifúngicos se ajustaron según las estancias. Para lo cual se solicitó al Servicio de Admisión las estancias hospitalarias ($n^{\circ}\text{estancias} = n^{\circ}\text{camas} \cdot \text{días} \cdot \text{ocupación}$) por servicios correspondientes a los diferentes periodos. En el análisis de DDDs se incluyen sólo los consumos de aquellas unidades que generan estancia y se dividen entre las estancias de esas unidades, según metodología VINcat (Olona Cabasés et al., 2015).

Por las características de nuestro hospital en el momento de la realización del estudio, los consumos se obtuvieron por unidades de enfermería y no por Servicios. Siendo necesarias determinadas aproximaciones para poder realizar el ajuste por las estancias, teniendo que asumir los errores debidos a la imputación de pacientes que se encontraran ubicados en unidades de enfermería que no correspondieran a su Servicio.

El cálculo del número de DDD por cada 100 estancias se realizó según la siguiente fórmula:

$$\text{N}^{\circ} \text{DDD}/100\text{E} = [\text{Consumo (gramos)}/\text{DDD (WHO)}] \cdot [100/\text{Estancias}]$$

Para el cálculo de los gramos consumidos a partir de las distintas presentaciones de antifúngicos, así como para el ajuste por estancias, se utilizó el programa Excel® 2007 (Microsoft Office® 2007).

Respecto a los costes mostrados en el estudio, los precios son los pagados por nuestro hospital, que podrán diferir de los establecidos oficialmente.

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias absolutas y relativas. Los parámetros con ausencia de valor no han sido incluidos en el cálculo de

porcentaje. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar (DE) y, las variables que no siguen una distribución normal se expresan con mediana y rango intercuartílico (RIQ). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con la variable de resultado principal adecuación con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Para las comparaciones de medias de las variables cuantitativas simétricas se empleó el test de la t de Student. Para las variables cuantitativas asimétricas se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney.

Con el objetivo de identificar las variables que se asocian de manera independiente con la adecuación se ajustó un modelo de regresión logística binaria. En el modelo se introdujeron los factores que en el análisis univariado presentaron $p < 0,15$ en su relación con la adecuación. Los parámetros del modelo logístico ajustado se estimaron con el método de máxima verosimilitud. Se evaluó la existencia de interacciones entre las variables independientes. Se presentan los “odds ratio” (OR) ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se llevó a cabo tras ser aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico el 24 de abril de 2013 (anexo VI).

Se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos asignando a cada uno de ellos un código identificador único, generado exclusivamente para los fines de estudio, el cual no incluía ningún dato que pudiese identificar al paciente.

Este código figuraba en la hoja de recogida de datos y en la base de datos realizada para el análisis estadístico.

El tratamiento de los datos se ha realizado de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTIFÚNGICOS RESTRINGIDOS

Se evaluó el uso de antifúngicos en un total de 120 episodios que correspondieron a 117 pacientes, 58 varones (48,3%) y 62 mujeres (51,7%), con una mediana de edad de 70,52 años [RIC: 55,56-78,62].

El 80% de los episodios evaluados fueron en pacientes pertenecientes a servicios médicos, dentro de estos los servicios más frecuentes fueron Medicina Interna, Hematología, Nefrología y Oncología, y la gran mayoría (90%) de los pacientes no procedían de otro hospital ni centro de cuidados.

Tabla 14. Distribución de los pacientes según los servicios donde se encontraban ingresados en el momento del episodio

SERVICIO	n	%
Medicina Interna	25	21,2
Neumología	2	1,7
Nefrología	22	18,6
Neurología	1	0,8
Oncología	20	16,9
Hematología	22	18,6
Geriatría	3	2,5
Cirugía General	15	12,7
Cirugía cardíaca y vascular	4	3,4
UCI	4	3,4
Total	118	100

De los 2 episodios que faltan, uno se produjo en la urgencia y el otro no se recogió en que servicio se produjo. Esto va a afectar a los análisis en los que se tiene en cuenta el servicio que se harán sobre 118 episodios y no sobre los 120 totales.

Se obtuvo aislamiento de hongo en 70 episodios (58,3%). Encontrándose el mayor porcentaje de aislados en orina (41,4%) y en esputo (31,4%).

Tabla 15. Especies aisladas según localización

	HEMOCULTIVO	LIQ.CORPORAL	EXUDADO	ASP.BRONQUIAL	ESPUTO	ORINA	BIOPSIA
<i>C.albicans</i>	4	1	3	3	8	11	1
<i>C.glabrata</i>	2	1	2			11	
<i>C.krusei</i>	1		4	1	2	4	1
<i>C.parapsilosis</i>	1			1	3	2	
<i>C.tropicalis</i>	1	1	2		2	3	
<i>C.lusitaniae</i>	1						
<i>A.fumigatus</i>				3	7		1

Aunque en los episodios incluidos en nuestro estudio la especie aislada con mayor frecuencia fue *C. albicans*, el conjunto de las especies de *Candida no albicans* se presentan casi en la misma proporción que esta. En los exudados, fue más habitual el aislamiento de *C.krusei*. Y en las orinas se observa que *C.glabrata* apareció con la misma frecuencia que *C.albicans*.

En las muestras respiratorias de los pacientes incluidos en nuestro estudio, aunque *C.albicans* sigue siendo la más frecuente, *A.fumigatus* se encuentra tanto en aspirado bronquial como en esputo con prácticamente la misma frecuencia.

En los 10 episodios que se documentaron hemocultivos positivos para *Candida sp.*, la especie más habitual fue *C. albicans* seguida de *C.glabrata*. De estas candidemias, dos fueron exitus, no registrándose en ninguno de los casos la candidemia como causa del exitus.

Hasta en el 98,3% de los episodios los pacientes presentaban algún factor de riesgo de infección fúngica o comorbilidad de las asociadas a una mayor gravedad de la infección.

Tabla 16. Frecuencia de los factores predisponentes de infección fúngica

Factor predisponente	Frecuencia
Tumor órgano sólido	42
Leucemia/Linfoma	21
Otra condición hematológica	8
Receptor trasplante	18
Neutropenia	25
Mucositis	11
Diarrea	12
VIH	4
Enfermedad cardiovascular	50
Enfermedad pulmonar	31
Enfermedad hepática	11
Insuficiencia renal	39
Diabetes	32
Enfermedad neurológica	17
Enfermedad autoinmune	6
Cirugía previa	18
Nutrición parenteral	14
Tratamiento antibiótico previo	71

En los 120 episodios el antifúngico prescrito con mayor frecuencia fue caspofungina, seguida de voriconazol y anfotericina B liposomal, tal y como se muestra en la Figura 3.

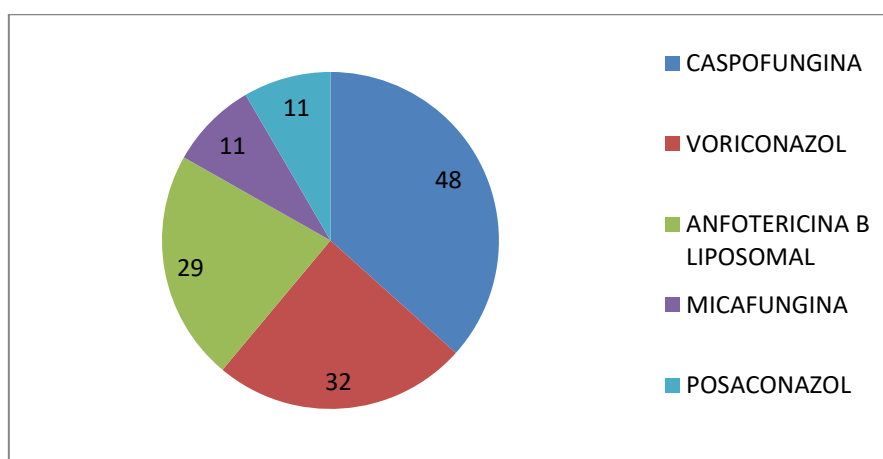


Figura 3. Distribución de los antifúngicos prescritos

El 91,7% de los pacientes fueron tratados con un único antifúngico restringido, en el 7,5% de los pacientes se utilizaron dos y únicamente en un paciente tres antifúngicos restringidos. De estos, dos fueron tratamientos simultáneos de anfotericina B liposomal y voriconazol, tratamientos empíricos de una aspergilosis invasora por diagnóstico radiológico y una panuveitis en un paciente inmunodeprimido, y el resto fueron tratamientos consecutivos.

La distribución del número de antifúngicos por servicio muestra que en el caso de los servicios médicos en el 91,6% de los episodios los pacientes fueron tratados con un único antifúngico restringido, en el 8,4% con dos antifúngicos, y en los servicios quirúrgicos un 94,7% con un único antifúngico y un 5,3% (1 paciente) con 3 antifúngicos y en la UCI el 75% con un antifúngico y el 25% con 2 antifúngicos restringidos.

Respecto a los días de tratamiento, en los servicios médicos la mediana de días fue de 10 [RIC: 6-15], mientras que en los quirúrgicos fue de 14 días [RIC: 7-22], y 12 días en UCI [RIC: 3-21].

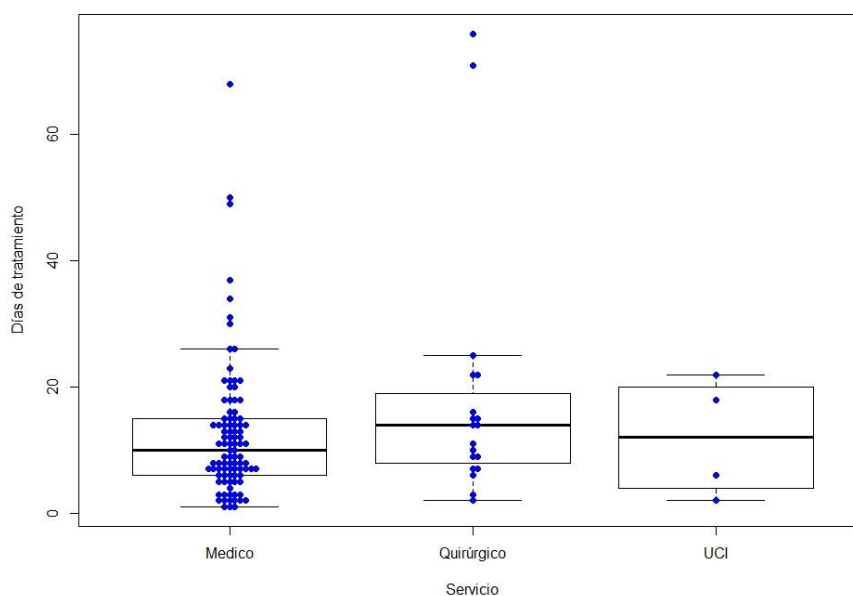


Figura 4. Diagrama de cajas de la distribución de duración en días de tratamiento según Servicio

Las medianas de días según la indicación de tratamiento fueron de 15 días [RIC: 9-26] para las profilaxis, 8 días [RIC: 5-18] para los tratamientos empíricos y 10,5 días [RIC: 7-14] para los dirigidos.

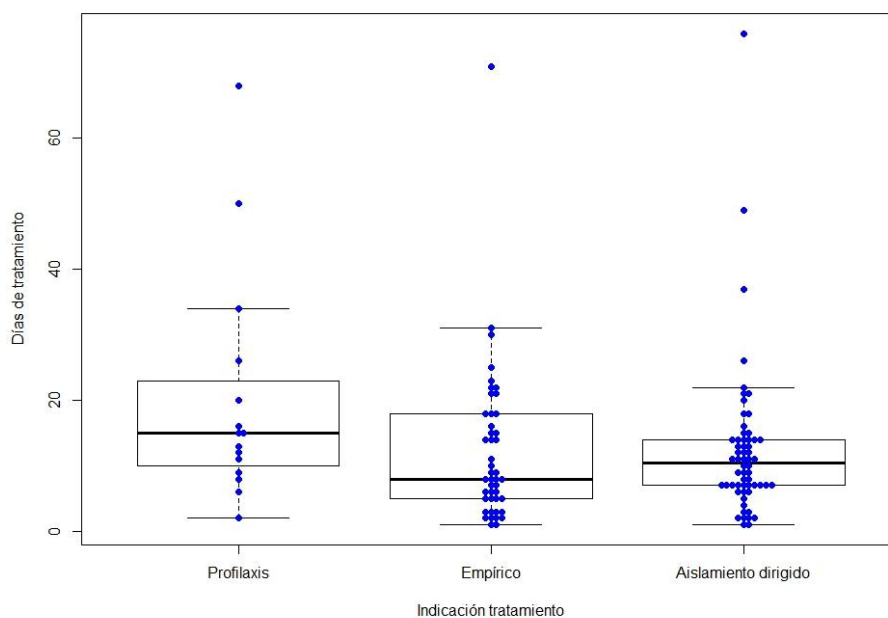


Figura 5. Diagrama de cajas de la distribución de duración en días de tratamiento según la indicación del tratamiento

La principal indicación para iniciar tratamiento antifúngico fue tratamiento dirigido (50%), seguido de los tratamientos empíricos (37,5%) y por último las profilaxis (12,5%).

La distribución de los tratamientos según indicación de profilaxis, empírico o dirigido por servicios se muestra en la tabla 17, observándose en los servicios médicos una mayor proporción de tratamientos dirigidos, y en los servicios quirúrgicos más tratamiento empírico.

Tabla 17. Distribución según tipo de tratamiento por Servicios

	Profilaxis			Empírico		Dirigido	
	n	n	%	n	%	n	%
Servicios							
Médicos	95	13	13,7	33	34,7	49	51,6
Quirúrgicos	19	2	10,5	9	47,4	8	42,1
UCI	4	0	0	1	25	3	75

Dentro de los tratamientos empíricos, el antifúngico más utilizado fue anfotericina B liposomal (44,7%), seguida de caspofungina (34,2%), voriconazol (18,4%), micafungina (10,5%) y posaconazol (2,6%).

En la tabla 18 se muestra el número de tratamientos empíricos y dirigidos según los distintos factores de riesgo y comorbilidades.

Tabla 18. Tipo de tratamiento según factor de riesgo y comorbilidades

FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN FÚNGICA Y COMORBILIDADES	Tratamiento empírico		Tratamiento dirigido	
	n	%	n	%
Tumor/Linfoma/Leucemia	23	43,4	30	56,5
Otra causa hematológica	3	50	3	50
Receptores de trasplante	11	68,8	5	31,3
Neutropenia	10	71,4	4	28,6
Mucositis	5	83,3	1	16,7
Diarrea	3	30	7	70
VIH	3	100	0	0
Enfermedad cardiovascular	14	30,4	32	69,6
Enfermedad pulmonar	11	37,9	18	62,1
Enfermedad hepática	6	66,7	3	33,3
Insuficiencia renal	12	35,3	22	64,7
Diabetes	12	41,4	17	58,6
Enfermedad neurológica	6	35,3	11	64,7
Enfermedad autoinmune	2	33,3	4	66,7
Cirugía previa	10	62,5	6	37,5
Tratamiento antibacteriano previo	25	38,5	40	61,5
Corticoides previos	22	33,8	43	66,2
Nutrición parenteral	8	61,5	5	38,5

Se observó un mayor uso de tratamiento empírico (frente al tratamiento dirigido) en aquellos pacientes que presentaron como factores de riesgo ser receptor de trasplante, presentar neutropenia, mucositis, enfermedad hepática, nutrición parenteral o haberse sometido a cirugía previa.

Los antifúngicos utilizados según los distintos factores de riesgo o comorbilidades se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Antifúngicos utilizados según factores de riesgo y comorbilidades

FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN FÚNGICA Y COMORBILIDADES	ANTIFÚNGICO RESTRINGIDO UTILIZADO				
	Anfotericina B liposomal	Caspofungina	Micafungina	Voriconazol	Posaconazol
Tumor/Linfoma/Leucemia	15	26	2	17	10
Otra causa hematológica	3	1		2	2
Receptores de trasplante	9	6	3	1	1
Neutropenia	12	5		2	10
Mucositis	6	3		1	3
Diarrea	3	7		2	
VIH	3	1		3	
Enfermedad cardiovascular	11	18	4	17	4
Enfermedad pulmonar	2	11	1	18	1
Enfermedad hepática	4	7			1
Insuficiencia renal	9	17	7	7	2
Diabetes	7	13	3	9	1
Enfermedad neurológica	1	8	5	4	1
Enfermedad autoinmune	1	8	1	1	
Cirugía previa	2	13	2	2	
Tratamiento antibacteriano previo	10	12	2	5	5
Corticoides previos	16	31	8	18	5
Nutrición parenteral	3	7	3	2	1

De los 18 pacientes receptores de trasplante, el 70% eran trasplantes renales, el 23,5% trasplantes de médula ósea y un caso de trasplante pulmonar. Excluyendo los trasplantes de médula ósea, la familia de antifúngicos más utilizada fueron las equinocandinas (47%) seguido de anfotericina B liposomal (17,6%) y por último voriconazol (5,9%).

De los pacientes que habían sido sometidos a cirugía durante los tres meses previos al episodio, el mayor número de cirugías incluidas en el estudio fueron cirugías abdominales (9), seguidas de cardio-torácicas (2) y neurocirugías (2), registrándose también una cirugía

ginecológica, una ortopédica de rodilla, una paratiroidectomía, una discectomía abierta por hernia discal y una cirugía bariátrica.

Respecto a la toxicidad sólo se observó en un paciente en tratamiento con anfotericina B liposomal que presentó dolor lumbar y prurito generalizado con fotopsias, con resolución de la toxicidad tras la retirada del fármaco.

La causa de fin del seguimiento de los pacientes fue en la mayoría de los episodios por alta médica (70%), seguido por exitus en un 16,7%, seguir hospitalizado pero asintomático en un 5,8% y otras causas en un 6,7%. Dentro de otras causas se encuentran: finalización de tratamiento antifúngico, traslado a UCI, pérdida de seguimiento, alta pero continuación de tratamiento en hospital de día médico.

De los pacientes que fallecieron, en ningún caso se documentó la infección fúngica como causa del exitus.

5.2 ADECUACIÓN DE LAS PRESCRIPCIONES DE ANTIFÚNGICOS

RESTRINGIDOS

Se observó que los tratamientos antifúngicos que se consideraron adecuados fueron más habituales en pacientes mujeres (74,2% de tratamientos adecuados) que en los hombres (55,2%) ($p=0,029$).

La mediana de edad de los pacientes con tratamiento inadecuado fue de 77,37 años [RIC: 68,64-83,31] y de 63,46 años [RIC: 47,87-75,25] en aquellos en los que el tratamiento antifúngico prescrito se consideró adecuado. Observándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad y la adecuación ($p<0,001$).

La adecuación por los distintos niveles considerados, se muestra en la Tabla 20, el número total de análisis de la adecuación fue de 123, puesto que en alguno de los 120 episodios se realizaron varios análisis.

Tabla 20. Adecuación según los distintos niveles

Niveles de adecuación	n	Adecuado		Inadecuado	
		n	%	n	%
Indicación	123	107	87	16	13
Antifúngico correcto	107	95	88,8	12	11,2
Dosis	95	88	92,6	7	7,4
Intervalo	95	95	100	0	0
Duración	95	85	89,5	10	10,5
Vía de administración	95	95	100	0	0
Global	123	79	64,2	44	35,8

En nuestro estudio observamos que el 35,8% de los tratamientos antifúngicos prescritos eran mejorables, en el 13% de los episodios evaluados se consideró que no existía indicación de inicio de tratamiento antifúngico y entre los que sí que se consideró necesario iniciar el tratamiento, se vio que el antifúngico elegido no era el más adecuado en el 11,2% de los casos. De los episodios que cumplían criterios tanto de indicación como de antifúngico elegido más adecuado, la dosificación se consideró mejorable en el 7,4% de los casos (en un episodio por dosificación excesiva y en seis por dosificación escasa) y la duración en un 10,5% (dos episodios por retardo en poner el antifúngico, seis por duración excesiva y dos por duración menor de la necesaria).

5.2.1 ADECUACIÓN Y SERVICIOS

La figura 6 muestra la adecuación de la prescripción antifúngica según el servicio en el que se encontraba el paciente.

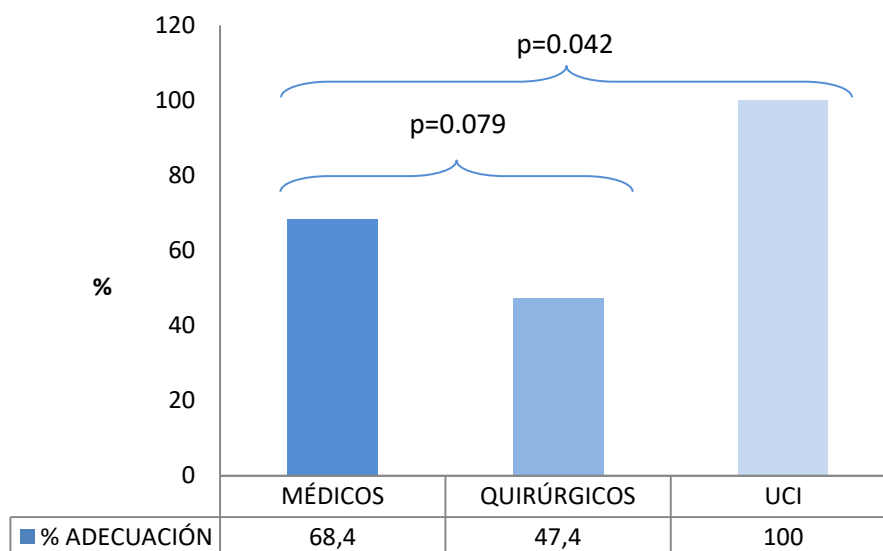


Figura 6. Porcentaje de pacientes con prescripción adecuada según Servicio

Se observó una mayor adecuación en los episodios en los que el paciente se encontraba a cargo de los servicios médicos que en aquellos en los que se encontraba a cargo de servicios quirúrgicos. En los episodios de pacientes que se encontraban en UCI se registró un 100% de adecuación, pero sólo se incluyeron 4 episodios.

En el desglose por servicios, todos los servicios médicos se encuentran en un grado de adecuación superior al 50%.

Cuando analizamos si según los criterios empleados estaba indicado el inicio de terapia antifúngica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los no indicados en los servicios médicos (14,7%), quirúrgicos (5,3%) y UCI (0%) ($p=0,271$).

En el desglose de todos los servicios el mayor porcentaje de no indicación de inicio de terapia antifúngica se registró en el Servicio de Nefrología (27,3%) seguido del Servicio de Medicina Interna (20%).

Cuando se analizó en aquellos pacientes en los que si se consideró adecuado el inicio de terapia antifúngica si esta se había realizado con el antifúngico más adecuado tampoco se

observaron diferencias estadísticamente significativas entre los servicios médicos, quirúrgicos e intensivos ($p=0,406$).

El servicio con mayor número de antifúngicos no adecuados fue el Servicio de Geriátría (16,7%), seguido del Servicio de Medicina Interna y del Servicio de Oncología con un 15% de antifúngicos no adecuados cada uno de ellos.

Al agrupar por servicios médicos y quirúrgicos, el porcentaje de antifúngicos inadecuados fue idéntico para ambos (11,1%) ($p=0,630$).

Respecto a la dosificación, se realizó el análisis en los 92 episodios con indicación de tratamiento antifúngico con el antifúngico más adecuado. Los únicos servicios con dosis incorrectas fueron los servicios de Medicina Interna (17,6%) y Cirugía General (6,25%) y Cirugía Vasculard (6,25%) ($p=0,09$). Agrupados por servicios médicos y quirúrgicos, el 4,2% de las dosis fueron incorrectas en los servicios médicos y el 12,5% en los servicios quirúrgicos (Cirugía General, Cirugía Cardíaca y Vasculard) ($p=0,397$).

En estos mismos 92 episodios, al realizar el análisis de adecuación de la duración del tratamiento antifúngico en los distintos servicios sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,024$), siendo Cirugía el servicio con mayor número de duraciones incorrectas (31,3%), seguido por el Servicio de Geriátría (20%) y por el Servicio de Nefrología (14,3%). Agrupados por médicos y quirúrgicos ($p=0,029$), en los servicios médicos agrupados, la duración se consideró incorrecta en un 6,9% (un episodio con duración menor de la necesaria, y en cuatro con duración excesiva) y en los servicios quirúrgicos en un 31,3% (un episodio con duración menor de la necesaria, dos con duración excesiva y dos por retardo en poner el antifúngico).

No se detectó ningún intervalo posológico ni vía de administración incorrecta.

5.2.2 ADECUACIÓN Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN FÚNGICA

Los episodios en los que se observó un mayor grado de adecuación, con diferencias estadísticamente significativas, fueron aquellos en los que los pacientes presentaron como factores de riesgo el padecer tumor de órgano sólido, leucemia o linfoma, presentar neutropenia o mucositis durante el episodio.

Tabla 21. Adecuación de la prescripción antifúngica según los factores de riesgo

			Adecuación		p
	n (total)	n	%		
Factores de riesgo y comorbilidades					
Tumor/leucemia/linfoma	63	50	79,4		0,02
No tumor/leucemia/linfoma	50	26	52		
Otra enfermedad hematológica	8	6	75		0,716
No padecer otra enf. hematológica	100	66	66		
Receptor de trasplante	18	13	72,2		0,624
No receptor trasplante	95	63	66,3		
Neutropenia	25	21	84		0,04
No neutropenia	87	54	62,1		
Mucositis	11	11	100		0,008
No mucositis	98	60	61,2		
Diarrea	12	10	83,3		0,211
No diarrea	95	60	63,2		
VIH	4	4	100		0,296
No VIH	108	69	63,9		
Enfermedad cardiovascular	50	30	60		0,252
No enfermedad cardiovascular	67	47	70,1		
Enfermedad pulmonar	31	19	61,3		0,459
No enfermedad pulmonar	86	59	68,6		
Enfermedad hepática	11	6	54,5		0,507
No enfermedad hepática	106	71	67		
Insuficiencia renal	39	26	66,7		0,653
No insuficiencia renal	78	51	65,4		
Diabetes	32	20	62,5		0,614
No diabetes	86	58	67,4		
Enfermedad neurológica	17	10	58,8		0,511
No enfermedad neurológica	100	67	67		
Enfermedad autoinmune	6	2	33,3		0,178
No enfermedad autoinmune	109	74	67,9		
Cirugía previa	18	12	66,7		0,934
No cirugía previa	99	65	65,7		

	n		Adecuación	
	(total)		%	p
Factores de riesgo y comorbilidades				
Nutrición parenteral	14	9	64,3	1
No nutrición parenteral	106	69	65,1	
Tratamiento antibiótico previo	71	46	64,8	0,889
No tratamiento antibiótico previo	30	19	63,3	

Los tratamientos pautados en los pacientes que presentaron como factor de riesgo el tener tumor de órgano sólido, leucemia o linfoma fueron en su gran mayoría dirigidos (en 30 episodios), seguidos de empíricos (en 21 episodios) y por último las profilaxis (en 9 episodios, de los cuales 6 fueron profilaxis hematológicas).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre tener un mayor o menor número de factores de riesgo y un tratamiento antifúngico más adecuado ($p=0,244$).

5.2.3 ADECUACIÓN Y ANTIFÚNGICO PRESCRITO

El antifúngico que se asoció con un mayor grado de adecuación fue posaconazol, el resto presentaron porcentajes de adecuación bastante similares en torno al 60%, siendo voriconazol el que menor porcentaje de adecuación presentó.

Tabla 22. Porcentajes de adecuación según antifúngico prescrito

	Adecuado			Inadecuado	
	n	n	%	n	%
Antifúngico					
Anfotericina B liposomal	29	19	65,5	10	34,5
Caspofungina	48	30	62,5	18	37,5
Micafungina	11	7	63,6	4	36,4
Posaconazol	11	10	90,9	1	9,1
Voriconazol	32	18	56,3	14	43,8

De los pacientes con un único antifúngico el 65,5% se consideró adecuado, con dos el 66,7% y el único con tres antifúngicos inadecuado. De los dos únicos pacientes con tratamiento simultáneo, se consideró adecuado el tratamiento en la panuveitis en el paciente inmunodeprimido ya que se trata de una localización que representa una complicación de la enfermedad, y la penetración del fármaco en el tejido es difícil. En el caso de la aspergilosis invasora se consideró inadecuado porque se trataba de una terapia de inicio y no de rescate.

5.2.4 ADECUACIÓN Y MOTIVO DE INICIO DE ANTIFÚNGICO: TIPO DE TRATAMIENTO

El porcentaje de adecuación observado según el motivo por el cuál se inició el antifúngico se muestra en la tabla 23. Viéndose un mayor porcentaje de adecuación en los tratamientos profilácticos.

Tabla 23. Porcentajes de adecuación según motivo de inicio del tratamiento antifúngico

	Adecuado			Inadecuado	
	n	n	%	n	%
Tipo de tratamiento					
Dirigido	60	37	61,7	23	38,3
Empírico	45	27	60	18	40
Profilaxis	15	14	93,3	1	6,7

Las diferencias observadas en el grado de adecuación según el motivo de inicio fueron estadísticamente significativas ($p=0,044$).

Cuando se desglosan las profilaxis, 7 corresponden a profilaxis hematológicas con un 100% de adecuación, de las 8 restantes el porcentaje de adecuación fue del 87,5%.

En los tratamientos dirigidos se vio que el error más habitual fue no utilizar el antifúngico más adecuado, seguido de utilizar una dosis inadecuada y una duración inadecuada, siendo el error más infrecuente el haber iniciado tratamiento antifúngico en casos que se consideró que no era necesario.

En los tratamientos empíricos el mayor porcentaje de no adecuados fue por considerarse que no estaba indicado el inicio de terapia antifúngica, seguido de duraciones incorrectas (fundamentalmente por tratamientos con una duración excesiva, de los 5 episodios en los que se consideró que la duración no fue la adecuada, 4 fueron por duración excesiva y 1 por duración menor de la necesaria), seguido de utilizar un antifúngico que no fuera el más adecuado. En los tratamientos empíricos no se observaron errores posológicos.

En las profilaxis sólo se consideró que en un episodio de los 15 que fue profilaxis no hematológica, ésta no estaba indicada, no observándose ningún otro error de adecuación.

Tabla 24. Porcentajes de adecuación en tratamientos dirigidos y empíricos

	Dirigidos			Empíricos		
	n	n	%	n	n	%
Niveles de adecuación						
Antifúngico No indicado	60	6	10	45	9	20
Antifúngico incorrecto	54	8	14,81	36	4	11,11
Dosis incorrecta	46	5	10,87	35	0	0
Duración	46	5	10,87	32	5	15,62
Retardo en poner AF		2	4,35			
Duración excesiva		2	4,35		4	12,5
Duración menor de la necesaria		1	2,17		1	3,12

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la adecuación y la mortalidad.

5.2.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se decidieron incluir para el análisis multivariante aquellas variables que en el análisis univariado presentaron $p < 0,15$ en su relación con la adecuación o que fueran clínicamente relevantes, incluyéndose las variables de edad, sexo, servicio a cargo del paciente, motivo de inicio de terapia antifúngica y tener como factor de riesgo tumor/linfoma/leucemia. Para el análisis multivariante no se incluyeron los pacientes de UCI.

Tabla 25. Análisis multivariante

	OR	IC 95%	p
Edad	0,941	0,90-0,98	0,003
Mujer	2,138	0,78-5,89	0,141
Hombre	1		
Serv. Médico	3,637	1,01-13,03	0,047
Serv. Quirúrgico	1		
Profilaxis	8,74	0,85-90,16	0,069
Dirigido	1,43	0,48-4,26	0,520
Empírico	1		
Tumor/linfoma/leucemia	3,60	1,30-9,95	0,013

Los factores que se asociaron de manera independiente con la adecuación fueron el tener una edad menor, estar ingresado a cargo de un servicio médico, que la indicación del tratamiento antifúngico fuese profilaxis y presentar como factor de riesgo un tumor, linfoma o leucemia.

5.3 ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN DE LA INDICACIÓN DE ANTIFÚNGICO RESTRINGIDO CON LOS RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se obtuvo aislamiento de hongo en 70 de los 120 episodios, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la adecuación entre tener aislamiento y no tenerlo ($p=0,174$).

Tabla 26. Porcentaje de adecuación en función del aislamiento

	Adecuado			Inadecuado	
	n	n	%	n	%
Aislamiento de hongo					
SI	70	42	60	28	40
NO	50	36	72	14	28

En la tabla 27 se muestra la adecuación del tratamiento antifúngico en función del hongo aislado en aquellos tratamientos que fueron dirigidos.

Tabla 27. Porcentaje de adecuación según el hongo aislado

	Adecuado			Inadecuado	
	n	n	%	n	%
Hongo aislado					
<i>A.fumigatus</i>	10	9	90	1	10
<i>C.albicans</i>	13	7	53,8	6	46,2
<i>C.glabrata</i>	13	8	61,5	8	38,5
<i>C.krusei</i>	11	4	36,4	7	63,6
<i>C.parapsilosis</i>	2	1	50	1	50
<i>C.tropicalis</i>	5	3	60	2	40
<i>C.lusitaniae</i>	1	1	100	-	-

Se vio que los tratamientos más adecuados eran aquellos en los que se había aislado *A.fumigatus*, mientras que los menos los que presentaban un aislado con *C.krusei*, seguido de *C.parapsilosis*. *C.lusitaniae* aunque con una adecuación del 100% sólo se obtuvo en un aislado.

En el análisis de adecuación dependiendo de si en la muestra microbiológica se había aislado *C.albicans* o alguna especie de *C.no albicans*, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la adecuación ($p=0,399$), con unos porcentajes de adecuación totales en *C.albicans* del 47,6% frente a un 59% en las *C.no albicans*.

Tabla 28. Porcentaje niveles de adecuación según especie de candida

	<i>C.albicans</i>			<i>C. no albicans</i>		
	n	n	%	n	n	%
Niveles de adecuación						
Antifúngico No indicado	21	6	28,57	39	4	10,25
Antifúngico incorrecto	15	3	20	35	6	17,14
Dosis incorrecta	12	0	0	29	3	10,34
Duración	12	2	16,67	29	4	13,79
Retardo en poner AF					2	6,89
Duración excesiva		2	16,67			
Duración menor de la necesaria					2	6,89

El error de adecuación detectado con mayor frecuencia cuando los aislados eran de *C.albicans* fue el no estar indicado el uso de antifúngico, mientras que en los episodios en los que se aislaron especies de *Candida no albicans* el error más habitual fue no utilizar el antifúngico más adecuado.

El tener un hemocultivo positivo para hongos aunque no fue estadísticamente significativo respecto a la adecuación ($p=0,491$), de los 10 pacientes con hemocultivo positivo, el tratamiento se consideró adecuado en 8 de ellos. De los considerados inadecuados uno fue por no utilizar el antifúngico más adecuado y el otro por retardo en poner el antifúngico.

El mayor o menor número de localizaciones del hongo tampoco obtuvo diferencias estadísticamente significativas respecto a la adecuación ($p=0,819$).

5.4 CUANTIFICACIÓN DE LOS COSTES ASOCIADOS AL USO DE ANTIFÚNGICOS RESTRINGIDOS DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO

Durante el periodo de estudio el coste asociado a los antifúngicos restringidos en nuestro hospital fue de 1.197.347,12 € lo que supone un 98,8% del coste total de antifúngicos y un 30,3% del coste total de antibióticos consumidos en ese periodo.

De los pacientes incluidos en el estudio en el mayor número de ellos se utilizó caspofungina (36,64%), seguida de voriconazol (24,43%) y anfotericina B liposomal (22,14%) y por último micafungina (8,4%) y posaconazol (8,4%). Pero al recalcular el número de unidades consumidas según las dosis y los días de tratamiento el orden sería: anfotericina B liposomal (56%), voriconazol (20%), caspofungina (18%), seguido de micafungina (5%) y por último posaconazol (1%). Como se puede ver en la Tabla 29, con una distribución similar a la del total de antifúngicos restringidos dispensados según los registros del Servicio de Farmacia durante ese mismo periodo.

Tabla 29. Distribución del número de envases dispensados en el periodo de estudio y los incluidos en el estudio

	Número de envases			
	Incluidos en estudio		Total en periodo de estudio	
Antifúngico	Unidades	%	Unidades	%
Anfotericina B Liposomal (Ambisome)	2031	56	2488	35
Voriconazol	715	20	2435	34
Caspofungina	644	18	1460	21
Micafungina	179	5	489	7
Posaconazol	36	1	95	1
Anidulafungina			68	1
Anfotericina B Lipidica (Abelcet)			59	1
Total general	3604	100	7094	100

La evolución de los consumos de antifúngicos restringidos en los años previos al estudio y durante el periodo de estudio calculada en nºDDD/100 estancias se muestra en la siguiente figura.

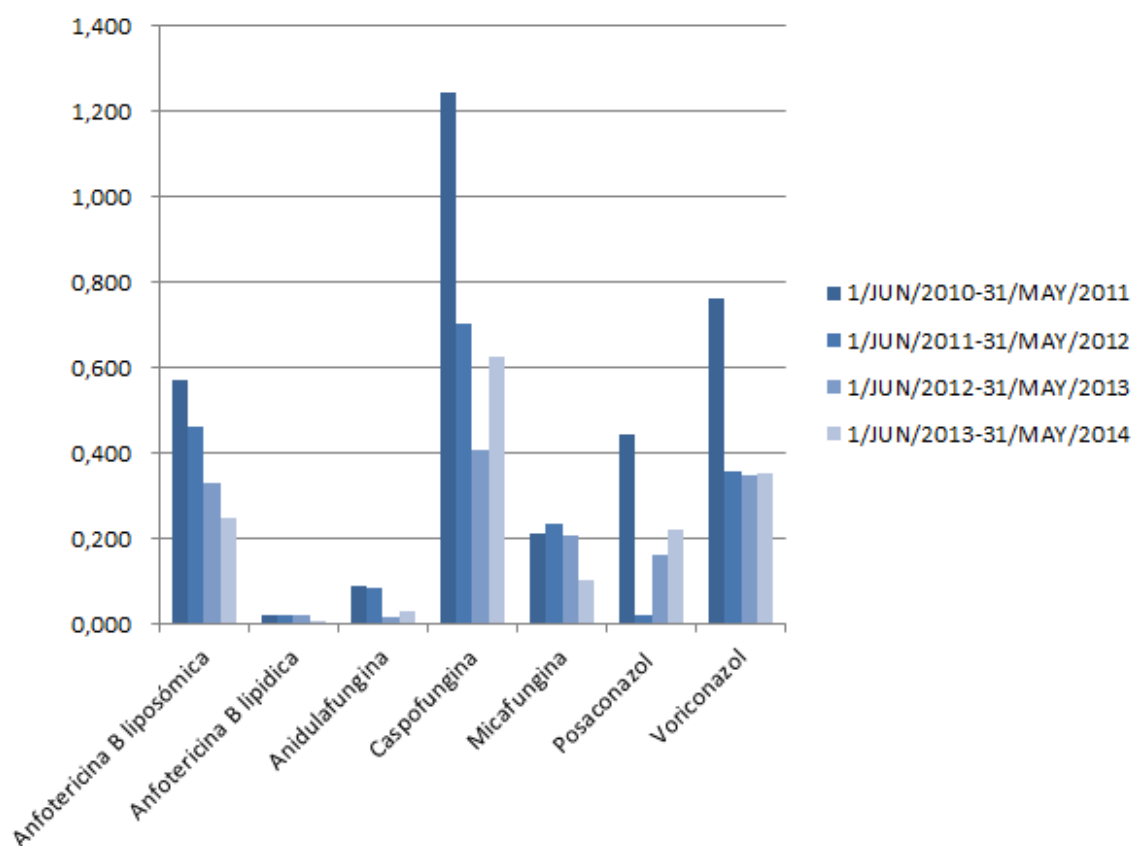


Figura 7. Consumo de antifúngicos restringidos en n°DDD/100 estancias durante los años previos al estudio y en el periodo de estudio

Respecto a la evolución de los consumos en función de los servicios médicos, quirúrgicos y UCI se muestran en la figura 8.

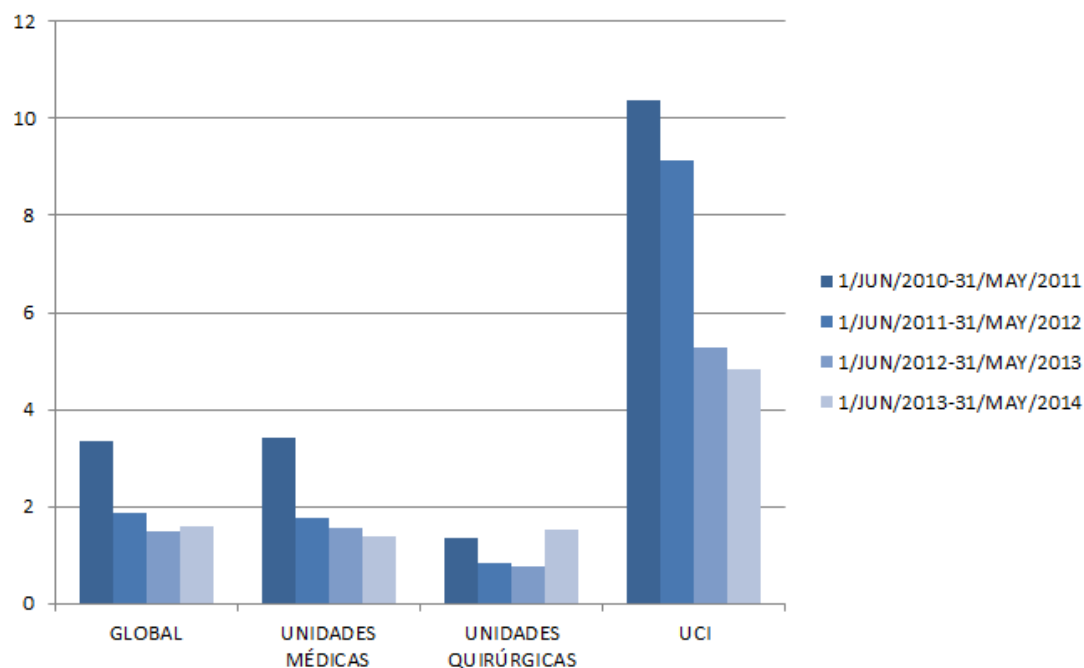


Figura 8. Consumo de antifúngicos restringidos en n°DDD/100 estancias en los distintos tipos de unidades incluidas en el estudio

Dentro de los servicios médicos, los servicios de Hematología y Oncología son los que tienen un mayor consumo de antifúngicos restringidos, con unas DDDs/100 estancias en el periodo de estudio de 6,9 y de 4,3 respectivamente.

La evolución de los consumos de los diferentes antifúngicos en las distintas unidades se muestra en las figuras 9, 10 y 11.

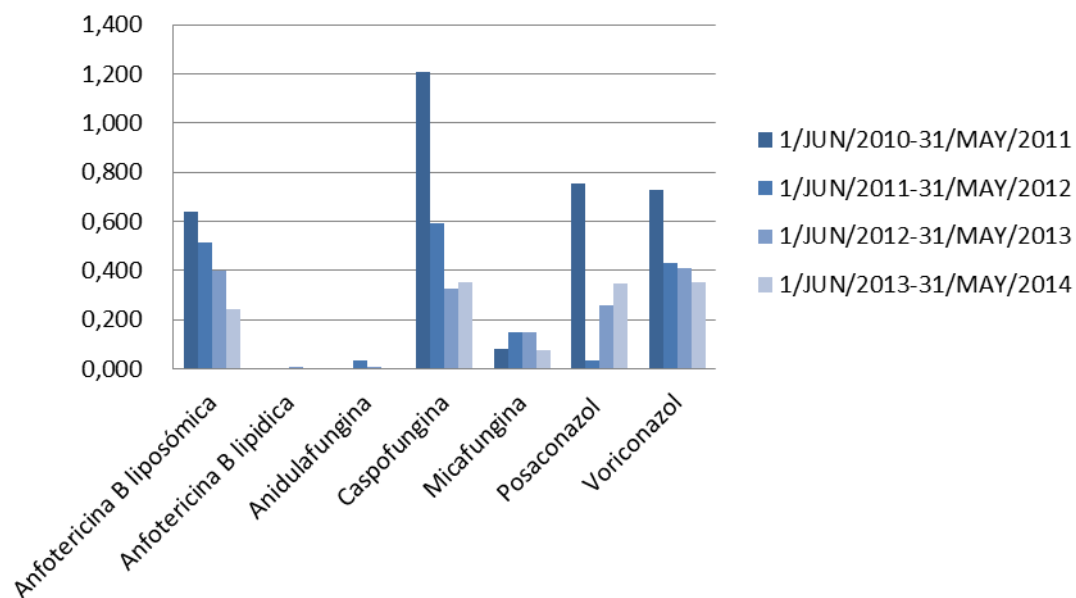


Figura 9. Consumo de antifúngicos restringidos en nºDDDs/100 estancias en las unidades médicas

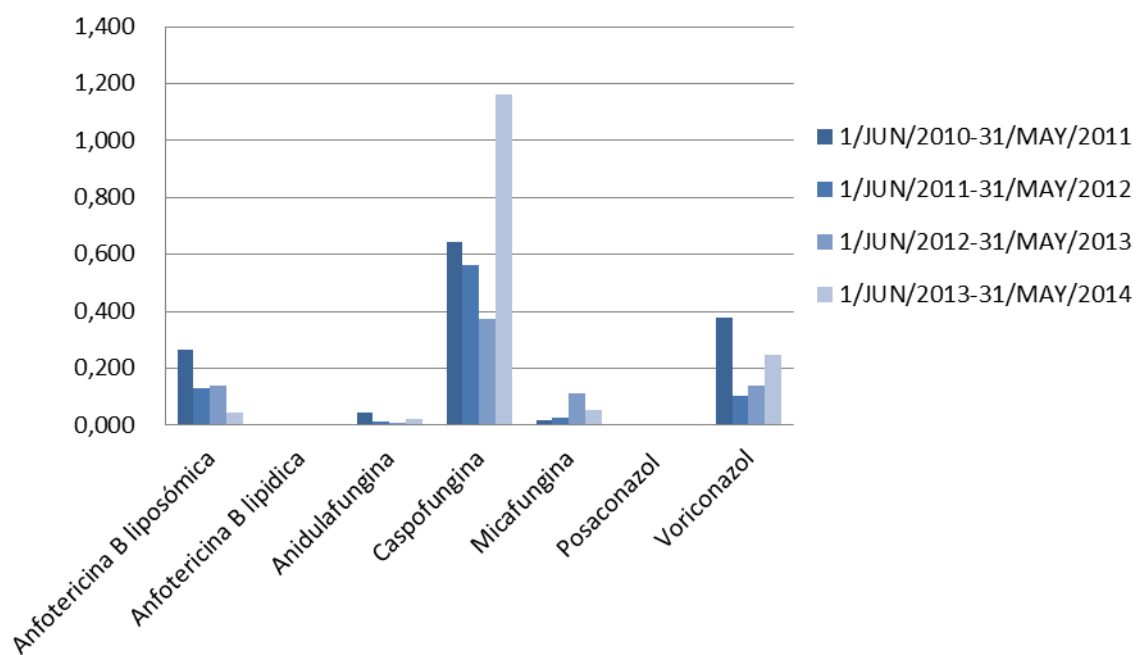


Figura 10. Consumo de antifúngicos restringidos en nºDDDs/100 estancias en las unidades quirúrgicas

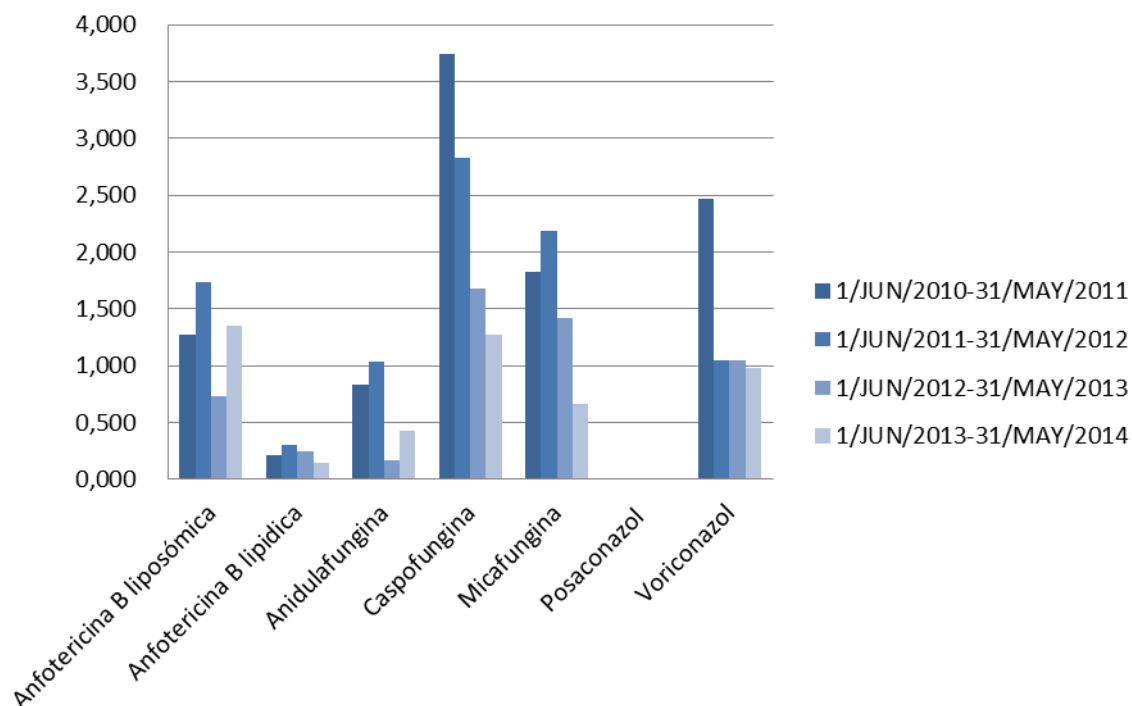


Figura 11. Consumo de antifúngicos restringidos en n°DDD/100 estancias en las unidades de cuidados intensivos

En la figura 12 se muestra el consumo de antifúngicos restringidos en estos periodos junto con la evolución del consumo de fluconazol.

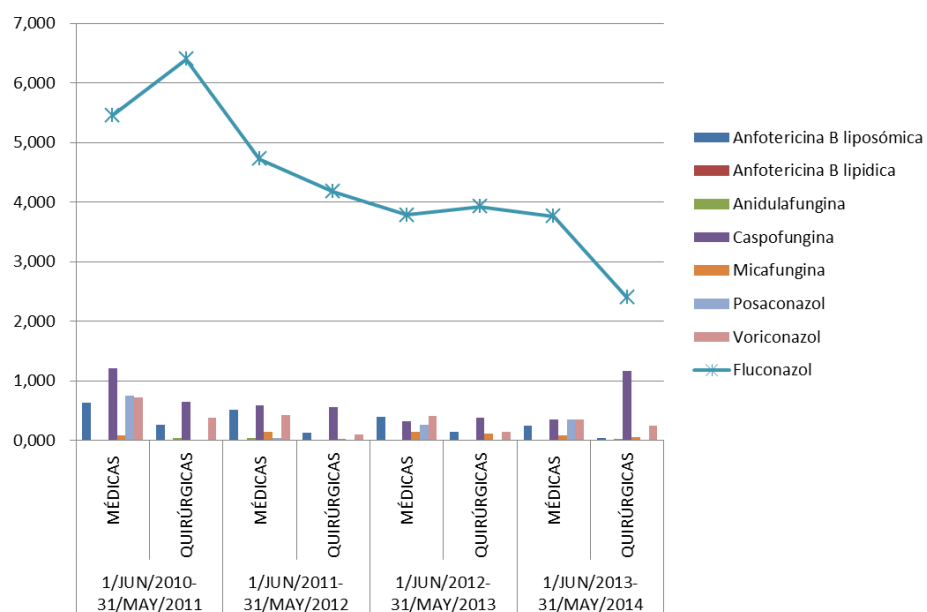


Figura 12. Consumo de antifúngicos restringidos en n°DDD/100 estancias y la evolución del consumo de fluconazol

Siendo la proporción del coste de los antifúngicos restringidos respecto al coste total de antibióticos consumidos siempre bastante estable en torno al 39,8% en el periodo 2010-2011, 35,04% en el 2011-2012, 29,75% en el 2012-2013 y 30,28% en el periodo de estudio, tal y como se muestra en la figura 13.

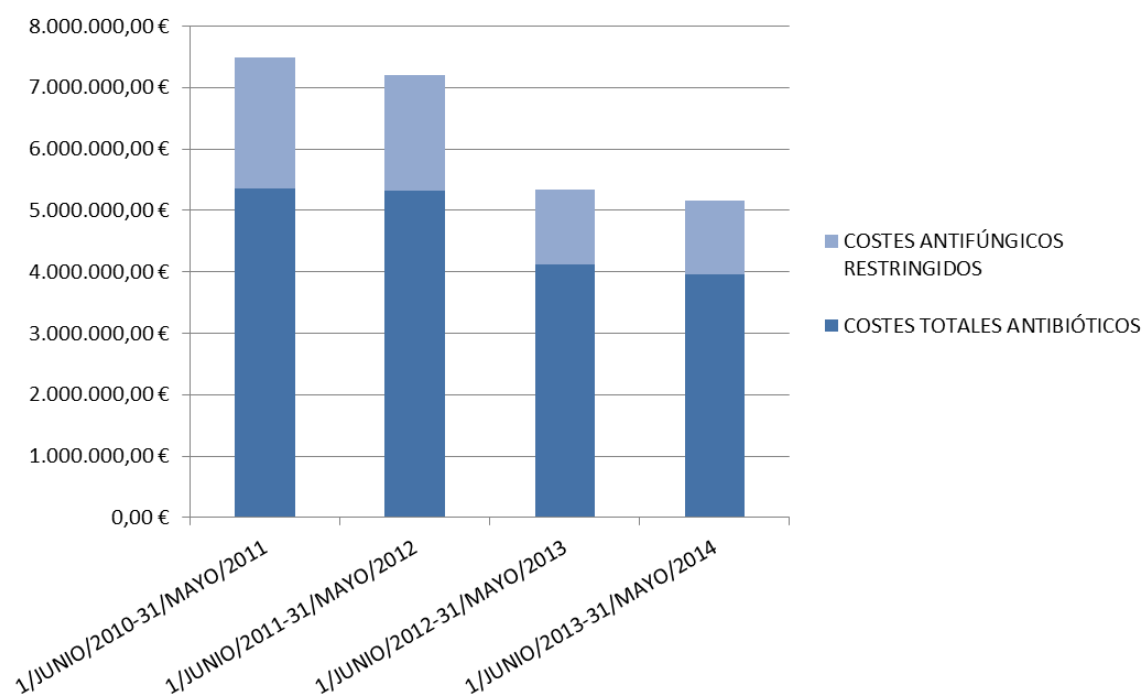


Figura 13. Coste de antifúngicos restringidos con respecto al coste de antibióticos en los años previos y en el periodo de estudio

Discusión

6. DISCUSIÓN

La hipótesis de la presente Tesis Doctoral consistía en describir la adecuación del uso de antifúngicos restringidos y conocer los errores más frecuentes en nuestro hospital.

Respecto a las características clínico-epidemiológicas de los pacientes estudiados, la mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 70,52 años, presentando la gran mayoría de ellos (98,3%) algún factor predisponente de infección fúngica o comorbilidad de las asociadas a una mayor gravedad de la infección.

La población atendida por nuestro hospital es una población anciana, con una edad media en torno a los 62 años, y en la mayoría de los casos pluripatológica y polimedcada. Este perfil concuerda con el descrito por Bassetti et al. como mayoritario en la actualidad, lo que supone que en muchos casos los pacientes se encuentren inmunosuprimidos, a los que se va a realizar intervenciones invasivas con estancias hospitalarias prolongadas. En definitiva, esto se traduce en múltiples factores de riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras (Bassetti, Molinari, Mussap, Viscoli, & Righi, 2013).

Así, la identificación de las infecciones fúngicas y la optimización de los tratamientos se vuelve todavía más difícil e importante, tanto para conseguir unos mejores resultados clínicos como para evitar toxicidades añadidas de los propios fármacos o debidas a interacciones y realizar un uso de los recursos de una manera lo más coste-efectiva posible. En este sentido, en el estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización (ENEAS) se vio que los eventos adversos asociados a la medicación suponían el 37,4% del total de los eventos adversos (Aranaz , Aibar, Vitaller, & Ruiz, 2005). En otro estudio sobre eventos adversos realizado específicamente en antifúngicos de uso sistémico, observaron hasta un 29% de eventos relacionados con el uso de estos antifúngicos (Padovani de Souza, Gouvêa dos Santos , & Moreira Reis, 2016).

En lo relativo a la distribución de los tratamientos antifúngicos por servicios, nuestro estudio nos muestra que se prescriben este tipo de fármacos en muchos de los servicios presentes en nuestro hospital. Lo que lleva, como indicaba Lopez-Medrano et al., a que médicos que son expertos en sus campos, pero no necesariamente en infección fúngica, estén diagnosticando y tratando una patología tan compleja que debería ser tratada por un especialista en infección fúngica, e idealmente por un equipo multidisciplinar que incluya un clínico experto en infecciones, un microbiólogo clínico y un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria (López-Medrano et al., 2013; Rodríguez-Baño et al., 2012).

En algo más de la mitad de los episodios evaluados se obtuvo aislamiento fúngico en las muestras microbiológicas (58,3%), siendo las localizaciones más frecuentes orina y esputo. Tal y como nos muestran las guías de manejo de la infección fúngica expuestas con anterioridad en esta tesis, va a ser de gran importancia el saber diferenciar cuando se trata de una infección y cuando únicamente de una colonización. Así por ejemplo, en el caso de aislados de *Candida* sp. en muestras del tracto respiratorio, las guías IDSA nos indican que en la mayoría de los casos serán colonizaciones no siendo necesario su tratamiento con antifúngicos. Mientras que no se recomienda el uso de antifúngicos basado únicamente en la colonización, esta si se considera un factor de riesgo de desarrollar infección fúngica invasora si a ella se unen otros factores de riesgo como la severidad de la enfermedad o la exposición a antibióticos de amplio espectro, cirugías abdominales mayores recientes, diálisis, nutrición parenteral, etc. De la misma manera, los aislados de *Candida* sp. en las muestras urinarias en el paciente asintomático van a deberse en su mayoría a colonizaciones, y en general, la retirada de la sonda vesical o la eliminación de los factores de riesgo existentes, harán que desaparezca la candiduria (Pappas et al., 2016).

La distribución de especies en los hemocultivos nos muestra una presencia de *C.albicans* y *C.no albicans* similar a la descrita en los estudios epidemiológicos, con un mayor

porcentaje de *C.albicans*, presente en el 40% de los hemocultivos positivos incluidos en nuestro estudio, seguida por *C.glabrata* que aparece en el 20%, el resto de especies no albicans se encontraron en un 10% cada una de ellas (*C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* y *C.lusitaniae*).

Estos datos de distribución de *Candida* spp. en los hemocultivos se asemejan más a los obtenidos en estudios epidemiológicos europeos, en Francia, Inglaterra, Suecia, Islandia, Dinamarca, Noruega, Finlandia o Suiza, que a los estudios epidemiológicos españoles. Esto se debe a que en los estudios epidemiológicos europeos la segunda especie más frecuente en los hemocultivos es *C.glabrata*, mientras que en los estudios españoles, la segunda especie más habitual después de *C.albicans* es *C.parapsilosis*, apareciendo *C.glabrata* en tercer lugar (Marchetti et al., 2004; Poikonen et al., 2010; Sandven et al., 2006; Asmundsdottir et al., 2013; Klingspor et al., 2004; Leroy et al., 2009; Kibbler et al., 2003; Puig-Asensio et al., 2014a; Pemán et al., 2012).

La gran mayoría de los pacientes (91,7%) fueron tratados con un único antifúngico, pero en dos pacientes se prescribió simultáneamente anfotericina B liposomal y voriconazol. Los dos fueron tratamientos empíricos en los que no se obtuvo aislado, uno de ellos una aspergilosis invasora por diagnóstico radiológico y el otro una panuveitis en paciente muy inmunodeprimido.

Las evidencias científicas sobre el uso de la terapia antifúngica combinada son limitadas y restringidas a determinadas infecciones fúngicas. En la revisión de la literatura disponible sobre el tratamiento combinado en la aspergilosis invasiva realizada por Garbati et al. concluyen que con la información disponible a día de hoy no se puede recomendar el tratamiento combinado como terapia de inicio, siendo necesarios más estudios para valorar su utilidad (Garbati et al., 2012). Y por tanto, la terapia combinada debería reservarse, tal y como indican las guías IDSA sobre el diagnóstico y manejo de la aspergilosis, para la terapia de

rescate de pacientes que no respondan bien a la terapia inicial, bien mediante la adición de otro antifúngico o con la combinación de dos antifúngicos de diferentes clases, distintos al utilizado en la terapia inicial (Patterson et al., 2016). De ahí que en el episodio incluido en nuestro estudio no se considerara adecuado al tratarse de una terapia de inicio y no de rescate.

Respecto a las duraciones según el tipo de tratamiento, nuestros resultados son similares a los obtenidos en su estudio por Valerio et al. En el cual la mediana de duración de las profilaxis fue idéntica a la nuestra (15 días), en los tratamientos empíricos 11 días, algo superior a nuestro dato de 8 días y muy similar también en los tratamientos dirigidos 11 días en su estudio y 10,5 días en el nuestro (Valerio et al. , 2014). Es difícil sacar conclusiones sin tener en cuenta más aspectos, pero puesto que la gran mayoría de las profilaxis incluidas en el estudio fueron profilaxis hematológicas de pacientes inmunodeprimidos durante bastante tiempo, parece lógico que la mediana de días de duración superior corresponda a estos tratamientos. Al igual que la menor duración corresponda a tratamientos empíricos que deberían ser retirados o desescalados en un menor tiempo que los tratamientos dirigidos.

Dentro de los tratamientos empíricos se observó que el antifúngico más utilizado fue anfotericina B liposomal, seguida de caspofungina. El uso mayoritario de estos frente al resto de antifúngicos incluidos en el estudio, tendría su justificación en que son los dos fármacos de elección en la gran mayoría de enfermedades fúngicas invasoras (a excepción de las aspergilosis en las que tendríamos que incluir voriconazol) hasta la identificación del hongo causante.

El motivo del mayor uso de caspofungina frente a las otras equinocandinas disponibles en nuestro hospital podría deberse fundamentalmente a un mayor conocimiento por haberla utilizado con mayor frecuencia frente a micafungina y a anidulafungina al haberse

comercializado con anterioridad (Caspofungina-AEMPS; Anidulafungina-AEMPS; Micafungina-AEMPS).

El mayor uso de tratamiento empírico respecto al dirigido se observó en aquellos pacientes que presentaron como factores de riesgo ser receptor de trasplante, presentar neutropenia, mucositis, enfermedad hepática, nutrición parenteral o haberse sometido a cirugía previa. Esto se deba posiblemente, en el caso de la neutropenia, la cirugía previa y la nutrición parenteral a que se trata de factores de riesgo de enfermedad fúngica con el suficiente peso para que en el caso de que se sospeche la posibilidad de enfermedad fúngica invasora se empiece el tratamiento sin esperar a los cultivos (Bassetti et al., 2007; Falcone et al., 2014; Leroy et al., 2009).

Cuando analizamos cómo se distribuyen los distintos antifúngicos incluidos en el estudio en función de determinados factores de riesgo o comorbilidades, observamos que en el caso de los pacientes trasplantados, el antifúngico más utilizado fue anfotericina B liposomal.

Excluyendo los trasplantes de médula ósea que no se rigen por el mismo tratamiento continuado de inmunosupresión que los trasplantes de órgano sólido, encontramos que la familia de antifúngicos más utilizada fueron las equinocandinas, seguido de anfotericina B liposomal y por último voriconazol.

En este tipo de pacientes a la hora de pautar cualquier medicación, incluidos por supuesto los antifúngicos, es muy importante tener en cuenta su tratamiento con fármacos inmunosupresores. En el caso de las distintas familias de antifúngicos, la familia con mayor potencial para producir interacciones es la familia de los azoles, por actuar como inhibidores del sistema del citocromo P-450 así como por inhibición de la glicoproteína P (esta inhibición fundamentalmente por parte de itraconazol y de posaconazol). Inmunosupresores

habitualmente utilizados en el paciente trasplantado como son la ciclosporina o tacrolimus, son sustratos tanto del sistema del citocromo P-450 como de la glicoproteína P. Por consiguiente, los antifúngicos menos utilizados en este tipo de pacientes serán los azoles. En el caso de anfotericina B la precaución a tener sería principalmente al asociarlos con otros fármacos nefrotóxicos puesto que se produciría una potenciación de la nefrotoxicidad, lo que sucedería con el uso concomitante de anfotericina B con inhibidores de la calcineurina (Gubbins & Amsden, 2011). Las equinocandinas apenas producen interacciones por lo que como indica Cervera parece razonable utilizarlas en primera línea de tratamiento, especialmente en pacientes más graves (Cervera, 2012).

En cuanto a los pacientes con antecedente de haberse sometido a cirugía en los tres meses previos, el antifúngico más utilizado fue caspofungina. De estas cirugías, el 50% fueron cirugías abdominales. Nuestros resultados son comparables a los encontrados en el estudio de Montravers et al., en el cual, excluyendo fluconazol, caspofungina fue también el fármaco más utilizado en las peritonitis candidiásicas (Montravers, Mira, Gangneux, Leroy, & Lortholary, 2010). A pesar de ser *Candida* sp. un patógeno frecuente en las peritonitis terciarias posquirúrgicas, y de suponer un peor pronóstico, tal y como indica Cervera, son pocas las recomendaciones en las guías para el tratamiento de la peritonitis por *Candida* sp., y la información disponible en la literatura es muy escasa (Cervera, 2012). De hecho, en las guías ESCMID se recomienda la profilaxis con fluconazol en aquellos pacientes que hayan sido sometidos a cirugía abdominal recientemente y que presenten perforaciones abdominales recurrentes o fugas anastomóticas (Cornely et al., 2012), pero no aconsejan nada sobre el tratamiento de las peritonitis candidiásicas. Sin embargo, las guías IDSA recomiendan el mismo tratamiento empírico para las candidiasis intraabdominales que para la candidemia en el paciente crítico no neutropénico (Pappas et al., 2016). Es posible que el posicionamiento dado

a las equinocandinas en las últimas guías ESCMID, publicadas unos meses antes de la realización de este estudio, haya tenido cierta influencia en el mayor uso de estos fármacos.

En nuestro estudio sólo se registró toxicidad en un episodio en tratamiento con anfotericina B liposomal, en el cual el paciente presentó dolor lumbar y prurito generalizado con fotopsias, con resolución de la toxicidad tras la retirada del fármaco.

Para este antifúngico se ha descrito, efectivamente, una triada de toxicidad infusional, con toxicidad pulmonar (con dolor de pecho, hipoxia y disnea), así como dolor abdominal, en costado y piernas, enrojecimiento y urticaria. En cambio, la ausencia de efectos adversos tanto en el uso de azoles como en el de equinocandinas observada en el estudio está en sintonía con la relativa buena tolerancia descrita de estos fármacos (Ashley et al., 2006).

Como muestran en su estudio Padovani et al. el fármaco con mayor número de eventos adversos dentro de los antifúngicos sistémicos fue anfotericina B deoxicolato, seguida por anfotericina B complejo lipídico, fluconazol y en cuarto lugar anfotericina B liposomal, seguida por voriconazol (Padovani de Souza et al., 2016). Sin embargo en nuestro estudio, no se incluyeron pacientes en tratamiento con fluconazol, y no hubo ningún caso de pacientes tratados con presentaciones de anfotericina B distintas de la liposomal, por lo que de aparecer alguna toxicidad en los episodios incluidos en el estudio, lo más probable es que esta se debiese a este fármaco.

En cuanto a las causas de fin de episodio, a pesar de la gravedad que tienen las infecciones fúngicas invasoras, en ninguno de nuestros episodios la infección fúngica fue registrada como causa de exitus. Aunque es muy difícil relacionar la causa de exitus en los procesos que aparecen como efectos transversales de las enfermedades de base como son las infecciones, llama la atención que estas ni tan siquiera se registren en los informes, apareciendo en muchos casos relatadas a lo largo de estos, pero sin aparecer en los

diagnósticos, lo cual infraestima el gasto de los procesos. Tal y como nos muestran Alonso-Fernández et al., en su artículo sobre la infección por *Clostridium difficile*, en el que en prácticamente la mitad de los informes de pacientes con diagnóstico microbiológico de infección por *Clostridium difficile* no se incluía este diagnóstico en el informe de alta (Alonso-Fernández, Lai, García-Salmones, Saavedra-Cervera, García-Salguero, & Merino, 2015).

Al analizar los datos de adecuación obtenidos en nuestro estudio observamos que son algo inferiores, a excepción de la adecuación en dosificación, a los publicados por Abdel Fattah et al. en 2015, en un estudio retrospectivo multicéntrico regional francés, donde evaluaban el uso de los nuevos y costosos antifúngicos en base a las recomendaciones regionales, francesas e internacionales. Los antifúngicos incluidos en su estudio fueron anfotericina B liposomal, caspofungina, voriconazol, micafungina y 5-flucitosina. En su estudio el grado de adecuación en cuanto a la indicación de inicio de la terapia antifúngica era superior al nuestro, con un 96,5% de tratamientos indicados, lo que supone un 9,5% más de tratamientos indicados que en nuestro estudio. En cuanto a la elección del antifúngico más adecuado, consideraron en su estudio que los antifúngicos elegidos eran los adecuados hasta en un 93%, lo que supone respecto a nuestros datos, un 4,2% más de adecuación también a este nivel. Unas diferencias también similares en la duración del tratamiento, con una adecuación en torno a un 3,5% superior a la de nuestro estudio. En cambio, las dosis utilizadas fueron un 3,6% más correctas en nuestro estudio. Los autores achacan sus altos resultados en adecuación a un acceso fácil a las recomendaciones locales de uso, revisadas y optimizadas regularmente y a que los pacientes incluidos en este estudio se encontraban en unidades dónde los médicos están más familiarizados con las recomendaciones de tratamiento antifúngico (Unidades de Cuidados Intensivos, Hematología, y Unidades de Enfermedades Infecciosas) (Abdel Fattah et al., 2015).

Los datos publicados por Raymond et al. en 2009 en un estudio que también evalúa los tratamientos antifúngicos con anfotericina B complejo lipídico, anfotericina B liposomal,

voriconazol y caspofungina en un hospital francés, nos muestran también un elevado porcentaje de tratamientos antifúngicos indicados (96%), aunque en este estudio consideran que hasta en el 30% de los casos existía una alternativa más eficiente, barata o menos tóxica, con una conformidad global en torno al 54% (Raymond et al., 2009).

En otro estudio español de Valerio et al. que evaluaba la calidad de las prescripciones antifúngicas, vieron que el uso de antifúngicos era innecesario en un 16% y que el antifúngico elegido no era el más adecuado en un 31%, considerando hasta el 57% de las prescripciones antifúngicas como no óptimas. Nuestros resultados difieren de estos ya que ellos evaluaban la adecuación de cualquier antifúngico (el 58,3% de sus tratamientos era fluconazol). En nuestro estudio se han incluido sólo aquellos antifúngicos considerados en nuestro hospital como de especial control, es decir, que para obtenerlos han recibido ya una revisión, bien por parte de un microbiólogo (en el caso de la mayor parte de los servicios quirúrgicos) o por un farmacéutico hospitalario (en los servicios médicos). Aún así los resultados sobre la indicación de iniciar terapia antifúngica son bastante similares, en su estudio consideraron que no existía la necesidad de iniciar terapia antifúngica en el 16% frente a nuestro resultado del 13% (Valerio et al., 2014).

El error de inadecuación que hemos detectado con mayor frecuencia fue el no estar indicado el inicio de la terapia antifúngica. Este error es también el más habitual en los estudios de Nivoix et al., Apisarnthanarak et al. y Sutepvarnon et al. (Nivoix et al., 2012; Apisarnthanarak et al., 2010; Sutepvarnon et al., 2008).

Al analizar nuestros resultados sobre la adecuación vemos que en aquellas recomendaciones que se pueden realizar sin tener necesidad de “conocer bien al paciente”, como son el ajuste de dosis y de las pautas posológicas, que además, en todas las áreas médicas están revisadas por un farmacéutico mediante la prescripción electrónica asistida, la adecuación está más próxima al 100%. Mientras que el grado de adecuación disminuye cuando

analizamos la indicación de iniciar terapia antifúngica o la elección del antifúngico más adecuado según infección y características del paciente y el tiempo necesario de tratamiento. Para mejorar la adecuación en estos puntos, es necesario conocer más al paciente y sobretodo, para poder intervenir y que el médico responsable del paciente te tenga en cuenta, es necesario estar implicado en el equipo de toma de decisiones, de ahí la importancia del desarrollo de estos programas de optimización del uso de antibióticos, y cómo se puede ver en este estudio también muy necesarios en la optimización de los fármacos antifúngicos.

El grado de adecuación según el servicio que estuviera a cargo del paciente en el episodio registrado, fue mayor en los servicios médicos (68,4% adecuados) que en los servicios quirúrgicos (47,4% adecuados).

Esta mayor adecuación es sobretodo debida al mejor ajuste en los tiempos de tratamiento en los servicios médicos. Puesto que si analizamos los resultados en cuanto a la indicación de iniciar terapia antifúngica, en los servicios médicos observamos una menor adecuación respecto a los servicios quirúrgicos aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Esta peor adecuación en los tiempos en los servicios quirúrgicos pueda deberse en parte a la problemática existente en nuestro hospital en el momento del estudio, en el que los servicios quirúrgicos a diferencia de los médicos no contaban con herramientas de prescripción electrónica, haciendo que en algunos casos no se revisaran las prescripciones antibióticas que se habían realizado en días previos, quedándose activas cuando ya no eran necesarias.

Esta descrito en la literatura que en general, con la prescripción manual la duración de los tratamientos se prolonga debido a errores de suspensión de los tratamientos en la transcripción, lo que puede ser solventado con la instauración de la prescripción electrónica por parte del facultativo sin necesidad de transcripción por parte de enfermería. En el caso de

las duraciones menores de lo necesario, también se conoce, que aunque en menor medida se cometen más errores en las prescripciones manuales (Delgado et al., 2005).

Pero puesto que también se registraron inadecuaciones de retardo a la hora de poner el antifúngico no se puede achacar esta mayor inadecuación en las duraciones únicamente a la falta de prescripción electrónica en los servicios quirúrgicos, siendo por tanto necesaria en estos servicios una mayor formación, así como la instauración de programas de optimización.

Nuestros datos de adecuación en función del servicio son similares a los publicados por Cusini et al., en su estudio de adecuación de antibióticos. Aunque ellos analizaban la adecuación de todos los antibióticos, no sólo de los antifúngicos, obtuvieron una adecuación en los servicios médicos del 67,1% mientras que en los servicios quirúrgicos la adecuación fue del 50,7%, si bien en este estudio los servicios quirúrgicos tenían un mayor nivel de inadecuación a todos los niveles (Cusini et al., 2010).

En su artículo de optimización del uso de antifúngicos, López-Medrano et al. indican que a la hora de iniciar un programa de optimización en el uso de antifúngicos, si no se tienen los medios suficientes para abarcar todas las unidades del hospital, se debería empezar por los servicios de Hematología, Oncología y UCI por su mayor consumo de estos fármacos (López-Medrano et al., 2013).

Sin embargo, en nuestro estudio observamos que no se podrían desatender los servicios quirúrgicos, porque aunque con un menor número de prescripciones de antifúngicos, en nuestro hospital existe un amplio margen de mejora.

Incluso dentro de los servicios médicos, nuestros datos muestran que los servicios con menor nivel de adecuación no eran los de mayor consumo. Los servicios de Medicina Interna ocupaban el segundo lugar tanto en no indicación de inicio de tratamiento, como en la no utilización del antifúngico más adecuado.

Como nos muestra en su artículo Falcone et al., las micosis invasoras ya no se limitan a los pacientes hematológicos o neutropénicos, si no también al paciente anciano no neutropénico que cada vez abunda más en las unidades de Medicina Interna. Pacientes con un gran número de comorbilidades, que en muchos casos requieren de nutrición parenteral, terapias con corticoides de manera crónica, etc. En definitiva, múltiples factores que van a incrementar las probabilidades de padecer una infección fúngica invasora (Falcone et al., 2014).

Por lo que según nuestros análisis, consideramos que serían múltiples los servicios que se beneficiarían de las acciones de mejora que se pudieran implantar para aumentar la adecuación, servicios tanto médicos como quirúrgicos y no sólo los que tradicionalmente han tenido a su cargo pacientes con alto riesgo de infección fúngica invasora como Hematología, Oncología y UCI.

El padecer un tumor de órgano sólido, leucemia o linfoma se asoció con un grado de adecuación de la terapia antifúngica mayor que el observado en aquellos que no tenían este factor de riesgo, contabilizándose hasta un 79,4% de tratamientos adecuados en pacientes con este factor de riesgo.

En esta población de pacientes, el tipo de tratamiento más habitual podría haber sido el profiláctico, sobre todo en aquellos con tumor hematológico, y al encontrarse este uso protocolizado la adecuación sería muy elevada. Pero al desglosar los tratamientos pautados en estos pacientes vimos que la gran mayoría habían sido tratamientos dirigidos, seguidos por tratamientos empíricos y en último lugar las profilaxis. Por lo tanto, se podría concluir que en estos tipos de pacientes a cargo de servicios con amplia experiencia en la infección fúngica y que cuentan con protocolos de uso, aunque estos sean sólo para su uso en profilaxis, la adecuación va a ser mayor debido al mayor conocimiento de estos especialistas, por su amplia experiencia en la infección fúngica, así como que la existencia de un protocolo pueda ser por sí

misma formativa. De hecho las guías sobre instauración de programas de adecuación de estos tratamientos recomiendan el desarrollo multidisciplinar de guías clínicas basadas en la evidencia que incorporen patrones de la epidemiología local y resistencias, permitiendo la mejora en el uso de los antimicrobianos (Dellit et al., 2007).

En el análisis de la adecuación según los diferentes antifúngicos prescritos, no se observaron grandes diferencias en cuanto a los porcentajes de adecuación, a excepción de posaconazol, que presentó una adecuación en torno al 90%. Destacando nuevamente la importancia de la protocolización y el tener una indicación clara en la profilaxis del paciente hematológico neutropénico.

En cuanto al motivo por el cual se inicia la terapia antifúngica, nuevamente las profilaxis fueron las más adecuadas y el menor porcentaje de adecuación correspondió a los empíricos. Estos porcentajes de adecuación parecen razonables, puesto que un tratamiento profiláctico protocolizado tendrá más probabilidades de ser correcto que uno empírico, pero cabe destacar un porcentaje de tratamientos inadecuados del 38,3% en los tratamientos dirigidos.

En el estudio de Nivoix et al., el mayor número de tratamientos adecuados se detectó en las profilaxis, y el menor en los tratamientos empíricos, igual que en nuestro estudio. En su análisis el porcentaje de tratamientos dirigidos inadecuados fue de un 43%, un dato muy similar al nuestro (Nivoix et al., 2012). En el estudio de Valerio et al., a diferencia del nuestro, encontraron el mayor grado de adecuación en los tratamientos dirigidos, con un 25% de tratamientos inadecuados, seguidos por las profilaxis, y siendo también el tratamiento empírico el que mayor inadecuación presentó (Valerio et al., 2014).

El hecho de que en los tratamientos dirigidos la falta de adecuación más común fuese no elegir el antifúngico más adecuado nos vuelve a mostrar la importancia de la formación a

este nivel entre los clínicos de nuestro hospital. Una formación sobre farmacocinética y farmacodinamia de estos fármacos para saber cuál de ellos utilizar no sólo en función del aislado obtenido sino también en función de la localización de este, puesto que no todos los antifúngicos van a difundir igual a los diferentes órganos. Tal y como indicaban en su artículo López-Medrano et al., los nuevos antifúngicos tienen una serie de peculiaridades que tal vez resultan difíciles de conocer a fondo por un médico no especialista en infección fúngica (López-Medrano et al., 2013). Siendo el ideal que un equipo multidisciplinar pueda aconsejar a los clínicos sobre todos los aspectos que abarca la infección fúngica, desde si es necesario iniciar el tratamiento, hasta con que fármaco hacerlo, por los perfiles de resistencia y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada uno de estos antifúngicos.

En el caso de los tratamientos empíricos el mayor porcentaje de no adecuados fue por considerarse que no estaba indicado el inicio de terapia antifúngica, seguido de duraciones incorrectas, fundamentalmente por tratamientos con una duración excesiva. Nuevamente necesaria la formación y la optimización de las duraciones de tratamiento, para poder retirar o desescalar a tiempo un tratamiento empírico.

Nuestros datos sobre la adecuación y motivo de inicio se pueden comparar con los obtenidos por Valerio et al. En su estudio, el error de adecuación más habitual en el tratamiento dirigido fue, al igual que en el nuestro, el no elegir el antifúngico más adecuado, con un porcentaje de inadecuación algo superior en su estudio (20% frente a nuestro dato de 14,8%). Mientras que en los tratamientos empíricos las inadecuaciones más comunes fueron diferentes de las nuestras, puesto que ellos detectaron el no ajustarse a los resultados microbiológicos y no elegir el antifúngico más adecuado como los errores más habituales. Sin embargo, su porcentaje de inicios no indicados (21,4%) es prácticamente igual al nuestro (20%) (Valerio et al., 2014).

En el análisis multivariante los factores que se asociaron de manera independiente con la adecuación fueron el tener una edad menor, estar ingresado a cargo de un servicio médico, que la indicación del tratamiento antifúngico fuese profilaxis y presentar como factor de riesgo un tumor, linfoma o leucemia.

Por lo que según esto estarían en un mayor riesgo de recibir un tratamiento antifúngico inadecuado aquellos pacientes de mayor edad, los cuales van a ser muy abundantes en un hospital como el nuestro y ya de por sí con una mayor fragilidad que los de menor edad. Y nuevamente observamos que aparece como un factor de protección respecto al tratamiento antifúngico inadecuado el presentar como factor de riesgo un tumor, linfoma o leucemia, seguramente por, como se ha comentado con anterioridad, ser pacientes cuyos tratamientos son puestos por médicos con más experiencia en el campo de la infección fúngica como son los hematólogos y los oncólogos. De igual manera, que la profilaxis aparezca como factor de protección, se deba a encontrarse muy protocolizado su uso, evitando la incertidumbre existente en el abordaje de los tratamientos empíricos e incluso en algunos dirigidos.

En el análisis de la correlación de la indicación de antifúngico restringido con los resultados epidemiológicos, observamos que en los aislados de *C.albicans* el error de adecuación detectado con mayor frecuencia fue el no estar indicado el uso de antifúngico.

Como muestran Valerio et al. en sus resultados sobre un cuestionario realizado a los médicos prescriptores de distintos centros hospitalarios europeos sobre conocimientos en infección fúngica invasora, la proporción de clínicos que diferenciaban claramente entre infección y colonización, tanto en el tracto urinario como en el respiratorio, no era muy elevada, con unos datos del 69,4% en el caso del tracto urinario y del 42% en el respiratorio (Valerio et al., 2015). Por lo que es probable que en nuestro hospital suceda algo parecido respecto a este grado de conocimiento sobre las colonizaciones, haciendo que en muchos

casos se inicien tratamientos antifúngicos ante la presencia de *Candida* sp. en pacientes que únicamente se encuentran colonizados.

Mientras que en los episodios en los que se aislaron especies de *Candida no albicans* el error más habitual fue no utilizar el antifúngico más adecuado. Posiblemente en este punto sea de gran importancia la formación a los clínicos, pero seguramente podemos influir mejorando la utilización de herramientas que ya se están utilizando en nuestro centro, como por ejemplo los informes aportados por microbiología, que podrán ser de gran ayuda, siempre y cuando el clínico aporte la información necesaria, para poder inducir a la prescripción del antifúngico más adecuado.

En los casos de candidemia incluidos en el estudio, el tratamiento se consideró adecuado en 8 de las 10 candidemias, siendo las inadecuaciones registradas la no utilización del antifúngico más adecuado y el retardo en iniciar el tratamiento antifúngico.

El retardo a la hora de iniciar el tratamiento antifúngico en las candidemias se ha visto que empeora el pronóstico de la enfermedad. De tal manera que la mortalidad aumentaría hasta en un 20% si el inicio del tratamiento se retrasa 48 horas desde el momento de la positividad de los hemocultivos (Cervera, 2012).

Desde el Servicio de Microbiología de nuestro hospital se encuentra protocolizado el aviso al médico responsable del paciente cada vez que se aíslen levaduras en un hemocultivo, acción que seguramente sea formativa en sí misma, puesto que no se limita a informar el cultivo, sino que también se realizan las recomendaciones sobre el tratamiento más adecuado, la recogida de nuevas muestras y las medidas que deben tomarse frente a la candidemia.

No hay que olvidar, que esta práctica de información y asesoramiento de los resultados microbiológicos desde los Servicios de Microbiología es fundamental, ya que se debe procurar no limitarse a la mera información de la positividad del hemocultivo, sino

también a dar consejo sobre el mejor tratamiento antifúngico según las características clínicas del paciente y de su infección, e intentar mejorar y protocolizar la interpretación de los antifungigramas. Siendo de gran valor la identificación temprana del patógeno responsable así como la sensibilidad a los distintos antimicrobianos, pero conociendo el impacto que va a tener esta información, que puede llevar a que se prescriban tratamientos que no son necesarios. Aquí esta la importancia por una parte del clínico, que sólo debería sacar cultivos en dónde sospeche infección y del microbiólogo, si se le han suministrado los datos suficientes, de dar los informes más precisos posibles, para evitar el tratamiento innecesario de colonizaciones o hallazgos microbiológicos sin relevancia clínica, así como realizar la interpretación teniendo en cuenta el origen de la muestra, para poder recomendar aquellos antifúngicos que mejor difundan según el foco de la infección. En el ámbito de los antifúngicos esto sería de gran importancia, sobretodo en los urocultivos y en las muestras del tracto respiratorio, en las que las colonizaciones son algo muy habitual.

Y tal y como indica Rodríguez-Baño et al., desde los Servicios de Microbiología se deberían emitir informes en los que se priorice el interés clínico, listando idealmente aquellos antibióticos que se encuentren en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital, los cuales deberían irse modificando en función de la prevalencia de las resistencias en el área, así como del coste y las indicaciones aprobadas. Tomando conciencia de que la información proporcionada en el antibiograma va a tener una gran repercusión clínica y epidemiológica. Siendo por tanto una herramienta de gran importancia en las estrategias organizativas de apoyo a la mejor utilización de antibióticos (Alós & Rodríguez-Baño, 2010; Rodríguez-Baño et al., 2012).

De hecho, algunos programas de stewardship ya recogen como posibles intervenciones para la optimización del uso de antibióticos las mejoras en estos informes de susceptibilidad aportados por microbiología, debido a la gran influencia que van a tener sobre los patrones de

prescripción de los clínicos (Chung et al., 2013). Este informe interpretado y comentado con el médico responsable del paciente es un pilar fundamental de los procesos infecciosos.

Del mismo modo, desde los Servicios de Farmacia, se debería protocolizar la revisión de estos tratamientos por parte de un farmacéutico especialista, para revisar tanto la adecuación posológica como la elección del antifúngico más adecuado en función de su farmacocinética y farmacodinamia, y las posibles interacciones con otros fármacos concomitantes. Para esto, sería necesario que el médico peticionario indicase el foco de la infección para el cual está prescribiendo el antifúngico, permitiendo así al farmacéutico realizar las recomendaciones pertinentes en cuanto a farmacocinética y farmacodinamia que complementen el informe microbiológico. Así como la instauración de herramientas de prescripción electrónica de ayuda al médico responsable del paciente, que eviten errores de la prescripción manual, como son los tratamientos antibióticos mantenidos más tiempo del necesario, permitiendo además, un conteo más adecuado de los días de tratamiento antibiótico. La utilidad de las herramientas electrónicas de ayuda a la prescripción es una práctica muy extendida con claros beneficios para el paciente, más aún cuando se completa con la validación de un farmacéutico especialista, y por tanto una herramienta que debería de ser explotada al máximo por los programas de optimización de uso de antibióticos (Chung et al., 2013).

En base a esto sería muy interesante replantear determinados procedimientos así como su protocolización tanto en el Servicio de Microbiología como en el Servicio de Farmacia. Tal y como indica Guarascio et al. en su estudio sobre el establecimiento de un *check-list* que facilite la adecuación del tratamiento antifúngico, se podría pensar que estas protocolizaciones no son necesarias ya que estas acciones deberían formar parte de las actividades diarias de farmacéuticos clínicos y médicos, sin embargo, observaron una disminución de los días de

tratamiento con caspogungina cuando los sanitarios realizaron el seguimiento de los pacientes utilizando este protocolo (Guarascio et al., 2013).

Siendo el ideal, que además de protocolizarse estas diversas acciones de mejora, se generasen equipos multidisciplinares de optimización del uso del antifúngico, que permitiesen una realización de intervenciones consensuadas con los clínicos responsables de los pacientes, así como acciones dirigidas a mejorar la formación en esta patología tan compleja y grave en muchos casos.

Este estudio nos ha permitido reafirmarnos en la necesidad de establecer protocolos desde los Servicios de Farmacia y Microbiología con el fin de que cada vez sean menores las faltas de adecuación en los tratamientos antifúngicos.

Por último, es bien conocido que determinadas infecciones fúngicas graves llevan asociados multitud de costes, entre los que se encuentran a parte de la terapia antifúngica, la prolongación de la estancia y en muchos casos la necesidad de estancia en UCI (Ashley et al., 2012; Dixon et al., 2004).

El coste debido sólo al tratamiento antifúngico se calcula en torno a 1.000.000€ y 3.000.000€ al año según los datos publicados en la literatura para hospitales de tercer nivel (López-Medrano et al., 2013; Mondain et al., 2013). Los costes debidos al consumo de antifúngicos restringidos en nuestro periodo de estudio se encuentran dentro de ese rango. En los años previos, sobretodo durante el periodo del 2010 al 2011, se observó un mayor consumo y por tanto un mayor coste asociado al uso de antifúngicos, debido probablemente y entre otros motivos a que fue un periodo de obras en nuestro hospital, que tal y como está descrito, el aumento de conidias en el aire sería un factor de riesgo en el desarrollo de determinadas enfermedades fúngicas invasoras como son por ejemplo las aspergilosis invasivas (Fortún et al., 2012).

A partir de junio de 2011 observamos una disminución a nivel de todo el hospital en el consumo de antifúngicos durante los tres años previos, con un ligero aumento durante el periodo de estudio, debido fundamentalmente a un aumento en el consumo de los servicios quirúrgicos. Este aumento en los servicios quirúrgicos es debido principalmente a un aumento en el consumo de caspofungina. El cual podría deberse en parte a la publicación de las guías ESCMID sobre el diagnóstico, tratamiento y manejo de las enfermedades producidas por *Candida* en diciembre del 2012, es decir 6 meses antes del inicio de nuestro estudio, así como a las sesiones de difusión de estas guías en nuestro centro, que supusieran una mayor concienciación de la infección fúngica en los servicios quirúrgicos con el consiguiente aumento del consumo de antifúngicos.

Los resultados expuestos en estudios que han implantado este tipo de programas en hospitales similares al nuestro se encuentra en torno a unas reducciones de costes cercanas a los 300.000€-400.000€ anuales (López-Medrano et al., 2013; Valerio et al., 2014).

El impacto, por tanto, que tendría la instauración de un programa de este tipo en nuestro hospital, a parte de los claros beneficios para el paciente, al intentar optimizar los tratamientos, sería de un ahorro muy importante en los costes.

Estas reducciones de costes hacen solo referencia al tratamiento antifúngico, que como nos muestran algunos estudios, sólo supone entre un 6% y un 9% del coste incremental de la infección fúngica (Ashley et al., 2012; Wilson et al., 2002). Por lo que las intervenciones que se apliquen en mejorar la asistencia clínica brindada a estos pacientes van a tener un impacto sobre los costes muchísimo mayor.

Hasta la realización de este estudio desconocíamos cuál era la adecuación en el tratamiento antifúngico en nuestro centro. Este nos ha permitido conocer de qué grado de adecuación partimos, así como la identificación de las poblaciones que más se podrían

beneficiar de la instauración, mediante un equipo multidisciplinar, de un programa de optimización de antifúngicos.

La presente tesis tiene una serie de limitaciones. En primer lugar, la selección de pacientes que finalmente se tuvo que realizar por muestreo de oportunidad debido a las dificultades para la captación de pacientes en nuestro centro, por carecer en muchos de ellos de registros electrónicos, lo que podría conllevar problemas de representatividad de la muestra. En especial, esta dificultad fue más patente en UCI, donde apenas se pudieron reclutar pacientes para el estudio.

En segundo lugar, la limitación para el cálculo de las dosis diarias definidas. Al no disponer todo el hospital de un sistema de dispensación en dosis unitaria no se generan consumos por paciente en todo el centro, obteniéndose los datos de consumo únicamente por unidades de enfermería. Por lo que para el cálculo de dosis diarias definidas/100 estancias podrán existir consumos asignados erróneamente a un Servicio por encontrarse algún paciente ubicado en camas de unidades de enfermería de otros Servicios.

Conclusiones

7. CONCLUSIONES

1. A medida que aumenta la edad del paciente se ha detectado que disminuye la adecuación del tratamiento antifúngico. Dado que la población atendida en nuestro hospital es una población anciana y pluripatológica es necesario implementar medidas de diagnóstico y asesoramiento terapéutico en nuestro centro.

2. El mayor grado de adecuación encontrado ha sido en los servicios médicos respecto a los servicios quirúrgicos, fundamentalmente por realizar de manera más correcta la duración del tratamiento.

3. Los tratamientos pautados como profilaxis, así como en aquellos con factor de riesgo de tumor, leucemia o linfoma sin ser necesariamente tratamientos profilácticos, han presentado los mayores niveles de adecuación. Esto es debido a que dichos pacientes suelen estar a cargo de servicios con amplia experiencia en la infección fúngica y que cuentan con protocolos de uso en profilaxis, mostrando un mayor conocimiento de la infección fúngica y de los antifúngicos.

4. Los errores más habituales en los tratamientos dirigidos fueron no elegir el antifúngico más adecuado y en los tratamientos empíricos iniciar la terapia antifúngica sin estar indicada. Esto supone un aumento considerable de tratamientos inadecuados. Disponer de un equipo que pueda optimizar el inicio de las terapias antifúngicas sería uno de los primeros puntos de implementación.

5. Las poblaciones potenciales de intervención detectadas por un mayor riesgo de inadecuación serían: servicios quirúrgicos, edad avanzada, indicación diferente de profilaxis y no presentar como factor de riesgo tumor, linfoma o leucemia.

6. Según las especies de candida aisladas hemos encontrado un exceso de uso de antifúngicos en *C.albicans*, en infecciones que se trataban de colonización y no infección probada. En las especies no albicans sin embargo, encontramos un error en la elección del antifúngico adecuado. Esto apoya la hipótesis de la complejidad de las infecciones fúngicas que requieren de un asesoramiento por parte de un grupo de expertos.

7. Por el tipo de paciente con múltiples factores de riesgo de infección fúngica y los grados de adecuación obtenidos en nuestro hospital tendrían mayor impacto las intervenciones realizadas en servicios que no son los de mayor consumo. Sin embargo, supondría una gran mejora en la calidad asistencial al paciente.

8. Antes de iniciar un programa de optimización de uso de antifúngicos será de gran utilidad realizar, siempre que sea posible, un estudio piloto sobre el uso de estos fármacos, en lugar de basarnos únicamente en los datos de consumo, para conocer la situación particular del hospital y localizar las mejores áreas de intervención.

9. Más de un tercio de los tratamientos antifúngicos prescritos eran mejorables, siendo el error más habitual el no estar indicado el inicio de la terapia antifúngica. Por lo que sería necesaria la implementación de un programa de optimización de antifúngicos en nuestro centro, existiendo un amplio margen de mejora que repercutiría en una mejora de la calidad asistencial dada a estos pacientes asegurando la utilización de las terapias más coste-efectivas.

Bibliografía

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abbott, K., Hypolite, I., Poropatich, R., Hshieh, P., Cruess, D., Hawkes, C., et al. (2001). Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States. *Transplant Infectious Disease*, 3, 203-211.
- Abdel Fattah, M., Demoré, B., Giradeau, A., Heit, S., May, T., Rabaud, C., et al. (2015). Antifungal agents use in a French administrative region. *Médecine et maladies infectieuses*, 45, 279-285.
- Abelcet-AEMPS. (s.f.).Ficha técnica de Abelcet.
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60945/FT_60945.html.pdf.
- Agrawal, S., Barnes, R., Brüggemann, R., Rautemaa-Richardson, R., & Warris, A. (2016). The role of the multidisciplinary team in antifungal stewardship. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71, ii37-ii42.
- Alastruey-Izquierdo, A., Mellado, E., Peláez, T., Pemán, J., Zapico, S., Álvarez, M., et al. (2013). Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrobials Agents and Chemotherapy*, 57, 3380-3387.
- Almirante, B., Rodriguez, D., Park, B., Cuenca-Estrella, M., Planes, A., Almela, M., et al. (2005). Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal of Clinical Microbiology*, 43, 1829-1835.
- Alonso-Fernández, P., Lai, T., García-Salmones, M., Saavedra-Cervera, B., García-Salguero, C., & Merino, P. (2015). Clostridium difficile, ¿están todos los que son? *Revista de Calidad Asistencial*, 30(2), 79-85.
- Alós, J., & Rodríguez-Baño, J. (2010). ¿Qué antibióticos debemos informar en el antibiograma y cómo? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28, 737-41.
- Ambisome-AEMPS. (s.f.). https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61117/FT_61117.html.pdf.
- Ananda-Rajah, M., Slavin, M., & Thursky, K. (2012). The case for antifungal stewardship. *Current opinion in infectious diseases*, 25(1), 107-115.
- Andes, D., Safdar, N., Baddley, J., Playford, G., Reboli, A., Rex, J., et al. (2012). Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and others forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clinical Infectious Diseases*, 54, 1110-22.
- Anidulafungina-AEMPS. (s.f.). Ficha técnica de anidulafungina.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/07416002/FT_07416002.pdf.

- Antworth, A., Collins, C., Kunapuli, A., Klein, K., Carver, P., Gandhi, T., et al. (2013). Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia. *Pharmacotherapy*, *33*, 137-143.
- Apisarnthanarak, A., Yatraser, A., & Mundy, L. (2010). Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, *31*(7), 722-7.
- Aranaz, J., Aibar, C., Vitaller, J., & Ruiz, P. (2005). *Estudio Nacional de Efectos Adversos ligados a la Hospitalización (ENEAS)*. Madrid: MSC.
- Arendrup, M., Bruun, B., Christensen, J., Fursted, K., Johansen, H., Kjældgaard, P., et al. (2011a). National Surveillance of Fungemia in Denmark (2004 to 2009). *Journal of Clinical Microbiology*, *49*, 325-334.
- Arendrup, M., Sulim, S., Holm, A., Nielsen, L., Nielsen, S., Knudsen, J., et al. (2011b). Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *Journal of Clinical Microbiology*, 3300-3308.
- Arnold, C. J., Johnson, M., Bayer, A. S., Bradley, S., Giannitsioti, E., Miró, J. M., et al. (2015). Candida infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *59*, 2365-2373.
- Ashley, E., Drew, R., Johnson, M., Danna, R., Dabrowski, D., Walker, V., et al. (2012). Cost of invasive fungal infections in the era of new diagnostics and expanded treatment options. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, *32*, 890-901.
- Ashley, E., Lewis, R., Lewis, J., Martin, C., & Andes, D. (2006). Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clinical Infectious Diseases*, *43*, S28-S39.
- Asmundsdottir, L., Erlendsdottir, H., & Gottfredsson, M. (2013). Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *Journal of Clinical Microbiology*, *51*, 841-848.
- Azanza, J., & Barberan, J. (2012). Anfotericina B forma liposómica: un perfil farmacocinético exclusivo. Una historia inacabada. *Revista Española de Quimioterapia*, *25*, 17-24.
- Baddley, J., Benjamin, D., Patel, M., Miró, J., Athan, E., Barsic, B., et al. (2008). Candida infective endocarditis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *27*, 519-529.
- Bassetti, M., Molinari, M., Mussap, M., Viscoli, C., & Righi, E. (2013). Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clinical Microbiology and Infection*, *19*, E281-E284.

- Bassetti, M., Trecarichi, E., Righi, E., Sanguinetti, M., Bisio, F., Posteraro, B., et al. (2007). Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, *58*, 325-331.
- Bekersky, I., Fielding, R., Dressler, D., Lee, J., Buell, D., & Walsh, T. (2002). Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *46*, 828-833.
- Berdal, J., Haagenen, R., Ranheim, T., & Bjørnholt, J. (2014). Nosocomial candidemia; risk factors and prognosis revisited; 11 years experience from a norwegian secondary hospital. *PLoS ONE*, e103916.
- Blot, S., Janssens, R., Claeys, G., Hoste, E., Buyle, F., De Waele, J., et al. (2006). Effect of fluconazole consumption on long-term trends in candidal ecology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *58*, 474-477.
- Caspofungina-AEMPS. (s.f.). Ficha técnica de caspofungina.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf.
- Cervera, C. (2012). Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *30*, 483-491.
- Chung, G., En Wu, J., Leng Yeo, C., Chan, D., & Yang Hsu, L. (2013). Antimicrobial stewardship: A review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence*, 151-157.
- Cornely, O., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B., Lortholary, O., et al. (2012). ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection*, *18*, 19-37.
- Cuenca-Estrella, M. (2004). Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? *Journal of antimicrobial chemotherapy*, *54*, 854-869.
- Cuenca-Estrella, M. (2010). Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. *Revista Española de Quimioterapia*, 169-176.
- Cuenca-Estrella, M., Verweij, P., Arendrup, M., Arikan-Akdagli, S., Bille, J., Donnelly, J., et al. (2012). ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clinical Microbiology and Infection*, *18*, 9-18.
- Cusini, A., Rampini, S., Bansal, V., Ledergerber, B., Kuster, S., Ruef, C., et al. (2010). Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. *PLoS ONE*, *5*, e14011.

- Dasbach, E., Davies, G., & Teutsch, S. (2000). Burden of aspergillosis-related hospitalizations in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 31, 1524-1528.
- Davey, P., Brown, E., Fenelon, L., Finch, R., Gould, I., Hartman, G., et al. (2005). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1-117.
- De Castro, N., Mazoyer, E., Porcher, R., Raffoux, E., Suarez, F., Ribaud, P., et al. (2012). Hepatosplenic candidiasis in the era of new antifungal drugs: a study in Paris 2000–2007. *Clinical Microbiology and Infection*, 18, E185-E187.
- Delgado, O., Escrivá, A., Vilanova, M., Serrano, J., Crespi, M., Pinteño, M., et al. (2005). Estudio comparativo de errores con prescripción electrónica versus prescripción manual. *Farmacia Hospitalaria*, 29, 228-235.
- Dellit, T., Owens, R., McGowan, J., Gerding, D., Weinstein, R., Burke, J., et al. (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical Infectious Diseases*, 44, 159-77.
- Denning, D. (2003). Equinocandin antifungal drugs. *Lancet*, 362, 1142-51.
- des Champs-Bro, B., Leroy-Cotteau, A., Mazingue, F., Pasquier, F., François, N., Corm, S., et al. (2011). Invasive fungal infections: epidemiology and analysis of antifungal prescriptions in onco-haematology. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 36, 152-160.
- Dixon, S., McKeen, E., Tabberer, M., & Paisley, S. (2004). Economic evaluations of treatments for systemic fungal infections. *Pharmacoeconomics*, 22, 421-433.
- Drew, R. (2009). Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 15, s18-s23.
- Dupont, H., Bourichon, A., Paugam-Burtz, C., Mantz, J., & Desmonts, J. M. (2003). Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Critical care medicine*, 752-757.
- Eschenauer, G., DePestel, D., & Carver, P. (2007). Comparison of echinocandin antifungals. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3, 71-97.
- Falcone, M., Concia, E., Iori, I., Lo Cascio, G., Mazzone, A., Pea, F., et al. (2014). Identification and management of invasive mycoses in internal medicine: a road-map for physicians. *Internal and Emergency Medicine*, 9, 501-511.
- Fisher, J., Sobel, J., Kauffman, C., & Newman, C. (2011). Candida urinary tract infections-Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 52, S457-S466.
- Fishman, N. (2006). Antimicrobial Stewardship. *The American Journal of Medicine*, 119, s53-s61.

- Florescu, D., & Sandkovsky, U. (2015). Fungal infections in intestinal and multivisceral transplant recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 20, 295-302.
- Florez, J., Armijo, J., & Mediavilla, A. (2014). *Farmacología Humana 6ª Edición*. Barcelona: Elsevier España.
- Fohrer, C., Fornecker, L., Nivoix, Y., Cornila, C., Marinescu, C., & Herbrecht, R. (2006). Antifungal combination treatment: a future perspective. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 27S, S25-S30.
- Fortún, J. (2007). Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Revista Española de Quimioterapia*, 29, 13-16.
- Fortún, J., Carratalá, J., Gavaldá, J., Lizasoain, M., Salavert, M., de la Cámara, R., y otros. (2011). Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29, 435-454.
- Fortún, J., Meije, Y., Fresco, G., & Moreno, S. (2012). Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30, 201-208.
- Gamaletsou, M., Kontoyiannis, D., Sipsas, N., Moriyama, B., Alexander, E., Roilides, E., et al. (2012). Candida osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970–2011). *Clinical Infectious Diseases*, 55, 1338-1351.
- Garbati, M., Alasmari, F., Al-Tannir, M., & Tleyjeh, I. (2012). The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*, 16, e76-e81.
- García-Rubio, R., Cuenca-Estrella, M., & Mellado, E. (2017). Triazole resistance in *Aspergillus* species: an emerging problem. *Drugs*, 77, 599-613.
- Groll, A., Piscitelli, S., & Walsh, T. (1998). Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Advances in pharmacology*, 44, 343-500.
- Groll, A., Piscitelli, S., & Walsh, T. (2001). Antifungal pharmacodynamics: concentration-effect relationships in vitro and in vivo. *Pharmacotherapy*, 21, 133s-148s.
- Groll, A., Shah, P., Mentzel, C., Schneider, M., Just-Nuebling, G., & Huebner, K. (1996). Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *Journal of Infection*, 33, 23-32.

- Guarascio, A., Slain, D., McKnight, R., Petros, K., Parker, J., Wilson, A., et al. (2013). A matched-control evaluation of an antifungal bundle in the intensive care unit at a university teaching hospital. *International Journal of Clinical Pharmacy*, *35*, 145-148.
- Gubbins, P., & Amsden, J. (2011). Antifungal agents. En S. Piscitelli, K. Rodvold, & M. Pai, *Drug interactions in infectious diseases* (págs. 509-560). New York: Humana Press.
- Gudlaugson, O., Gillespie, S., Lee, K., Vande Berg, J., Hu, J., Messer, S., et al. (2003). Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clinical Infectious Diseases*, *37*, 1172-1177.
- Hatipoglu, N., & Hatipoglu, H. (2013). Combination antifungal therapy for invasive fungal infections in children and adults. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, *11*, 525-535.
- Henao, N., & Vagner, B. (2011). Infections of the central nervous system by *Candida*. *Journal of Infectious Diseases and Immunity*, *3*, 79-84.
- Herbrecht, R., Denning, D., Patterson, T., Bennett, J., Greene, R., Oestmann, J., et al. (2002). Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England Journal of Medicine*, 408-415.
- Hernandez, M., Balaguer, J., Armero, R., Baldo, J., Gomez, L., & Solaz, C. (2013). Candidiasis peritoneal: prevalencia y factores de riesgo. *Revista Iberoamericana de Micología*, *30*, 189-192.
- Hope, W., Morton, A., & Eisen, D. (2002). Increase in prevalence of nosocomial non -*Candida albicans* candidemia and the association of *Candida Krusei* with fluconazole use. *Journal of Hospital Infection*, *50*, 56-65.
- Horn, D., Neofytos, D., Anaissie, E., Fishman, J., Steinbach, W., Olyaei, A., et al. (2009). Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clinical Infectious Diseases*, *48*, 1695-703.
- Ibrahim, E., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V., & Kollef, M. (2000). The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*, *118*, 146-155.
- Johnson, M., & Perfect, J. (2010). Use of antifungal combination therapy: agents, order, and timing. *Current Fungal Infection Reports*, *4*, 87-95.
- Kauffman, C. (2014). Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics of North America*, *28*, 61-74.
- Khan, A., El-Charabaty, E., & El-Sayegh, S. (2015). Fungal infections in renal transplant patients. *Journal of Clinical Medicine Research*, *7*, 371-378.
- Kholi, R., & Hadley, S. (2005). Fungal arthritis and osteomyelitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, *19*, 831-851.

- Kibbler, C., Seaton, S., Barnes, R., Gransden, W., Holliman, R., Johnson, E., et al. (2003). Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *Journal of Hospital Infection*, *54*, 18-24.
- Klingspor, L., Törnqvist, E., Johansson, A., Petrini, B., Forsum, U., & Hedin, G. (2004). A prospective epidemiological survey of candidaemia in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, *36*, 52-55.
- Kollef, M., Micek, S., Hampton, N., Doherty, J., & Kumar, A. (2012). Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of empiric therapy and source control. *Clinical Infectious Diseases*, *54*, 1739-46.
- Kullberg, B., & Arendrup, M. (2015). Invasive candidiasis. *The New England Journal of Medicine*, 1445-1456.
- Lam, S., Eschenauer, G., & Carver, P. (2009). Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit. *Critical Care Medicine*, *37*, 1580-93.
- León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., Almirante, B., Nolla-Salas, J., Álvarez de Lerma, F., et al. (2006). A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Critical Care Medicine*, *34*, 730-737.
- León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., Galván, B., Blanco, A., Castro, C., et al. (2009). Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*, *37*, 1624-1633.
- Lepak, A., & Andes, D. (2014). Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, a019653.
- Leroy, O., Gangneux, J.-P., Montravers, P., Mira, J.-P., Gouin, F., Sollet, J.-P., et al. (2009). Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Critical Care Medicine*, *37*, 1612-1618.
- Loeffler, J., & Stevens, D. (2003). Antifungal drug resistance. *Clinical Infectious Diseases*, *36*, S31-41.
- López-Medrano, F., San Juan, R., Lizasoain, M., Catalán, M., Ferrari, J., Chaves, F., et al. (2013). A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, *19*, 56-61.
- López-Medrano, F., San Juan, R., Serrano, O., Chaves, F., Lumbreras, C., Lizasoain, M., et al. (2005). PACTA: efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *23*, 186-190.

- Lortholary, O., Desnos-Ollivier, M., Sitbon, K., Fontanet, A., Bretagne, S., & Dromer, F. (2011). Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 532-538.
- Marchetti, O., Bille, J., Fluckiger, U., Eggimann, P., Ruef, C., Garbino, J., et al. (2004). Epidemiology of candidemia in swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clinical Infectious Diseases*, 38, 311-20.
- Marr, J., Moffet, H., & Kunin, C. (1988). Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *The Journal of Infectious Diseases*, 157, 869-876.
- Masood, A., & Sallah, S. (2005). Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leukemia Research*, 29, 493-501.
- Mathur, M., Johnson, C., & Sze, G. (2012). Fungal infections of the central nervous system. *Neuroimaging Clinics of North America*, 22, 609-632.
- Micafungina-AEMPS. (s.f.). Ficha técnica de micafungina. https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/08448002/FT_08448002.pdf.
- Micallef, C., Aliyu, S., Santos, R., Brown, N., Rosembert, D., & Enoch, D. (2015). Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70, 1908-1911.
- Miller, A., Gamaletsou, M., Henry, M., Al-Hafez, L., Hussain, K., Sipsas, N., et al. (2015). Successful treatment of *Candida* osteoarticular infections with limited duration of antifungal therapy and orthopedic surgical intervention. *Infectious Diseases*, 47, 144-149.
- Mondain, V., Lieutier, F., Hasseine, L., Gari-Toussaint, M., Poiree, M., Lions, C., et al. (2013). A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection*, 41, 621-628.
- Montravers, P., Mira, J., Gangneux, J., Leroy, O., & Lortholary, O. (2010). A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clinical Microbiology and Infection*, 17, 1061-1067.
- Morrell, M., Fraser, V., & Kollef, M. (2005). 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*, 49, 3640-3645.
- Muñoz, P., Guinea, J., Rojas, L., & Bouza, E. (2010). New antifungal agents for the treatment of candidemia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, S63-S69.

- Nivoix, J., Launoy, A., Lutun, P., Moulin, J., Phai Pang, K., Fornecker, L., et al. (2012). Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *67*, 2506-13.
- Olona Cabasés, M., Freixas Sala, N., Pujol Rojo, M., Campins Martí, M., Pisunyer Cañellas, T., Argimon Pallàs, J., et al. (2015). *Programa de vigilancia de las infecciones nosocomiales a los hospitales de Catalunya (VINCat). Manual 2015*. Direcció General de Salut Pública. Departament de Salut.
- Ostrosky-Zeichner, L., Pappas, P., Shoham, S., Reboli, A., Barron, M., Sims, C., et al. (2009). Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses*, *54*, 46-51.
- Ostrosky-Zeichner, L., Sable, C., Sobel, J., Alexander, B., Donowitz, G., Kan, V., et al. (2007). Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *26*, 271-276.
- Oude Lashof, A., Rothova, A., Sobel, J., Ruhnke, M., Pappas, P., Viscoli, C., et al. (2011). Ocular manifestations of candidemia. *Clinical Infectious Diseases*, *53*, 262-268.
- Padovani de Souza, M., Gouvêa dos Santos, A., & Moreira Reis, A. (2016). Adverse drug reactions in patients receiving systemic antifungal therapy at a high-complexity hospital. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1-9.
- Pappas, P., Alexander, B., Andes, D., Hadley, S., Kauffman, C., Freifeld, A., et al. (2010). Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical Infectious Diseases*, *50*, 1101-1111.
- Pappas, P., Kauffman, C., Andes, D., Clancy, C., Marr, K., Ostrosky-Zeichner, L., et al. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, *62*, e1-e50.
- Patel, M., Kunz, D., Trivedi, V., Jones, M., Moser, S., & Baddley, J. (2005). Initial management of candidemia at an academic medical center: evaluation of the IDSA guidelines. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, *52*, 29-34.
- Patterson, T., Thompson III, G., Denning, D., Fishman, J., Hadley, S., Herbrecht, R., et al. (2016). Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, *63*, e1-e60.
- Pavese, P., Ouachi, Z., Vittoz, J.-P., Lebeau, B., Foroni, L., Allenet, B., et al. (2007). Revue de pertinence des prescriptions des nouveaux antifongiques systémiques dans un hôpital universitaire. *Medicine et maladies infectieuses*, *37*, S223-S228.
- Pemán, J., & Salavert, M. (2012). Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, *30*, 90-98.

- Pemán, J., Cantón, E., Quindós, G., Eraso, E., Alcoba, J., Guinea, J., et al. (2012). Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *Journal of Antimicrobial Therapy*, *67*, 1181-1187.
- Pérez-Blázquez, E. (2009). Importancia de la vigilancia oftalmológica durante el tratamiento de la enfermedad invasora por *Candida*. *Revista Iberoamericana de Micología*, *26*, 78-80.
- Perfect, J., Cox, G., Lee, J., Kauffman, C., de Repentigny, L., Chapman, S., et al. (2001). The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*, *33*, 1824-1833.
- Pfaller, M., & Diekema, D. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, *20*, 133-163.
- Pfaller, M., Messer, S., Woosley, L., Jones, R., & Castanheira, M. (2013). Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *Journal of clinical microbiology*, *51*, 2571-2581.
- Piarroux, R., Grenouillet, F., Balvay, P., Tran, V., Blasco, G., Millon, L., et al. (2004). Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*, *32*, 2443-2449.
- Poikonen, E., Lyytikäinen, O., Anttila, V.-J., Koivula, I., Lumio, J., Kotilainen, P., et al. (2010). Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infectious Diseases*, *10*, 312.
- Posaconazol-AEMPS. (s.f.). Ficha técnica de posaconazol
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/105320004/FT_105320004.pdf.
- Puig-Asensio, M., Padilla, B., Garnacho-Montero, J., Zaragoza, O., Aguado, J., Zaragoza, R., et al. (2014a). Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*, *20*, O245-O254.
- Puig-Asensio, M., Pemán, J., Zaragoza, R., Garnacho-Montero, J., Martín-Mazuelos, E., Cuenca-Estrella, M., et al. (2014b). Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 2014; *42*: 1423-32. . *Critical Care Medicine*, 1423-1432.
- Purkins, L., Wood, N., Klenermans, D., Greenhalgh, K., & Nichols, D. (2003). Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *British journal of clinical pharmacology*, *56*, 17-23.
- Ramos, A., Pérez-Velilla, C., Asensio, A., Ruiz-Antorán, B., Folguera, C., Cantero, M., et al. (2015). Antifungal stewardship in a tertiary hospital. *Revista Iberoamericana de Micología*, *32*, 209-213.

- Raymond, S., Henon, T., Grenouillet, F., Legrand, F., Woronoff-Lemsi, M., Hoen, B., et al. (2009). Audit clinique des prescriptions d'antifongiques systémiques couteux au centre hospitalier universitaire de Besançon. *Médecine et maladies infectieuses*, *39*, 125-132.
- Rentz, A., Halpern, M., & Bowden, R. (2000). The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clinical Infectious Diseases*, *31*, 1524-1528.
- Ringdén, O., Meunier, F., Tollemar, J., Ricci, P., Tura, S., Kuse, E., et al. (1991). Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *28*, 73-82.
- Rodriguez-Baño, J., Paño-Pardo, J., Alvarez-Rocha, L., Asensio, A., Calbo, E., Cercenado, E., et al. (2012). Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*, *22*.e1–22.e23.
- Salavert Lletí, M., Jarque Ramos, I., & Pemán García, J. (2006). Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínico terapéuticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *24*, 36-45.
- Sánchez-Portocarrero, J., Pérez-Cecilia, E., Corral, O., Romero-Vivas, J., & Picazo, J. (2000). The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, *37*, 169-179.
- Sandven, P., Bevanger, L., Digranes, A., Haukland, H., Mannsaker, T., & Gaustad, P. (2006). Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *Journal of Clinical Microbiology*, *1977-1981*.
- Sanz Alonso, M., Jarque Ramos, I., Salavert Lletí, M., & Pemán, J. (2006). Epidemiology of invasive fungal infections due to *Aspergillus* spp. and *Zygomycetes*. *Clinical Microbiology and Infection*, *12*, 2-6.
- Scully, E., Baden, L., & Katz, J. (2008). Fungal brain infections. *Current Opinion in Neurology*, *21*, 347-352.
- Sendid, B., Cotteau, A., François, N., D'Haveloose, A., Standaert, A., Camus, D., et al. (2006). Candidemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible links. *BMC Infectious Diseases*, *6*, 80.
- Sganga, G., Bianco, G., Frongillo, F., Lirosi, M., Nure, E., & Agnes, S. (2014). Fungal infections after liver transplantation: incidence and outcome. *Transplantation Proceedings*, *46*, 2314-2318.
- Shah, C., McKey, J., Spirn, M., & Maguire, J. (2008). Ocular candidiasis: a review. *British Journal of Ophthalmology*, *92*, 466-468.

- Shah, D., Yau, R., Weston, J., Lasco, T., Salazar, M., Palmer, H., et al. (2011). Evaluation of antifungal therapy in patients with candidaemia based on susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *66*, 2146-2151.
- Singh, N. (2003). Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infectious Disease Clinics of North America*, *17*, 113-134.
- Siopi, M., Siafakas, N., Vourli, S., Zerva, L., & Meletiadis, J. (2015). Optimization of polyene-azole combination therapy against aspergillosis using an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrobials Agents and Chemotherapy*, *59*, 3973-3983.
- Slain, D. (1999). Lipid-based amphotericin B for the treatment of fungal infections. *Pharmacotherapy*, *19*, 306-323.
- Sutepvarnon, A., Apisarnthanarak, A., Camins, B., Mondy, K., & Fraser, V. (2008). Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *29*(4), 370-373.
- Tamma, P., Avdic, E., Keenan, J., Zhao, Y., Anand, G., Cooper, J., et al. (2017). What is the more effective antibiotic stewardship. *Clinical Infectious Diseases*, *64*, 537-43.
- Timsit, J., Chemam, S., & Bailly, S. (2015). Empiric/pre-emptive anti-Candida therapy in non-neutropenic. *F1000Prime Reports*, *7*, 7-21.
- Tverdek, F., Rolston, K., & Chemaly, R. (2012). Antimicrobial stewardship in patients with cancer. *Tverdek, F. P., Rolston, K. V., & Chemaly, R. F. (2012). Antimicrobial stewardship in Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, *32*, 722-734.
- Ullmann, A., Akova, M., Herbrecht, R., Viscoli, C., Arendrup, M., Arian-Akdagli, S., et al. (2012). ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clinical Microbiology and Infection*, *18*, 53-67.
- Valerio, M., Rodriguez-Gonzalez, C., Muñoz, P., Caliz, B., Sanjurjo, M., & Bouza, E. (2014). Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *69*(7), 1993-1999.
- Valerio, M., Vena, A., Bouza, E., Reiter, N., Viale, P., Hochreiter, M., et al. (2015). How much European prescribing physicians know about invasive fungal infections management? *BMC infectious diseases*, *15*, 1.
- Vinikoor, M., Zoghby, J., Cohen, K., & Tucker, J. (2013). Do all candidemic patients need an ophthalmic examination? *International Journal of Infectious Diseases*, *17*, e146-e148.
- Vogelsinger, H., Weiler, S., Djanani, A., Kountchev, J., Bellmann-Weiler, R., Wiedermann, C., et al. (2006). Amphotericin B tissue distribution in autopsy material after treatment with

- liposomal amphotericin B and amphotericin B colloidal dispersion. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57, 1153-1160.
- Voriconazol-AEMPS. (s.f.). Ficha técnica de voriconazol.
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/02212025/FT_02212025.pdf.
- White, M. (1997). Editorial response: The contribution of fluconazol to the changing epidemiology of invasive Candidal infections. *Clinical Infectious Diseases*, 24, 1129-30.
- Wilson, L., Reyes, C., Stolpman, M., Speckman, J., Allen, K., & Beney, J. (2002). The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *VAlue in Health*, 5, 26-34.
- Wingard, J., White, M., Anaissie, E., Raffalli, J., Goodman, J., & Arrieta, A. (2000). A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*, 31, 1155-63.
- Yapar, N. (2014). Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 10, 95-105.
- Zaragoza, R., Pemán, J., Salavert, M., Viudes, A., Solé, A., Jarque, I., et al. (2008). Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4, 1261-1280.

Anexos

9. ANEXOS

Anexo I. Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de participar en el estudio que lleva por título:

“ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIFÚNGICOS RESTRINGIDOS EN HCSC-2013”

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. Es importante que lea esta hoja informativa con atención, y una vez leída nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Investigadores responsables: Rocío Manzano Lorenzo y Flavia Cecilia Chiarella, Paloma Merino Amador

Descripción general del estudio:

La finalidad del estudio es conocer el uso de antifúngicos en el hospital y evaluar los beneficios de la revisión de su tratamiento antifúngico por un equipo multidisciplinar.

Riesgos e inconvenientes para el participante:

La realización de este estudio no conlleva pruebas adicionales a las que se realicen para su diagnóstico y evolución, por lo que no se producirán efectos adversos como consecuencia de su participación. Tampoco se realizará ningún cambio en el tratamiento que su médico no haya indicado. Su participación en el estudio tan sólo consistirá en la recogida de datos clínicos y microbiológicos y seguimiento mientras esté en tratamiento con algún fármaco antifúngico.

Confidencialidad:

Los investigadores recogerán la información relativa a su estado de salud y seguimiento clínico, así como los resultados de las pruebas complementarias.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los datos recogidos para este estudio estarán recogidos mediante un código y sólo los investigadores de este estudio podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. En ningún informe escrito o publicaciones aparecerá su nombre.

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos ha estudiado la documentación de este estudio, y no ha manifestado objeciones desde el punto de vista ético. Cualquier información nueva sobre el estudio que pueda influir en su decisión de participar le será debidamente facilitada.

Si tiene alguna pregunta ahora, durante o al final del estudio, los investigadores estarán disponibles para contestarle.

Decisión de participar:

Los investigadores le piden que dé su consentimiento para utilizar sus datos clínicos, de forma anónima, durante su tratamiento con antifúngicos durante su ingreso.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de su tratamiento médico.

Anexo II. Consentimiento informado por escrito del paciente**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PACIENTE****Nombre del estudio:****Yo (o representante legal del paciente):**

_____(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y presto mi conformidad para participar en el estudio.

Recibo una copia de este modelo de consentimiento.

Nombre del participante (fecha y firma)

Nombre del investigador que llevó a cabo
el procedimiento de consentimiento
informado (fecha y firma)

Anexo III. Formulario de recogida de datos de visita basal/Formulario "Datos visita basal"

Datos visita basal	
Código episodio	0
Fecha reclutamiento	
Paciente reclutado por	
<input type="radio"/> Farmacia <input type="radio"/> Microbiología <input type="radio"/> Ambos <input type="radio"/> Otros	
Sexo	
<input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Femenino	
Fecha de nacimiento	
Sala de hospitalización	
<input type="radio"/> Urgencias <input type="radio"/> Hospitalizado	
Fecha de hospitalización	
Medicina (indique especialidad)	
<input type="radio"/> Medicina Interna <input type="radio"/> Digestivo <input type="radio"/> Cardiología <input type="radio"/> Neumología <input type="radio"/> Nefrología <input type="radio"/> Reumatología <input type="radio"/> Neurología <input type="radio"/> Oncología <input type="radio"/> Hematología <input type="radio"/> Otra	
Cirugía (indique especialidad)	
<input type="radio"/> General <input type="radio"/> Urología <input type="radio"/> Vascular <input type="radio"/> Neurocirugía <input type="radio"/> Cardíaca <input type="radio"/> Torácica <input type="radio"/> Traumatología <input type="radio"/> Otra	
Otros (indique especialidad)	
<input type="radio"/> Quemados <input type="radio"/> Pediatría <input type="radio"/> Obstetricia/Ginecología <input type="radio"/> Unidad trasplante <input type="radio"/> Hospital de día <input type="radio"/> Hospitalización domiciliaria <input type="radio"/> Otro	
Unidad de Cuidados Intensivos	
<input type="radio"/> Coronaria <input type="radio"/> UCI Mixta Adultos <input type="radio"/> UCI Médica Adultos <input type="radio"/> REA postQ <input type="radio"/> UCP <input type="radio"/> UCI Neonatal <input type="radio"/> UCI Pediatría	
Apache II en pacientes ingresados en UCI el día de la fungemia	
Procedía el paciente de otro hospital/institución	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	
Si es sí, indicar tipo de centro	
<input type="radio"/> Hospital <input type="radio"/> Centro Cuidados crónicos <input type="radio"/> Otros	
Aislamiento de hongo (en el momento del reclutamiento o previo)	
Hemocultivo fecha	
Líquido corporal Fecha	
Exudado Fecha	
Aspirado bronquial Fecha	
Espujo Fecha	
Orina	
LCR Fecha	
biopsia	

¿Ingreso (más de 24) durante los 3 meses previos? Sí No Desconocido

Factores predisponentes y enfermedad de base (en los 3 meses previos a infección fúngica)

¿Existían factores predisponentes? Sí No

Tumor sólido/hematológico Leucemia Linfoma Órgano sólido No Desconocido

Situación clínica en el momento de la fungemia Debut Remisión completa R. parcial Tumor resistente Recidiva Otro

Fecha del último tratamiento para la enfermedad de base

Tipo tratamiento para enfermedad de base QT 1ª Línea QT 2ª Línea AutoTMO AloTMO Radioterapia Mantenimiento Cirugía en el mes previo (como tto tumor) Otras

Otra condición hematológica (aplasia...) Sí No Desconocido

Receptor trasplante Sí No Desconocido

Si sí, marcar el órgano(s) trasplantado(s) Riñón Corazón Pulmón Hígado Páncreas Intestino delgado Médula ósea Stem cells Otro

Neutropenia (cuando la fungemia) Sí No Desconocido

Si sí, recuento de neutrófilos <100 <500 <1000

Mucositis Sí No Desconocido

Diarrea Sí No Desconocido

VIH+ Sí No Desconocido

Si sí, ¿cumple criterios de SIDA? Sí No Desconocido

Recuento CD4

Fecha CD4 más reciente

Enfermedad cardiovascular Sí No Desconocido

Si sí, especificar diagnóstico Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca Otras

Enfermedad pulmonar <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	Si sí especificar diagnóstico <input type="radio"/> Asma <input type="radio"/> EPOC <input type="radio"/> Otras <input type="text"/>
Enfermedad hepática <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	Si sí, especificar diagnóstico <input type="radio"/> Cirrosis <input type="radio"/> Hepatitis crónica <input type="radio"/> Hepatitis aguda
Insuficiencia renal <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	Si sí, especificar diagnóstico <input type="radio"/> Insuficiencia renal aguda <input type="radio"/> Insuficiencia renal crónica
	¿Sigue el paciente diálisis? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Hemodiálisis <input type="radio"/> Diálisis peritoneal <input type="radio"/> Hemofiltración
	Si hemodiálisis, a través de <input type="radio"/> FAV <input type="radio"/> CVC yugular <input type="radio"/> CVC femoral <input type="radio"/> CVC subclavia
Diabetes mellitus <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	Si sí, especificar tratamiento <input type="radio"/> Insulina <input type="radio"/> Dieta exclusivamente <input type="radio"/> Antidiabéticos orales <input type="radio"/> Desconocido
Enfermedad neurológica <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	Si sí, especificar diagnóstico <input type="radio"/> ACV <input type="radio"/> Epilepsia <input type="radio"/> Demencia <input type="radio"/> Otros <input type="text"/>
Enfermedad autoinmune <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	Si sí, especificar diagnóstico <input type="radio"/> Artritis reumatoide <input type="radio"/> Esclerodermia <input type="radio"/> LES <input type="radio"/> Otros <input type="text"/>
¿Se trata con inmunosupresores?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido
Enfermedad inflamatoria intestinal <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	¿Se trata con inmunosupresores? <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido
Cirugía (en los 3 meses previos) <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	Si sí, tipo de cirugía <input type="radio"/> Abdominal <input type="radio"/> Ginecológica <input type="radio"/> Cardio-torácica <input type="radio"/> Otras <input type="text"/> <input type="radio"/> Urológica
Nutrición parenteral <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido	

Si el paciente presentaba otro factor predisponente no señalado previamente, especificar aquí

Tratamiento antifúngico sistémico		<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Desconocido
Indicación tto antifúngico actual				
<input type="radio"/> Profilaxis hematológica	<input type="radio"/> Profilaxis	<input type="radio"/> Empírico	<input type="radio"/> Dirigido	
Fármaco antifúngico1				
Dosis total recibida en mg/día 1				
Pauta	Vía de administración			
Fecha inicio1				
Fecha fin1				
Fármaco antifúngico2				
Dosis total recibida en mg/día 2				
Pauta	Vía de administración			
Fecha inicio2				
Fecha fin2				
Fármaco antifúngico3				
Dosis total recibida en mg/día 3				
Pauta	Vía de administración			
Fecha inicio3				
Fecha fin3				
Fármaco antifúngico 4				
Dosis total recibida en mg/día 4				
Pauta	Vía de administración			
Fecha inicio4				
Fecha fin4				
Tratamiento antibacteriano durante el mes previo		<input type="radio"/> Sí	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Desconocido
Especificar tto anti	Especificar tto anti	Especificar tto anti		
Corticoides mes previo				
<input type="radio"/> Sí				
<input type="radio"/> No				
<input type="radio"/> Desconocido				

Tratamiento inmunosupresor

- Sí
 No
 Desconocido

Fármacos inmunosupresores1

- Corticoides el mes previo (>10mg/día de metilprednisolona durante >= 5 días)
 Ciclosporina Ciclofosfamida Tacrolimus Ácido micofenólico
 Azatioprina Quimioterapia Everolimus Otros
 Metotrexate Biológicos Sirolimus Micofenolato de mofetil

Fármacos inmunosupresores2

- Corticoides el mes previo (>10mg/día de metilprednisolona durante >= 5 días)
 Ciclosporina Ciclofosfamida Tacrolimus Ácido micofenólico
 Azatioprina Quimioterapia Everolimus Otros
 Metotrexate Biológicos Sirolimus Micofenolato de mofetil

Fármacos inmunosupresores3

- Corticoides el mes previo (>10mg/día de metilprednisolona durante >= 5 días)
 Ciclosporina Ciclofosfamida Tacrolimus Ácido micofenólico
 Azatioprina Quimioterapia Everolimus Otros
 Metotrexate Biológicos Sirolimus Micofenolato de mofetil

Fármacos inmunosupresores4

- Corticoides el mes previo (>10mg/día de metilprednisolona durante >= 5 días)
 Ciclosporina Ciclofosfamida Tacrolimus Ácido micofenólico
 Azatioprina Quimioterapia Everolimus Otros
 Metotrexate Biológicos Sirolimus Micofenolato de mofetil

Fármacos inmunosupresores5

- Corticoides el mes previo (>10mg/día de metilprednisolona durante >= 5 días)
 Ciclosporina Ciclofosfamida Tacrolimus Ácido micofenólico
 Azatioprina Quimioterapia Everolimus Otros
 Metotrexate Biológicos Sirolimus Micofenolato de mofetil

Anexo IV. Formulario "Adecuación del tratamiento antifúngico"

ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO	
Código del episodio	0
Fecha de evaluación de la adecuación	01/01/2016
<p>¿Estaba indicado el uso de antifúngico?</p> <p><input type="radio"/> si, por sospecha (empíricamente)</p> <p><input type="radio"/> si, por profilaxis</p> <p><input type="radio"/> si, por confirmación</p> <p><input type="radio"/> no</p>	<p>Indicad motivo por el que no esta indicado</p> <input type="text"/>
<p>¿Es el antifúngico adecuado?</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>¿Dosis correcta?</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No, dosificación excesiva</p> <p><input type="radio"/> No, dosificación escasa</p>
<p>¿Es el intervalo posológico el correcto?</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>¿Duración correcta?</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No, retardo en poner antifungico</p> <p><input type="radio"/> No, duración excesiva</p> <p><input type="radio"/> No, duracion menor de la necesaria</p>
<p>¿vía de administración correcta?</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>¿Es el fco la alternativa mas CE?</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>

Anexo V. Formulario "Datos visita final"

Datos visita final			
Código episodio	<input type="text" value="0"/>		
Fecha última visita	<input type="text"/>		
Indique si el paciente tuvo evidencia de toxicidad como resultado de la administración de cualquiera de estos antifúngicos			
Antifúngico 1	<input type="text"/>	¿Se realizó la retirada del fármaco 1? <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Evolución de la toxicidad1 <input type="radio"/> Resolución <input type="radio"/> Mejoría <input type="radio"/> NO resolución <input type="radio"/> Desconocido
Toxicidad 1	<input type="text"/>		
Antifúngico 2	<input type="text"/>	¿Se realizó la retirada del fármaco 2? <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Evolución de la toxicidad2 <input type="radio"/> Resolución <input type="radio"/> Mejoría <input type="radio"/> NO resolución <input type="radio"/> Desconocido
Toxicidad 2	<input type="text"/>		
Antifúngico 3	<input type="text"/>	¿Se realizó la retirada del fármaco 3? <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Evolución de la toxicidad3 <input type="radio"/> Resolución <input type="radio"/> Mejoría <input type="radio"/> NO resolución <input type="radio"/> Desconocido
Toxicidad 3	<input type="text"/>		
¿Se realizaron hemocultivos de control durante el seguimiento? <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No			
Fecha Hemocultivo1	<input type="text"/>	Resultado hemocultivo1	<input type="text"/>
Fecha hemocultivo2	<input type="text"/>	Resultado hemocultivo2	<input type="text"/>
Causa fin de episodio		Si muerte, ¿cuál fue la causa?	
<input type="radio"/> Muerte <input type="radio"/> Alta médica <input type="radio"/> Sigue hospitalizado, aunque asintomático <input type="radio"/> Otras		<input type="radio"/> Complicación relacionada con la fungemia <input type="radio"/> Otra no relacionada <input type="radio"/> Causa desconocida	
Fecha fallecimiento	<input type="text"/>		

Anexo VI. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 13/139-E
26 de abril de 2013

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 24/04/2013, acta 4.2/13 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Estudio de utilización de antifúngicos restringidos en el Hospital Clínico San Carlos"

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por **Dña Rocío Manzano Lorenzo** como investigadora principal en el Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 26 de abril de 2013

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos